

Título:

Complicaciones con el uso de manitol en urgencias para el manejo del aumento de la presión intraocular en una institución de alta complejidad
Complications with the use of mannitol in the emergency department for the management of increased intraocular pressure in a highly complex institution

Autor:

Johnnys Nel Arzuza Bustamante

Tutor:

Juan Fernando Camargo Arenas

Co-Tutor:

Atilio Moreno Carrillo

Evaluador:

Juan Fernando Parra Córdoba

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de especialista en:

Medicina de urgencias

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de medicina

9 de diciembre del 2022

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Complicaciones con el uso de manitol en urgencias para el
manejo del aumento de la presión intraocular en una
institución de alta complejidad**

Autor Principal

Juan Fernando Camargo Arenas

Coautores

Johnnys Nel Arzuza Bustamante

Atilio Moreno Carrillo

Tatiana Urrea Victoria

Paula Restrepo Jiménez

Juan Pablo Alzate Granados

Pontificia Universidad Javeriana

Hospital Universitario San Ignacio

Tabla de contenido

Introducción:	4
Palabras Claves:	4
Marco Teórico y Estado del Arte:	5
Justificación:.....	6
Pregunta de Investigación:.....	6
Objetivo general:	7
Objetivos específicos:	7
Metodología:	7
Diseño Del Estudio:	7
Población de estudio:.....	7
Criterios de inclusión:	7
Criterios de exclusión:.....	8
Control de sesgo:.....	7
Operativo:	7
Plan de trabajo:.....	¡Error! Marcador no definido.
Cronograma:	10
Aspectos Éticos:.....	11
Presupuesto:	11
Autores.....	12
Referencias bibliográficas	12

Introducción:

El cierre angular agudo es una de las pocas condiciones oftalmológicas que requiere tratamiento inmediato, ya que el aumento secundario de la presión intraocular puede generar daños irreversibles en el nervio óptico y, secundariamente, pérdida visual a corto o largo plazo¹. Entre los mecanismos de cierre angular agudo, el bloqueo pupilar es el más frecuente. Al ingreso del paciente al servicio de urgencias podemos encontrar frecuentemente signos característicos del cierre angular agudo entre los que se encuentran: ojo rojo dado por hiperemia mixta, midriasis media que, típicamente es arreactiva y dolor ocular, entre otros signos frecuentes². El proceso es más frecuente en pacientes desde los 50 – 60 años.²

Habitualmente el glaucoma se clasifica como de ángulo abierto o cerrado y como primario o secundario. El glaucoma secundario a cierre angular agudo hace parte de los glaucomas primarios, es decir aquellos en los que no hay una enfermedad ocular o sistémica subyacente³. El cierre angular primario es más frecuente en pacientes de sexo femenino de edad avanzada y una de las principales causas de pérdida visual en el mundo. Se estima que a nivel mundial más de 76 millones de personas padecen de glaucoma, con proyecciones que aumentan a 112 millones para 2040⁴. Se ha descrito una mayor prevalencia de glaucoma en personas latinas (4,1 %) y asiático-americanas (3,5 %) que entre las personas blancas no hispanas.⁵ Los factores de riesgo para el glaucoma incluyen edad avanzada, raza no blanca, antecedentes familiares de glaucoma y presión intraocular (PIO) elevada⁶.

El tratamiento del cierre angular agudo se basa en disminuir la presión intraocular. Esto se logra mediante el bloqueo en la producción de presión intraocular, el aumento en el flujo de humor acuoso o en la disminución del volumen de humor acuoso. La terapia inicial incluye la administración de hipotensores oculares tópicos y orales, así como el uso de agentes hiperosmóticos endovenosos como el manitol³. En el Hospital Universitario San Ignacio el manitol se usa principalmente para disminuir la presión intraocular en el cierre angular primario. Aunque generalmente se tolera bien, existen complicaciones potenciales a nivel renal, desbalances electrolíticos y de volumen intra y extravascular, sin embargo, rara vez se ha demostrado que su uso empeore las condiciones clínicas preexistentes o que ocasione complicaciones posteriores⁷.

Este estudio busca describir las características de los pacientes con cierre angular agudo atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2011 y 2021 que recibieron manejo con manitol para la disminución de la presión intraocular, así como describir las complicaciones asociadas al uso de este medicamento.

