

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULTAD DE MEDICINA,
DAR ES SALAAM, TANZANIA

Uso del manitol en el tratamiento del edema cerebral en la malaria cerebral

Por el Dr.:

MANUEL CASTRO GARZON*

y el Prof.:

M. HAMZA, M.B., F.R.C.P., D.C.H.**

Castro Garzón, M.; Hamza, M. M.B., F.R.C.P., D.C.H. *Uso del manitol en el tratamiento del edema cerebral en la malaria cerebral.* Rev Cub Ped 50: 2, 1978.

Se plantea que una solución de manitol al 20% fue utilizada en el tratamiento del edema cerebral en 25 pacientes probados y 5 sospechosos de malaria cerebral, ingresados en la sala A-1, del departamento de pediatría, del Hospital Universitario Muhimbili, en Dar es Salaam, Tanzania, Africa, entre junio 1 y diciembre 1 de 1976. Se señala que la dosis utilizada fue de 1 a 1,5 gramos por kilo de peso corporal por dosis, repetida cada 4 a 6 horas durante 24 a 48 horas después de su ingreso. De los pacientes tratados, 27 sobrevivieron y sólo 3 fallecieron. De los que sobrevivieron, 3 mostraron signos y síntomas de daño cerebral irreversible. Se destaca que la frecuencia de malaria cerebral en nuestra serie fue del 12,5%. La tasa de letalidad fue del 10% para los pacientes con malaria cerebral y del 1,2% para todos los pacientes con malaria, ingresados durante este período. Se cree que el uso del manitol para el tratamiento del edema cerebral en todos los casos de malaria cerebral puede prevenir la muerte súbita causada por ésta y también reducir la frecuencia de daño cerebral que puede quedar después como secuela.

INTRODUCCION

La malaria, es una de las enfermedades más frecuente en los trópicos, y tiene una alta tasa de mortalidad, en especial entre los niños menores de 2 años.

Una de sus más peligrosas complicaciones, es la malaria cerebral. En esta complicación, un gran número de esquizontes bloquean los capilares del SNC, provocando daño de las paredes de los vasos y dejando pasar líquido dentro del cerebro.¹ Esto provoca un cuadro clínico que simula una meningoencefalitis aguda.

Este tipo de complicación, es muy frecuente en los casos de malaria debida a *P. Falciparum*, en la cual la parasitemia puede ser muy alta incluso con bajos conteos periféricos. En Tanzania, la ma-

* Especialista de I grado en pediatría del INOR, La Habana, Cuba. Consultante de pediatría en el Hospital Muhimbili, Dar es Salaam, Tanzania.

** Departamento de pediatría de la Facultad de Medicina. Dar es Salaam, Tanzania.

laria por *P. Falciparum* es la más frecuentemente vista (más del 95%).²

En las series revisadas por diferentes autores, la frecuencia de malaria cerebral osciló entre 1,6%,³ y 14,4%.⁴

El propósito de nuestro trabajo es mostrar el valor del manitol en el tratamiento del edema cerebral producido por malaria cerebral, que puede causar la muerte súbita o dejar secuelas permanentes de daño del SNC, en aquellos casos que se recuperan de la misma.

MATERIAL Y METODO

El material de este estudio lo constituyeron todos los casos admitidos en la sala A-1, del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Muhimbili, Dar es Salaam, Tanzania, bajo la supervisión del autor, durante el período comprendido entre junio 1 y diciembre 1 de 1976, en los cuales se hizo el diagnóstico de malaria clínica o de malaria cerebral.

Todos los casos de malaria clínica, fueron examinados por el autor, y se anotaron los siguientes datos: nombre, edad, sexo, peso, estado nutricional, temperatura al momento del ingreso, si presentó vómitos, y si tenía esplenomegalia y palidez.

Un examen neurológico completo, fue realizado a cada niño, anotándose especialmente: nivel de conciencia, presencia de convulsiones, su tipo y duración, abombamiento de la fontanela anterior, presencia de rigidez de nuca o cualquier otra deficiencia neurológica.

En todos los casos se realizaron las siguientes investigaciones: gota gruesa, en busca de parásitos de la malaria; determinación de hemoglobina, conteo de leucocitos con diferencial, y se tomó con sumo cuidado una muestra de líquido cefalorraquídeo para determinación de glucosa, proteínas, células y cultivo.

