BENEFICIO DEL USO DEL MANITOL EN EL TRATAMIENTO DEL AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACOMPARTIMENTAL EN PACIENTES CON OFIDIOTOXICOSIS SEVERA QUE INGRESARON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ (HUEM) ENTRE LOS AÑOS 2015-2022

Gabriel Alberto Rincon Clavijo[1] - Julieth Riaño Perez[2] - Maria del Mar Chavarro Moreno [3]- Valentina Rojas Cuadros[3] - Cristian Camilo Mandón Jaime[3]

1. Médico general Fundación Universitaria San Martin –Especialista en toxicología clínica Universidad de los Andes Estado Mérida
2. Médico general Universidad de Santander (UDES)- Especialista en epidemiología clínica Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB)
3. Médicos internos Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM)

RESUMEN

Dentro de las complicaciones de la mordedura de serpiente, se encuentra el síndrome compartimental el cual tiene un diagnóstico clínico y existe controversia sobre el tratamiento inicial del mismo; respecto a un manejo conservador (manitol) o quirúrgico (fasciotomía). Este estudio descriptivo transversal busca identificar el beneficio del manitol en el tratamiento del aumento de la presión intracompartimental en pacientes con accidente ofídico severo que ingresaron en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) entre los años 2015-2022. De manera retrospectiva, se revisaron las historias clínicas de 40 pacientes con accidente ofídico severo que ingresaron a la institución, 18 tuvieron riesgo de aumento de la presión intracompartimental, de estos, 15 recibieron tratamiento inicial con manitol teniendo una mejoría clínica 13 pacientes ($p<0.001$). Por lo tanto, el manitol podría considerarse una alternativa para el manejo del riesgo de aumento de la presión intracompartimental en pacientes con accidente ofídico severo.

Palabras clave: mordedura de serpiente, envenenamiento por mordedura de serpiente, manitol, síndrome compartimental y fasciotomía

ABSTRACT

Among the complications of snakebite, there is compartment syndrome which has a clinical diagnosis and there is controversy about the initial treatment of it; regarding conservative (mannitol) or surgical (fasciotomy) management. This cross-sectional descriptive study seeks to identify the benefit of mannitol in the treatment of increased intracompartmental pressure in patients with severe snakebite who were admitted to the Erasmo Meoz University Hospital (HUEM) between the years 2015-2022. Retrospectively, the medical records of 40 patients with severe snakebite who entered the institution were reviewed, 18 were at risk of increased intracompartmental pressure, of which 15 received initial treatment with mannitol with a total of 13 showing clinical improvement ($p<0.001$). Therefore, mannitol could be considered an alternative for the management of the risk of increased intracompartmental pressure in patients with severe snakebite.

Keywords: snakebite, snakebite envenomation, mannitol, compartment syndrome and fasciotomy.

INTRODUCCIÓN

La mordedura de serpiente es un problema de salud pública de notificación obligatoria desde el 2004 en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que mundialmente 5,4 millones de personas al año sufren de una mordedura de serpiente y de estos casos, 2,7 fueron ofidiotoxicosis (2). En Colombia según informes del Instituto Nacional de Salud (INS) y el SIVIGILA se registran un aproximado de 4,360 casos en promedio para los años entre

2015–2021, siendo Norte de Santander el segundo departamento con mayor incidencia de casos (3). Las principales familias en Colombia son Viperidae, Elapidae y Colubridae, dentro de esta la más frecuente es la Viperidae representada principalmente por el género Bothrops el cual es el responsable del más del 90% de los accidentes ofídicos (4).