Palabras Claves:

Manitol, Complicaciones, Reacciones Adversas, Uso seguro de manitol, glaucoma, cierre angular primario, presión intraocular

Mannitol, Complications, Adverse Reactions, Safe use of mannitol, glaucoma, intraocular pressure, acute angle closure glaucoma

Marco Teórico y Estado del Arte:

El manitol es un diurético osmótico de uso parenteral; también actúa como broncoconstrictor cuando se usa de forma inhalada. Se utiliza para la disminución del edema cerebral, la presión intraocular, la presión intracraneal, y para estimular la diuresis en la prevención o el tratamiento de la oliguria en pacientes con lesión renal aguda. Tiene utilidad en el tratamiento de apoyo del edema de diversos orígenes. Se utiliza en combinación con otros agentes diuréticos para la depuración de toxinas generadas en intoxicaciones como bromuros litio, salicilatos, y barbitúricos.⁸

El manitol intravenoso ejerce su efecto diurético osmótico como un soluto de tamaño molecular relativamente pequeño que se limita en gran medida al espacio extracelular. El manitol dificulta la reabsorción tubular de agua y mejora la excreción de sodio y cloruro al elevar la osmolaridad del filtrado glomerular. El aumento de la osmolaridad extracelular induce el movimiento del agua intracelular hacia los espacios extracelular y vascular. Esta acción es la base del papel del manitol en la reducción de la presión intracraneal, el edema intracraneal y presión intraocular.⁹

El manitol se distribuye en el espacio extracelular dentro de los 20 a 40 minutos de la administración intravenosa; la diuresis generalmente ocurre en 1 a 3 horas. En aproximadamente 15 minutos generará un descenso del líquido cefalorraquídeo y su efecto persistirá durante 3 a 8 horas después de finalizada la infusión. La presión intraocular elevada se reduce en 20 a 60 minutos y el su efecto dura entre 4 a 8 horas.⁹

Secundario a su mecanismo de acción puede tener reacciones adversas tanto cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, dolor de pecho, edema, hipertensión, flebitis localizada, palpitaciones, edema periférico, taquicardia, tromboflebitis), a nivel de sistema nervioso central (escalofríos, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, aumento de la presión intracraneal (rebote), letargo, malestar general, dolor, convulsiones), dermatológicos (diaforesis, eritema localizado, erupción localizada, prurito, necrosis cutánea, erupción cutánea, urticaria), Endocrinológicos, metabólicos (deshidratación, alteración de la volemia y electrolitos, hiperpotasemia, hipernatremia, hipervolemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipovolemia, aumento de la sed, acidosis metabólica, alcalosis metabólica), gastrointestinales (náuseas, vómitos, xerostomía.), genitourinario (anuria, azotemia, diuresis, hematuria, oliguria, nefrosis osmótica, retención urinaria), hematológicos (hemoconcentración), neuromuscular (dolor de brazo y / o muñeca, astenia, rigidez muscular, mialgia), oftalmológicos (visión borrosa), renal (poliuria) y respiratorios (tos, congestión pulmonar, edema pulmonar, rinitis.)¹⁰⁻¹²

Al ser un diurético osmótico puede generar complicaciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipernatremia, acidosis metabólica)⁹, lesión renal aguda o aumento de una lesión renal preexistente^{10,13-15} y potenciar toxicidad por otros medicamentos¹³

El cierre angular agudo es una de las patologías con mayor consulta en los servicios de urgencias, gracias a su inicio súbito, dolor agudo y de alta intensidad que se produce. El diagnóstico y tratamiento debe instaurarse de forma rápida y oportuna para evitar compromiso a nivel del nervio óptico y pérdida visual secundaria a corto y largo plazo.¹⁶

Al hacer referencia a un cierre angular primario, o lo que se conoce más comúnmente como ataque agudo de glaucoma. Se refiere al ángulo anatómico formado por el iris, la esclera y la córnea. Existen dos mecanismos que ocasionan el cierre angular primario, dependiendo del nivel anatómico donde actúan las diferentes fuerzas^{16,17}:

- Bloqueo pupilar: consiste en la aposición del iris sobre el cristalino impidiendo el adecuado flujo del humor acuoso entre la cámara posterior y la cámara anterior. Este mecanismo genera un aumento de humor acuoso en la cámara posterior lo que genera un abombamiento del iris hacia la cámara anterior con el consecuente cierre angular.
- Bloqueo relacionado directamente con la inserción anatómica del iris o con la morfología del iris, que lleva también a obstrucción trabecular.
- Bloqueo combinado, que incluye los dos mecanismos anteriores.