Los criterios seguidos para el diagnóstico de la malaria cerebral fueron los mismos que los utilizados por *Mitchel*¹ y *Musoke*.⁵

Los parámetros utilizados para confirmar el diagnóstico fueron:

- a) Aumento de la presión del LCR, con líquido claro, con menos de 5 células por mm³, niveles de glucosa y proteínas normales y un cultivo estéril después de 48 horas.
- b) Con una gota gruesa positiva a parásitos de la malaria, generalmente fuertemente positiva XXX, aunque en 5 casos este examen fue negativo.
- c) Con una buena y rápida respuesta al tratamiento antimalárico, en ausencia de cualquier otra afección capaz de dar dichos síntomas.

Tan pronto se hizo el diagnóstico de malaria cerebral, se inició el siguiente tratamiento:

1. Hidratación por vía endovenosa de acuerdo con su superficie corporal, con dextrosa al 5% con 5 a 7 ml de bicarbonato de sodio al 5%, en dosis que variaron entre 1 000 a 1 500 ml, por metro cuadrado sc en 24 horas o solución Darrow's al 50% con dextrosa al 5% en las mismas cantidades por metro cuadrado de sc por día.
2. Manitol al 20%, por vía intravenosa a razón de 1,0 a 1,5 g por kilo de peso corporal, por dosis, repetido cada 4 horas, en dependencia del estado del paciente y durante 24 a 48 horas.
3. Diazepán (Valium), a razón de 0,5 a 1 mg por kilo de peso corporal por dosis, vía intramuscular o intravenosa y repetido cada 8 horas, si continuaban las convulsiones.
4. Fosfato de cloroquina, por vía intramuscular en dosis de 5 mg por kilo de peso corporal como dosis inicial. Una nueva dosis de 2 mg por kilo de peso, fue administrada 6 horas después en los casos que se mantenían aún inconscientes. Los casos después de recuperar la conciencia, recibieron una dosis por vía bucal de cloroquina, de 10 mg por kilo de peso por día, en una

sola toma durante los tres siguientes días.

5. La temperatura se controló mediante baños fríos y antitérmicos por vía bucal (paracetamol).
6. Aspiración de las secreciones nasofaríngeas cada vez que fue necesario y algunos casos requirieron el uso de oxígeno.
7. Nada a ingerir por vía bucal durante las primeras 6 a 8 horas, seguido de dieta líquida durante las siguientes 24 a 36 horas, si el niño recuperó la conciencia.
8. Fueron necesarios en todos los casos cuidados generales de enfermería propios de un coma.

Los líquidos por vía intravenosa fueron discontinuados después de 24 a 48 horas, cuando la condición general del niño había mejorado, estaba consciente, y las convulsiones habían cesado. Aquellos niños que hicieron una buena recuperación fueron dados de alta del hospital alrededor del 5to. día después de su ingreso y seguidos por consulta externa cada dos semanas.

RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron ingresados 240 niños diagnosticados con malaria clínica, de los cuales 30 casos fueron diagnosticados como malaria cerebral (12,5%) (cuadro I).

Entre los casos de malaria clínica, 112 (46,7%) de ellos, tuvieron una gota gruesa positiva de parásitos de malaria, mientras que entre los casos de malaria cerebral, 25 de 30 (83%), tuvieron una gota gruesa positiva, la mayoría con XX a XXX por campo de alto poder en la gota gruesa. Hubo 5 casos que se diagnosticaron como malaria cerebral, y en los cuales no pudo demostrarse el plasmodio en la gota gruesa, pero que fueron tratados como tal y se recuperaron todos, siendo dados de alta como curados 5 días después de su ingreso.