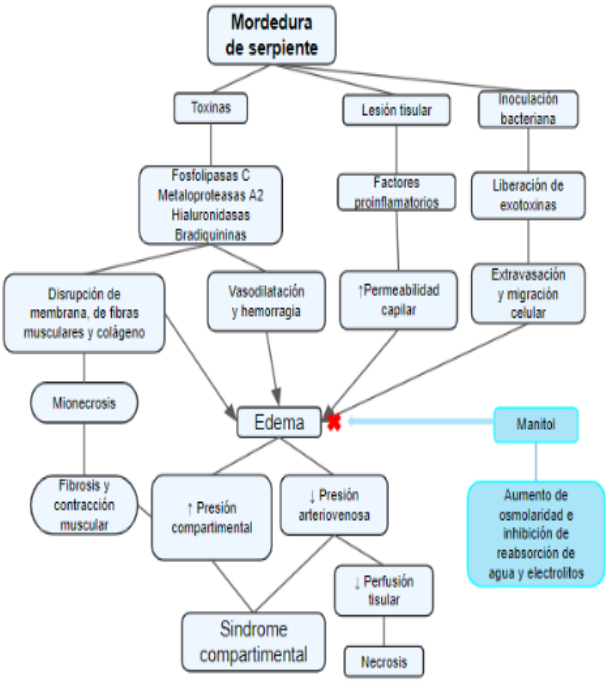

Figura 1. Fisiopatología del síndrome compartimental y el efecto del manitol en la disminución de la progresión del aumento de la presión intracompartimental.

La ofidiotoxicosis es considerada la inoculación de veneno por una mordedura de serpiente inyectado a través de sus colmillos que conlleva a una violación de la barrera mucocutánea del ser humano ocasionando lesiones locales y sistémicas a través de alteraciones fisiopatológicas en la víctima Según las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio, el Instituto Nacional de Salud (INS) clasifica la ofidiotoxicosis en leve, moderada y severa (5)(6). Para establecer el diagnóstico se puede realizar a través de tres métodos: etiológico, clínico e inmunológico. Respecto a su tratamiento; la piedra angular consiste en la aplicación de suero antiofídico calculando el número de ampollas según la gravedad del accidente, además de recibir manejo de soporte según las manifestaciones clínicas y paraclínicas que presenten (5)(6)(7).

De acuerdo a lo descrito anteriormente se plantea evaluar una de las complicaciones relacionadas con los casos de ofidiotoxicosis severa como es el síndrome compartimental (aumento de la presión de uno o más compartimentos anatómicos que contienen paquetes vasculo-nervioso) (8) identificando el beneficio del uso del manitol referente al manejo y reducción de la presión intracompartimental (Figura 1) ayudando a aminorar la incidencia de casos, beneficiando a la población diana, la cual por estado inflamatorio condicionado por los tóxicos y componentes del veneno podrían llegar a ameritar una descompresión quirúrgica como la fasciotomía, quien por sí misma presenta complicaciones posteriores de cobertura e infección local; es de vital importancia reconocer que el aumento de la presión intracompartimental es de diagnóstico clínico ya que sus medidas invasivas no se han considerado Gold standard de diagnóstico, lo que condiciona su hallazgo a ser observador dependiente. (7)(8)(9)(10).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional tipo descriptivo de corte transversal para esto se obtuvo a través de la oficina de epidemiología del Hospital Erasmo Meoz (HUEM) la base de datos de notificación obligatoria ficha 100 (accidente ofídico) SIVIGILA de los años 2015-2022 la cual arrojó inicialmente una población total de 527 casos a los cuales se les realiza una filtración inicial según gravedad del accidente seleccionando los de mayor severidad, como población muestral (42 casos). Se realiza un muestreo no probabilístico tipo crítico o por juicio ya que se seleccionó la población según el propósito del estudio, cumpliento criterios específicos previamente descritos como año de notificación y clasificación de severidad del caso. Posterior a la recolección de datos se

descartan 2 historias clínicas que fueron inicialmente notificadas como ofidiotoxicosis severa y no están clasificados de esta forma en las historias clínicas dejando 40 casos como población estudio. (Figura 2).