No importa la forma de presentación del cierre angular primario este va a generar un aumento de la presión intraocular de manera súbita por alteración en el drenaje del humor acuoso.

Justificación:

El glaucoma es una de las principales causas de pérdida visual en el mundo. Se estima que más de 76 millones de personas en el mundo tienen glaucoma, con proyecciones que aumentan a 112 millones para 2040⁴. Aproximadamente el 25% de estos pacientes tiene glaucoma de ángulo cerrado y se estima que 4.000.000 de personas son ciegas por esta patología. Los pacientes que sufren un ataque agudo de cierre angular primario presentan lesiones serias e irreversibles a nivel del nervio óptico lo que condiciona más de 4.5 millones de ciegos a nivel mundial^{18,19}.

Una de las estrategias usadas para ayudar a disminuir la presión intraocular es la administración de manitol endovenoso. Aunque puede ocurrir una variedad de complicaciones (renales, electrolíticas y de volumen intra y extravascular), rara vez se ha demostrado que su administración empeore las condiciones clínicas preexistentes o que ocasione complicaciones posteriores a su uso.⁷

En este estudio se realizará una descripción de los pacientes que asistieron a un servicio de urgencias de alta complejidad y que recibieron manejo con manitol por aumento de la presión intraocular, buscando establecer la presentación o no de alguna de las complicaciones mencionadas anteriormente, o un empeoramiento clínico de patologías preexistentes, para así poder documentar de manera objetiva a quienes se deben monitorizar de forma estricta en el área de reanimación. De este modo se podrá fomentar la generación de nuevas acciones, fortalecer la ya establecidas, generando disminuir costos en la atención de estos pacientes y un egreso temprano de manera segura.

Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a la administración endovenosa de manitol en pacientes con cierre angular agudo en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia entre 2011 y 2021?

Objetivo general:

- Describir si se presentaron complicaciones asociadas al uso de manitol endovenoso en los pacientes con cierre angular agudo en un hospital de alta complejidad entre 2011 y 2021

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de los pacientes con cierre angular agudo que recibieron manejo con manitol endovenoso en un hospital de alta complejidad entre 2011 y 2021
- Describir las características clínicas de los pacientes con cierre angular agudo que recibieron manejo con manitol endovenoso en un hospital de alta complejidad entre 2011 y 2021
- Evaluar las posibles complicaciones por subgrupos asociados con el uso de manitol endovenoso en los pacientes con cierre angular agudo con antecedente cardiovascular o renal en un hospital de alta complejidad entre 2011 y 2021

Metodología:

Diseño Del Estudio:

Estudio cohorte retrospectiva

Población de estudio:

Pacientes con cierre angular agudo que recibieron manejo con manitol endovenoso en el área de reanimación en un hospital de alta complejidad entre 2011 y 2021

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cierre angular agudo candidatos a manejo con manitol endovenoso

Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años
- Uso de manitol por otras patologías
- Glaucoma de ángulo abierto
- Trauma ocular
- Trauma cráneo encefálico
- Mujeres en estado de embarazo
- Patologías sistémicas que contraindiquen el uso de manitol endovenoso

Muestreo: Se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión mediante un muestreo no probabilístico.

Tamaño de la muestra: No se calculará un tamaño de muestra debido a la naturaleza descriptiva del estudio y a que se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo establecido. Sin embargo, se espera contar con 100 pacientes

Firma de consentimiento informado: Por ser un estudio de cohorte retrospectiva no necesita firma de consentimiento informado por parte de los pacientes a los cuales se les administro manitol como estrategia para disminución de presión intraocular

Técnica de recolección de datos: Se obtendrá historia clínica extraída de SAHI en formato PDF de los pacientes que presentaron ángulo cerrado agudo y se utilizó manitol como estrategia para disminución de la presión intraocular en los años 2011-2021 y se compara la información con la base de datos del grupo de farmacia

Se verificará si se tomó los signos vitales antes y después de la administración del medicamento en salas de reanimación el cual utiliza monitores Welch Allyn ® para la toma de signos vitales.