Usualmente, las convulsiones cesaron después de la administración de la primera dosis de manitol, y recuperó la conciencia después de la segunda dosis, entre 6 y 12 horas después de iniciado el tratamiento con el mismo. Los signos y síntomas de aumento de la presión

CUADRO I

FRECUENCIA DE MALARIA CEREBRAL
SALA A-I, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, MUHIMBILI HOSPITAL
DAR ES SALAAM - TANZANIA - 1976

| | Jun. | Jul. | Ago. | Sep. | Oct. | Nov. | Total |
|---|------|------|------|------|------|------|-------|
| Ingresos por malaria | 42 | 36 | 39 | 44 | 35 | 44 | 240* |
| De ellos presentaron malaria cerebral | 5 | 4 | 6 | 7 | 4 | 4 | 30 |
| Casos de malaria cerebral con gota gruesa positiva a <i>P. falciparum</i> | 4 | 3 | 5 | 6 | 3 | 4 | 25 |
| Casos de malaria cerebral dados de alta vivos | 4 | 4 | 5 | 7 | 4 | 3 | 27** |
| Muertes debidas a malaria cerebral | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3*** |

* 210 casos con malaria clínica, sin ningún fallecido.

** Dos casos fueron dados de alta con daño cerebral permanente, como secuela.

*** Dos casos murieron antes de 6 horas después del ingreso y el tercero antes de recibir manitol.

Fuente: estadísticas Sala A-I, Departamento Pediatría, Muhimbili Hospital.

CUADRO II
MALARIA CEREBRAL
 INCIDENCIA, TASAS DE MORTALIDAD Y % DAÑO CEREBRAL
 EN SERIES COMPARADAS (56-76)

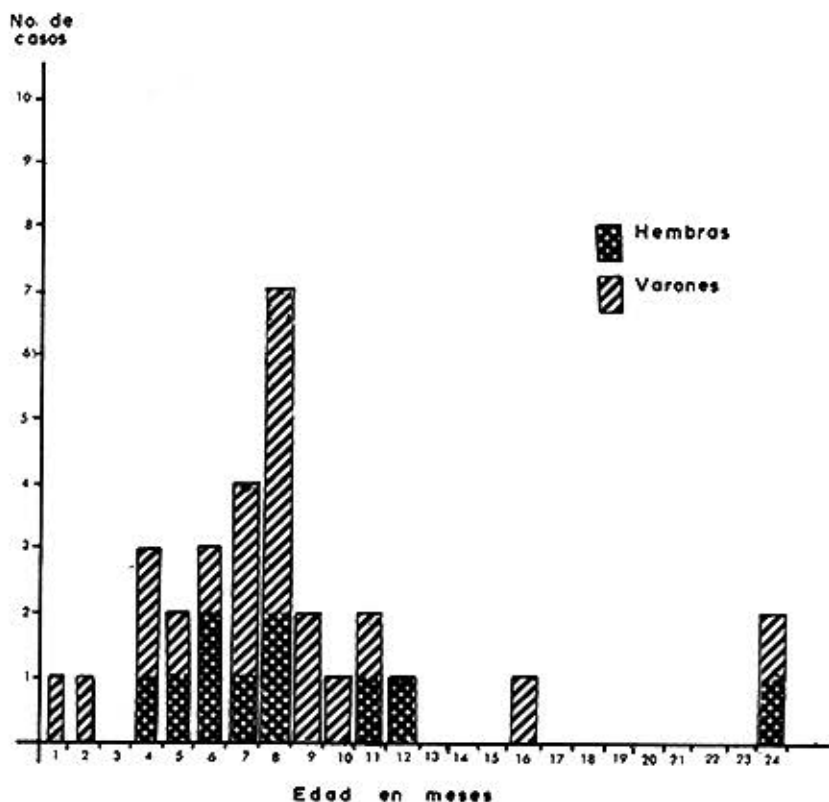
| | <i>Rothe</i> ^{3,5} | <i>Musoke</i> ³ | <i>Peters</i> ³ | <i>Kingston</i> ^{3,4} | <i>Mitchel</i> ⁴ 1ra. | <i>Mitchel</i> ⁴ 2da. | Nuestra Serie |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Año del estudio | 1956 | 1966 | 1970 | 1971 | 1971 | 1972 | 1976 |
| Lugar del estudio | Kenya | Uganda | Viet-Nam | Liberia | Transvaal | Transvaal | Tanzania |
| Ingresos por malaria | — | — | 1 200 | — | 116 | 283 | 240 |
| Casos de malaria cerebral | 100 | 20 | 19 | 15* | 6 | 41 | 30 |
| % de malaria cerebral | — | — | 1,6 | — | 5,1 | 14,4 | 12,5 |
| Muertes debidas a malaria cerebral | 22 | 6 | — | 3 | 4 | 9 | 3 |
| Tasa de letalidad (%) | 22% | 30% | — | 20% | 66,6% | 21,9% | 10% |
| Casos con daño SNC | — | — | — | 6,7 | — | 7,3 | 6,7 |
| Tratamiento administrado para el edema cerebral | No | No | No | Urea in- trave nosa | No | Esteroi- des | Manitol |

* Sólo 10 de los 15 casos recibieron urea intravenosa en azúcar invertido.