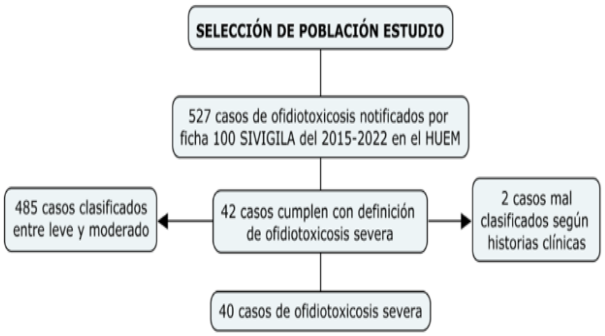

Figura 2. Método de recolección de base de datos de historias clínicas

La tecnica de recoleccion de datos empleada fue la implementacion de un instrumento creado por los autores de este proyecto para ser diligenciado en base a las historias clínicas con datos basicos de edad, sexo, localizacion de mordedura, categorizacion taxonomica a la que se le asocia la serpiente causal, adicionalmente preguntas relacionadas con la patología como manifestaciones clinicas, riesgo de aumento de presión intrcompartimental y su tratamiento inicial, posología del medicamento, mejoria clinica posterior al uso manitol o el requerimiento de fasciotomia por el fracaso con manejo farmacológico, siendo estas variables las que se consideraron pertinentes para el enfoque investigativo (Anexo 1).

La recolección y depuración de datos de este estudio fueron procesados en hojas de cálculo de Excel y en el paquete estadístico EPIINFO 7. Para el análisis descriptivo de las variables continuas se utilizaron medias (con desviación estándar o mediana como medida de variabilidad). Las variables dicotómicas y categóricas se resumieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. El análisis inferencial se realiza a través de análisis bivariado entre variables cualitativas dependientes (mejoría clínica posterior al uso del manitol, mejora de manifestaciones locales, requerimiento de fasciotomía posterior a uso del manitol) con variables independientes como son el uso del manitol como tratamiento inicial de riesgo, según bolos de infusión y dosis de administración y riesgo de aumento de presión intracompartimental donde se evalúa nivel de asociación de variables usando la fórmula Chi cuadrado de tal forma que se pueda evaluar la relación de asociación de las variables, según el grado de significancia estadística (p-value <0.005), más sin embargo es de gran importancia reconocer el peso estadístico débil cuando los datos son pocos y >20% de los datos tienen menos de 5 en cada casilla, en este momento se requiere de una confirmación estadística con la prueba de V de Cramer para evaluar la asociación baja o alta de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Respecto a las características de la población se encontró que el accidente ofídico severo se presenta en una edad promedio de 29 años con una DE de 20.9, estando la mayor cantidad de pacientes en el rango de 0-20 años representado en un 42,5%. A su vez el género sexo masculino es el que con mayor frecuencia se ve afectado en un 72% (29 casos). En cuanto a las manifestaciones locales suele presentarse 3 o más al tiempo dentro de lo descrito en los cuadros clínicos; siendo las dos manifestaciones más frecuentes el edema (37 casos) y el dolor en aproximadamente el 90% de los casos (39 casos), seguido del eritema en un 50% y las flictenas en un 30%. (Tabla 1)

SEXO	Frequency	Percent
Femenino	11	27,50%
Masculino	29	72,50%
Total	40	100,00%
EDAD	**Frequency**	**Percent**
0-10 años	9	22,50%
11-20 años	8	20,00%
21-30 años	6	15,00%
31-40 años	6	15,00%
41-50 años	5	12,50%
51-60 años	3	7,50%
61-70 años	1	2,50%
71-80 años	1	2,50%
81-90 años	1	2,50%
Total	40	100,00%
MANIFES_LOCAL	**Frequency**	**Percent**
2 manifestaciones	8	20,00%
3 o mas manifestacione	31	77,50%
Ninguna	1	2,50%
Total	40	100,00%

DOLOR	Frequency	Percent
No	3	7,50%
Si	37	92,50%
Total	40	100,00%
EDEMA	**Frequency**	**Percent**
No	1	2,50%
Si	39	97,50%
Total	40	100,00%
EQUIMOSIS	**Frequency**	**Percent**
No	31	77,50%
Si	9	22,50%
Total	40	100,00%

ERITEMA	Frequency	Percent
No	20	50,00%
Si	20	50,00%
Total	40	100,00%
FLICTENAS	**Frequency**	**Percent**
No	28	70,00%
Si	12	30,00%
Total	40	100,00%
HEMATOMAS	**Frequency**	**Percent**
No	39	97,50%
Si	1	2,50%
Total	40	100,00%
PARESTESIAS	**Frequency**	**Percent**
No	32	80,00%
Si	8	20,00%
Total	40	100,00%

Tabla 1. Caracterización de edad, sexo y manifestaciones locales de los pacientes con odifiotoxicosis severa que ingresaron en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) entre los años 2015-2022