Adicionalmente se hará verificación de los participantes del estudio, de quienes tenían patologías de base y quienes presentaron complicación posterior a la administración de manitol

Procesamiento de datos:

Búsqueda en la base de datos institucional de pacientes con diagnóstico de cierre angular agudo o que hayan recibido manitol como estrategia para reducción de la presión intraocular entre 2011 y 2021. Las variables serán recogidas en un formato de Excel para ser analizadas en Stata 14.

Variables del estudio

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Diagnóstico principal	Diagnóstico según código CIE-10	Cualitativa nominal	
Sexo	Sexo femenino o masculino	Cualitativa	1: Femenino 2: Masculino
Edad	Años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa	Años
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa	Años
Presión arterial sistólica antes de la administración de manitol	Presión arterial sistólica	Cuantitativa	mmHg
Presión arterial diastólica antes de la administración de manitol	Presión arterial diastólica	Cuantitativa	mmHg
Presión arterial sistólica después de la administración de manitol	Presión arterial sistólica	Cuantitativa	mmHg
Presión arterial diastólica después de la administración de manitol	Presión arterial diastólica	Cuantitativa	mmHg
Presión intraocular al ingreso	Presión intraocular en	Cuantitativa	mmHg
Presión intraocular al finalizar tratamiento	Presión intraocular en	Cuantitativa	mmHg
Frecuencia cardíaca al ingreso	Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	latidos por minuto
Frecuencia cardíaca al finalizar administración de manitol	Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	latidos por minuto

Antecedentes sistémicos	Descripción de los antecedentes	Cualitativa	Nombre del antecedente
Antecedentes farmacológicos	Descripción de los antecedentes	Cualitativa	Nombre del antecedente
Complicaciones renales	Elevación de creatinina	Cualitativo nominal	Si o No
Aumento de lesión renal preexistente	Elevación de creatinina mas de 0.3 mg/dl	Cualitativo nominal	Mg/dl
Complicaciones hidroelectrolíticas	Alteraciones electrolíticas	Cualitativo nominal	Si o No

Análisis de datos

- Los datos se resumirán mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de las variables cuantitativas de interés y frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas.
- Se llevará a cabo un análisis exploratorio de correlación para identificar posibles variables con asociación estadística con las complicaciones mediante el uso de prueba exacta de Fisher cuando se traten de variables cualitativas y una prueba de Kruskal wallis cuando se traten de variables cuantitativas.

Control de sesgo:

- Se seleccionará a los pacientes que en el periodo del año 2011-2021 presentaron cierre angular agudo candidatos a manejo con manitol endovenoso por lo que el diagnóstico certero de esta entidad evitaría excluir pacientes que deben ser incluidos.
- Se verificará si se realizó toma de signos vitales antes y después de la administración del medicamento en el área de reanimación, el cual cuenta con monitores – Welch Allyn ® para la toma de signos vitales

Cronograma:

Actividad	
------------------	--

	1	2	3	4	5	6
Búsqueda en la literatura		X				
Planteamiento problema		X				
Presentación anteproyecto y protocolo.			X			
Búsqueda de pacientes con uso de manitol				X		
Complicaciones por el uso de manitol				X		
Trascrición de datos a REDCap					X	
Análisis base de datos					X	
Presentación de resultados						X
Sometimiento a revista Indexada.						

Aspectos Éticos:

La presente investigación se establece de acuerdo con las especificaciones descritas en la resolución 8430 de 1993 como un proyecto de investigación académico sin riesgo. Lo anterior, teniendo en cuenta que no se realizarán intervenciones o modificación intencionada en las variables biológicas y psicosociales, y que adicionalmente no se identificarán datos sensibles de los sujetos de la investigación.

Presupuesto:

NOMBRE DEL PROYECTO: Uso de manitol en urgencias para el manejo del aumento de la presión intraocular en una institución de alta complejidad									
NOMBRE / ACTIVIDAD	CARGO	AÑO			Cantidad	FINANCIACIÓN	CONTRAPARTIDA		
		horas mes	Tiempo (meses)	Valor Unitario			ENTIDAD FINANCIADORA	EFFECTIVO	ESPECIE
Dr. Johnny Nel Arzuza Bustamante		40	6	33.000			PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA		7.920.000
Dr. Juan Fernando Camargo Arenas		40	6	73.719			HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO		17.692.560
Dr. Atilio Moreno Carillo		40	6	130.000			HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO		31.200.000
Dra. Tatiana Urrea Victoria		40	6	93.000			HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO		22.320.000
TOTAL RUBRO PERSONAL						0			79.132.960
No aplica						0			
TOTAL RUBRO MATERIALES E INSUMOS						0			
Licencia de stata versión 14 (TRM aprox.3.100)				850 usd	1	2.635.000			
TOTAL RUBRO SOFTWARE						2.635.000			
No aplica						0			
TOTAL RUBRO VIAJES						0			
No aplica						0			
TOTAL RUBRO EVENTOS ACADÉMICOS						0			
Digitadora		5		1.180.000		5.900.000			
Estadístico		20		200.000	1	4.000.000			
TOTAL SERVICIOS TÉCNICOS						9.900.000			
TOTAL FINANCIACIÓN ENTIDAD						91.667.960			
TOTAL CONTRAPARTIDA PUJ									7.920.000
TOTAL CONTRAPARTIDA HUSI									71.212.560

Autores

Autor Principal

Juan Fernando Camargo Arenas

Emergenciólogo Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Coautores

Johnnys Nel Arzuza Bustamante

Residente de tercer año de Medicina de Urgencias de la universidad Pontificia Universidad

Javeriana

Atilio Moreno Carrillo

Director de la especialización de Medicina de Urgencias de la Pontificia Universidad Javeriana.

Director de la unidad de Urgencias del Hospital Universitario San Ignacio

Tatiana Urrea Victoria

Directora del servicio de oftalmología, Pontificia Universidad Javeriana

Paula Restrepo Jiménez

Oftalmóloga Pontificia Universidad Javeriana

Juan Pablo Alzate Granados

Docente departamento de epidemiología clínica y bioestadística

Referencias bibliográficas

1. Flores-Sanchez BC, Tatham Andrew J. *Acute Angle Closure Glaucoma.*; 2019.
2. Tejero-Mas M, Palmerín-Donoso A, Pache-Ferrero L. Severe red eye: Acute glaucoma. *Atencion Primaria.* 2019;51(1):54-55. doi:10.1016/j.aprim.2018.03.004
3. Khazaeni B, Khazaeni L. Acute Closed Angle Glaucoma. 2022 Jan 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28613607.
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults - Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2021;325(2):164-174. doi:10.1001/jama.2020.21899
6. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. *Do Findings on Routine Examination Identify Patients at Risk for Primary Open-Angle Glaucoma? The Rational Clinical Examination Systematic Review.*; 2013. <http://jama.jamanetwork.com/>

7. Richards J, House P, McAllister IL, Rahman A. Disabling glistenings in multifocal yellow chromophore intraocular lenses. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020;48(3):408-409. doi:10.1111/ceo.13710
8. Aridol™ (Mannitol Inhalation Powder) Bronchial Challenge Test Kit. www.fda.gov/medwatch
9. IL D. *Osmitrol Mannitol Injection Package Insert.*; 2019.
10. Gipstein RM, Boyle JD. complicaciones hipernatremia. *The New England Journal Of Medicine*. Published online 1965.
11. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(3):491-503. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.044
12. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Mannitol nephrotoxicity syndrome: Role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *American Journal of the Medical Sciences*. 1995;309(4):219-222. doi:10.1097/00000441-199504000-00006
13. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD, Jerusalem I. *Hyperosmolality with Hyponatremia, Caused by Inappropriate Administration of Mannitol**.
14. Morgan KJ, Ottaviano YL, Watson AJ. *Acute Renal Failure Due to Mannitol Intoxication*. Vol 9.; 1989.
15. Pérez-Pérez AJ, Pazos B, Sobrado J, Gonzalez L, Gándara A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *American Journal of Nephrology*. 2002;22(5-6):573-575. doi:10.1159/000065279
16. de Vivero C, Moncaleano F. *Claves Para El Diagnóstico y Manejo Del Glaucoma Agudo Para Médicos Generales y de Urgencias REVISIÓN DE TEMA Title: Clues in the Diagnosis and Management of Acute Glaucoma for General Practitioners and Emergency Physicians*.
17. Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure Glaucoma: The Role of the Lens in the Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(2):211-225. doi:10.1016/j.survophthal.2008.12.002
18. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
19. Yip JL, Foster PJ, Williams L. *Ethnic Differences in Primary Angle-Closure Glaucoma*. Vol 17.; 2006.