— No señalado en los informes.

Fuente: Referencias^{3-5,34,35} y estadísticas sala A-I Departamento Pediatría, Muhimbili Hospital.

Gráfico



intracraneal desaparecieron paulatinamente y en las siguientes 24 horas, la condición general del niño mejoró.

Los tres casos que fallecieron (1 masculino y 2 femeninos, de 9, 10 y 24 meses de edad), lo hicieron antes de 6 horas posteriores a su ingreso, y uno de ellos antes de recibir manitol. Los tres presentaron una gota gruesa fuertemente positiva a parásitos de la malaria (XXX). Dos casos, ambos masculinos, después de una aparente recuperación de su estado grave, quedaron con daño permanente del SNC y uno de ellos tiene un electroencefalograma patológico.

La distribución por sexo de los casos de malaria clínica fue de 149 masculinos y 91 casos femeninos, siendo entre los casos de malaria cerebral, 20 masculinos y 10 femeninos. La edad promedio de los casos fue entre 6 y 8 meses (gráfico).

La tasa de letalidad en nuestra serie fue de 10% (3/30), entre los casos de malaria cerebral, y de 1,2% (3/240), entre todos los casos de malaria admitidos en nuestra sala, durante el período de estudio.

La frecuencia de daño cerebral en nuestra serie fue de 6,7% (2/30). Nuestros resultados son comparados con los de otros autores en el cuadro II.

DISCUSION

El manitol, $\text{CH}_2\text{OH-CH(OH)}_4\text{-CH}_2\text{OH}$, es un alcohol polihídrico derivado de la manosa, principal constituyente del manna. Fue descubierto por Proust en 1806. Es una sustancia blanca y cristalina, de bajo peso molecular, obtenible comercialmente de la glucosa. Hidroliza fácilmente en el tubo digestivo, por lo que debe utilizarse por vía parenteral intravenosa.

En concentraciones del 20 ó 25%, está probado su efectividad en provocar la deshidratación celular y la diuresis osmótica.^{6,7} Es efectivo en el tratamiento del edema cerebral de cualquier origen,⁸⁻¹⁴ así como para la reducción de la tensión intraocular,¹⁰⁻¹² ha sido utilizado en los politraumatizados,¹⁵ en el tratamiento del edema cerebral en las meningoencefalitis,^{9,10,12} así como en el edema postraumatismo neonatal.²¹⁻²³

La clásica teoría de la patogenia de la malaria cerebral,²⁴ es que se ocluyen los vasos cerebrales, por hematíes aglutinados, llenos de parásitos de malaria, provocando anoxia, y edema, hemorragias perivasculares que pueden ir seguidos de trombosis vasculares; esta teoría más elaborada por Yoeli,¹ muestra que hay además una forma de daño de las paredes vasculares en forma "balonada", típica de esta afección. La acción del manitol en esta afección es fundamentalmente antiedema cerebral, pero sus propiedades diuréticas asimismo pueden ser de valor en la prevención de la insuficiencia renal.

No hemos encontrado ningún informe referente al empleo del manitol en el control del edema cerebral en los casos de malaria cerebral.²⁴⁻²⁸

En dosis normales, el manitol no tiene efectos colaterales o reacciones secundarias de importancia. La hiponatremia puede aparecer, si el niño no es adecuadamente hidratado y vigilado, o si se prolonga demasiado su uso. La extravasación del líquido provoca edema y tromboflebitis.

En nuestro país, el uso del manitol en el tratamiento del edema cerebral en los casos de meningoencefalitis, así como ensayos realizados en el tratamiento del traumatismo neonatal, han hecho descender mucho, las tasas de mortalidad por estas afecciones.