De la población total de ofidiotoxicosis severa el 52,5% presentó la localización de la mordedura en miembros inferiores, de los cuales el 61,1% sucedió en los pacientes con riesgo de aumento de la presión intracompartimental. El 90% de los casos de accidente ofídico severo fueron por el género Bothrops, 5% por el género Micrurico y 5% por serpientes sin identificar. Con respecto al riesgo de aumento de la presión intracompartimental de los 36 casos por mordedura por Bothrops el 44,4% presentaron riesgo, por Crotalus no se presentó ningún caso y 5% tenían riesgo en el caso de las serpientes sin identificar.

El tratamiento inicial de elección en los pacientes con riesgo de aumento de presión intracompartimental fue el manitol, siendo utilizado en 15 de los 18 casos y en los 3 restantes se empleó la fasciotomía. En relación con la aplicación del medicamento, 14 de los 15 casos (93,3%) en los que se utilizó el manitol presentaron mejoría clínica posterior al uso de este, con una resolución de dos o más manifestaciones (12 casos) (Gráfico 1). Asimismo, en cuanto a la mejoría de las manifestaciones clínicas con el uso del manitol en relación con su posología, 6 pacientes mejoraron con 1 bolo de infusión y 7 requirieron 2 o más bolos (Gráfico 2) y respecto a su dosificación 12 casos mejoraron con una dosis mayor o igual a 5cc/kg. Finalmente, se reportaron 2 casos (13,4%) que no presentaron mejoría con el manitol y requirieron la posterior realización de fasciotomía como tratamiento final. (Gráfico 3).

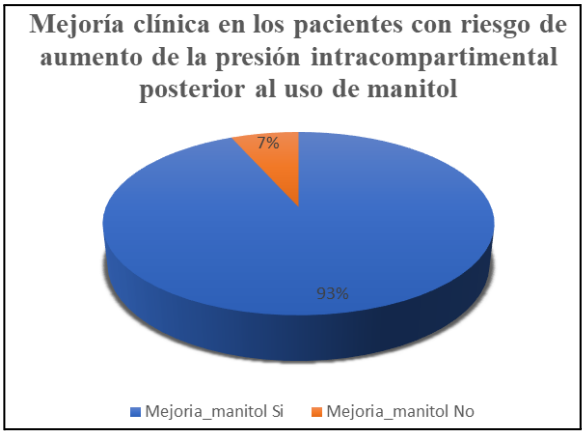

Gráfico 1. Mejoría clínica en los pacientes con riesgo de aumento de la presión intracompartimental posterior al uso de manitol.

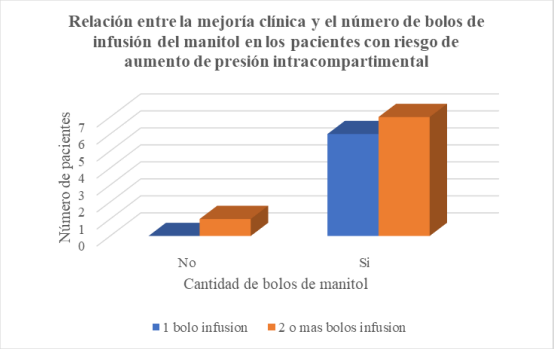

Gráfico 2. Relación entre la mejoría clínica y el número de bolos de infusión del manitol en los pacientes con riesgo de aumento de la presión intracompartimental

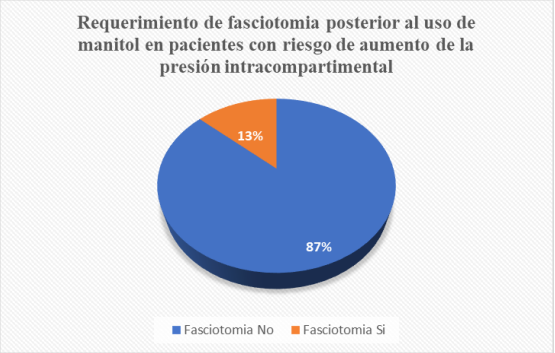

Gráfico 3. Requerimiento de fasciotomía posterior al uso de manitol en pacientes con riesgo de aumento de la presión intracompartimental.

Al relacionar la mejoría clínica posterior al uso del manitol en el tratamiento de los pacientes que se reportaron como riesgo del aumento de la presión intracompartimental, se obtuvo un Chi2 de 12,64 siendo débil por el tamaño de la muestra, sin embargo, sobrepasa la relación del el grado de libertad (df 1) y rango de error (p-value 0.05), con un valor p <0,001 lo que permite rechazar la hipótesis nula. Para aumentar la credibilidad del Chi2 y corroborar el grado de asociación de dichas variables se realizó la prueba V de Cramer con un resultado de 0,84 mostrando una relación directa asociada a un efecto grande, al estar cercano al 1 según la distribución de datos de la prueba, lo que permite aceptar la hipótesis alternativa entre la asociación del uso del manitol con la mejoría del aumento de la presión intracompartimental. Adicionalmente, se realizó el análisis de la relación entre el número de bolos de infusión de manitol y la mejoría clínica después del uso de este, hallando un Chi2 de 0,8 (p-value 0.36) con una p-value >0.05 lo que indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el número de bolos y la disminución del aumento de la presión intracompartimental, sin embargo, como se había mencionado previamente este resultado es débil dado el tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

Este estudio comprende una revisión de los pacientes que ingresaron por ofidiotoxicosis severa al HUEM en el periodo comprendido entre 2015-2022, presentándose con mayor frecuencia en el género masculino con una edad promedio de 29 años siendo así una población joven lo cual coincide con las características demográficas del accidente ofídico en Colombia reportadas en el 2020 por el INS (3).

Respecto a la localización de la mordedura se encontró que los miembros inferiores son los más afectados, seguido por los miembros superiores y son producidas principalmente por el género Bothrops. Sin embargo, no existe una relación directa entre la localización de la mordedura o el género de la serpiente con el riesgo del aumento de la presión intracompartimental ya que su distribución se presentó de manera homogénea por lo que no se puede determinar una relevancia causal entre los mismos. Por otra parte, 2 casos producidos por el género Micrúrico no presentaron riesgo del aumento de la presión intracompartimental lo cual estaría relacionado a que su veneno es principalmente neurotóxico y su cuadro clínico se caracteriza por la ausencia de signos locales excepto escaso edema y dolor, por lo que no es frecuente el desarrollo del aumento de la presión intracompartimental en estos casos (5) (6).

En el manejo del aumento de la presión intracompartimental se ha estipulado que el tratamiento definitivo es la fasciotomía quirúrgica, sin embargo, en el paso de los años se ha visto la necesidad de buscar un método inicial no invasivo para su manejo dado que la cirugía se relaciona con una gran carga de morbilidad a largo plazo, secundario a las múltiples complicaciones como la necesidad de una cirugía complementaria para el cierre tardío de la herida, desbridamientos repetidos, debilidad muscular permanente, insuficiencia venosa crónica, la prolongada estancia hospitalaria del paciente, entre otros (8)(11)(12). Por esta razón, (13) realizaron un estudio controlado aleatorizado doble ciego fase III en pacientes con fractura de tibia en el cual demuestran como con el uso de manitol hubo una respuesta rápida en la disminución de presión intracompartimental en la primera hora de su administración, resultado que se mantuvo en las 3 horas posteriores a su uso (13).

En relación con el objetivo principal del presente estudio el cual fue identificar el beneficio del manitol en el manejo del riesgo del aumento de la presión intracompartimental, se encontró que esta mejora las características clínicas como el edema y el dolor lo que contribuye a disminuir la progresión del cuadro clínico hacia un síndrome compartimental siendo este resultado estadísticamente significativo ($p< 0,001$). Este efecto se había evidenciado en un estudio prospectivo por (11) en el cual se encontró que 37 de 40 pacientes con accidente ofídico y características clínicas que sugerían aumento de la presión intracompartimental, el uso del manitol favoreció a la resolución de su clínica sin la necesidad de la realización de la fasciotomía (11).