Nosotros creemos, que con el uso de este esquema de tratamiento en todos los casos de malaria cerebral, las tasas de mortalidad de la misma se verán notablemente reducidas, y la frecuencia de secuelas será mucho menor y concluimos que: el manitol es de gran beneficio en el tratamiento del edema cerebral provocado por malaria cerebral.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al equipo de enfermeras de nuestra sala por su ayuda y dedicación, así como a los técnicos del laboratorio pediátrico Mr. Pemji, Z. y Ulomi, R., sin cuya cooperación no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

SUMMARY

Castro Garzón, M.; Hamza, M. *The use of mannitol in the treatment of cerebral edema from cerebral malaria.* Rev Cub Ped 50: 2, 1978.

A 20% mannitol solution was used in treating cerebral edema in 25 patients with cerebral malaria and 5 patients with suspicions of this disease who were admitted to the A-1 ward of the pediatric service of the Muhimbili University Hospital, Dar es Salaam, Tanzania, Africa, between June 1 and December 1, 1976. A 1-1, 5 g/kg body weight dose which was repeated every 4-6 hours during 24-48 hours after admittance was used. Twenty-seven patients survived and only 3 died. Three out of patients who survived had signs and symptoms of irreversible brain damage. In our series, a 12.5% rate of cerebral malaria was found. Among patients with cerebral malaria the mortality rate was 10%, and among

a'l patients with malaria who were admitted during that time it was 1.2%. It is assumed that the use of mannitol in treating cerebral edema from cerebral malaria can prevent the sudden death as well as reduce the frequency of brain damage which could remain as a sequel.

RESUME

Castro Garzón, M.; Hamza, M. M. B., F.R.C.P., D.C.H. *Utilisation du mannitol dans le traitement de l'œdème cérébral dans le paludisme cérébral.* Rev Cub Ped 50: 2, 1978.

Les auteurs signalent qu'une solution de mannitol à 20% a été utilisée dans le traitement de l'œdème cérébral chez 25 patients certains et 5 suspects de paludisme cérébral, hospitalisés à la salle A-1, du département de pédiatrie de l'Hôpital Universitaire Muhimbili, à Dar es Salaam, Tanzanie, Afrique, entre le 1 juin et le 1 décembre 1976. On signale que la dose utilisée a été de 1 à 1,5 grammes par kilo de poids corporel par dose, répétée toutes les 4 ou 6 heures pendant 24 à 43 heures après l'hospitalisation. De ces patients traités, 27 ont survécu et seulement 3 sont décédés. Des survivants, 3 ont présenté des signes et des symptômes d'atteinte cérébrale irréversible. On souligne que la fréquence de paludisme cérébral dans notre série a été de 12.5%. Le taux de létalité a été de 10% pour les patients avec paludisme cérébral et de 1.2% pour tous les patients avec paludisme, hospitalisés pendant cette période. On croit que l'utilisation du mannitol pour le traitement de l'œdème cérébral dans tous les cas de paludisme cérébral peut prévenir la mort subite occasionnée par ceci, et encore réduire la fréquence d'atteinte cérébrale qui peut rester comme séquelle.

РЕЗЮМЕ

Кастро Гарзон, М.; Гамза, М.М.Б.; Ф.Р.П., Д.С.Г. *Использование манитола в лечении отека головного мозга при селебральной малярии.* Rev Cub Ped 50: 2, 1978.

Подчеркивается, что двадцатипроцентный раствор манитола был использован при лечении отека головного мозга у двадцати пяти -- контрольных пациентов и у пяти подозреваемых в болезни селебральной малярией, госпитализированных в зале А-1 педиатрического отделения Университетского Госпиталя Муимбили в Дар эс Салаам, Танзания, Африка, в период с 10го июня по 10е декабря 1976 года. Указывается, что использованная доза равнялась дозе одной и полутора граммам на килограмм физического веса и повторявшаяся каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов с момента госпитализации пациента. Из общего числа лечившихся пациентов двадцать выжили и только трое умерли. У трех из выживших были обнаружены признаки и симптомы поражения головного мозга без -- восстановления. Показывается, что частота повторений селебральной малярии в нашей серии была равна 12,5%. Процент летальности при случаях заболевания селебральной малярией был равен десяти, а при заболевании малярией этот процент уже был равен 1,2 из общего числа госпитализированных в течение вышеуказанного периода. Думается, что применение манитола для лечения отека -- головного мозга во всех случаях селебральной малярии может предотвратить и уменьшить повышенную смертность, вызываемую этой болезнью, а также сократить частоту повторений мозговых поражений, которые могут остаться после болезни как её последствие.