Según los datos encontrados en la revisión de las historias clínicas de los pacientes con ofidiotoxicosis severa en los que se implementó el uso del manitol como tratamiento inicial para el manejo del riesgo del aumento de la presión intracompartimental, se encontró que en aproximadamente la mitad de la población se aplicaron 2 o más bolos con una mejoría clínica similar en quienes recibieron un solo bolo de infusión, sin haber una diferencia estadísticamente significativa en el número de bolos usados ($p=0,36$), lo cual contrastándolo con la información de los artículos revisados, se debería continuar aplicando un solo bolo y, en caso de que no haya mejoría clínica a las 4 horas posteriores a su uso se debe realizar la fasciotomía. Asimismo, la dosis más utilizada fue mayor o igual a 5cc/kg, la cual se correlaciona con lo indicado por artículos previos (7)(8)(9)(10).

Por último, las limitaciones encontradas en el presente estudio, es la falta de la medición objetiva de la presión intracompartimental sin existir un Gold standard, basándose su diagnóstico principalmente clínico lo ocasiona que no se pueda controlar el sesgo de medición. Asimismo, debido a que el tamaño de la muestra es pequeño se recomienda la realización de estudios adicionales que abarquen una mayor población que permitan corroborar los datos encontrados.

CONCLUSIONES

- El manitol puede ser una alternativa para el manejo inicial del accidente ofídico severo en pacientes que presentan riesgo de aumento de la presión intracompartimental dado que produce mejoría de las características clínicas como el edema y el dolor lo que disminuye la progresión del cuadro, a su vez, este puede ser utilizado a una dosis de 5cc/kg en un bolo de infusión cómo se ha recomendado previamente en la literatura.
- Se considera que es necesario la realización de estudios adicionales que corroboren los datos encontrados debido a la limitación de la muestra estudiada en el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 092 de 2004, Colombia [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. 2004.
2. World Health Organization. Snakebite envenoming [Internet]. 2021. Available from:https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming
3. Urieles Sierra K. INFORME DE EVENTO ACCIDENTE OFÍDICO, COLOMBIA, 2020. 2019.
4. Lynch JD, Angarita Sierra T, Ruiz Gómez FJ. PROGRAMA NACIONAL PARA LA CONSERVACIÓN DE LAS SERPIENTES PRESENTES EN COLOMBIA. Instituto Nacional De Salud; 2016.
5. Peña LM, Zuluaga AF. Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado. Universidad de Antioquia; 2017.
6. Walteros D, Paredes A, León Núñez LJ. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - ACCIDENTE OFÍDICO. 2014.
7. Restrepo Hamid AM, Peña Acevedo LM. ACCIDENTE OFÍDICO. ACTUALIZACIÓN Y MANEJO. New Association Academic, Journal Public Global of Medicine [Internet]. 2020; Available from: www.nasajpg.com
8. Ortiz Carrillo JC, Romero Daza JP. USO DEL MANITOL EN MEDICINA DEPORTIVA. ESTADO DEL ARTE DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME COMPARTIMENTAL AGUDO DE LAS EXTREMIDADES. Revista de Ciencias Aplicadas del Deporte [Internet]. 2022;14(29):159–74. Available from: http://revistas.ut.edu.co/index.php/edufisia
9. Estefanía Díez M, Alonso Peña D, García Cano P, López Gamo A. Tratamiento de la mordedura por víbora en España. Semergen Medicina de Familia . 2016 Aug 1;42(5):320–6.
10. Grijelmo Sada B, Estefanía Díez M, Peña D, Ruiz Alonso M, Rivera Vegas M, García Cano M. Síndrome compartimental en extremidad superior tras mordedura de ofidio en España. Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano. 2017 May;45(01):50–6.
11. Türkmen A, Temel M. Algorithmic approach to the prevention of unnecessary fasciotomy in extremity snake bite. Injury. 2016 Dec 1;47(12):2822–7.
12. Acuña Núñez IM, Orozco García R, Chacón Álvarez S. Síndrome compartimental: una revisión bibliográfica. Revista Médica Sinergia. 2022 Feb 1;7(2).
13. Nesaraj J, Varghese VD, Boopalan PR, Nithyananth M, Sudarsanam TD, Jepegnanam TS. Intravenous Mannitol reduces intracompartmental pressure following tibia fractures: A randomized controlled trial. Chinese Journal of Traumatology. 2021 Mar 1;24(2):109–12.