BIBLIOGRAFIA

1. Yoeli, M. et al. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 70: 29-35, 1976.
2. Clyde, D. F. *Malaria en Tanzania*. 1ra. Ed. 1967.
3. Peters, A. *Quimioterapia de la malaria*. 1ra. ed. p-480, 1970.
4. Mitchel, A. D. *S Afr Med J* 48: 1353-4, 1974.
5. Musoke, L. K. *East Afr Med J* 43: 561-4, 1966.
6. Lantsberg, L. A. *Klin Med (Moskwa)* 41: 93, 1963.
7. Udupa, K. N. et al. *Indian J Med Res* 59: 1454-9, 1971.
8. Batzdorf, U. *Manejo del edema cerebral en pediatría*. *Pediatrics* 58: 78-87, 1976.
9. *Normas de Pediatría de Cuba*. 2da. Edit. Ed. Revolucionaria, 1975.
10. Nelson, W.; Nelson. *Text book of pediatrics* 10ma. ed. p-775, 1975.
11. Zayed, A. et al. *Bull Ophtalmol Soc Egypt* 64: 483-90, 1971.
12. Pap, Z. et al. *Klin Monastbl Augenkeilkd* 160: 624027, 1972.
13. Stark, G. *Dev Med Child Neurol* 14: 314-6, 1972.
14. Arseni, C. et al. *Rev Roum Med (Neurol-Psichiatri)* 13: 179, 1975.
15. Shenkin, H. et al. *J Neurosurg* 19: 897, 1962.
16. Becks, J. W. *Acta Chirurg Belg* 73: 628-39, 1974.
17. Miller, J. D. et al. *J Neurosurg* 42: 274-81, 1975.
18. Wise, M. L.; Charter, N. *J Neurosurg* 19: 1038-43, 1962.
19. Candilise, L. y otros. *Uso del manitol en politraumatizados*. *Stroke* 6: 353-56, 1975.
20. Szcwzykowski, J. et al. *J Neurosurg* 43: 136-41, 1975.
21. Castro, M.; Galindo, C. *Uso del manitol en el trauma del R. N. (Reporte preliminar)* Congreso Nac. Pediatría. Cienfuegos. 1974 (pp).
22. Marchal, C. et al. *Pediatrie* 27: 709-19, 1972.
23. Koreneva, G. P. et al. *Pediatriia (Rus)* 51: 43-5, 1972.
24. Marsden, P. D. et al. *Contemp Neurol Ser* 12: 29-44, 1975.
25. Yoeli, M. et al. *Trasn R Soc Trop Med Hyg* 69: 4-5, 1975.
26. Verdraguer, J. *J Trop Med Hyg* 72: 131-3, 1969.
27. Attah, E. B.; Ejeckman, C. G. *Trop Geog Med* 26: 359-62, 1974.
28. Armengaud, M. et al. *Med Afr Noire* 22: 363-66, 1975.
29. Eales, L. S. *S Afr Med J* 48: 1386-9, 1974.
30. Yoeli, M. et al. *Science* 184: 572-3, 1974.
31. Porath, U. et al. *Monatsschr Kinderheilkd* 122: 446-7, 1974.
32. Vachon, F. et al. *Bull WHO* 50: 169-75, 1974.
33. Henriquez, F. G. *Arq Neuropsichiatri* 305-14, 1972.
34. Kingston, M. E. *J. Trop Med Hyg* 74: 249-52, 1971.
35. Rothe, H. *East Afr Med J* 33: 405-6, 1956.
36. Collomb, H.; Rey, M. *Med d'Afrique Noire* 14: 219, 1967.
37. Blount, A. *Ann Int Med* 70: 12, 1969.
38. Zalachkowl, S. M. *Vrach Delo* 12: 104-5, 1971.

Recibido: enero 20, 1977.

Aprobado: marzo 17, 1977.