

Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y por etilenglicol

L. MARRUECOS-SANT

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Toxicología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Las intoxicaciones agudas por metanol o por etilenglicol no son muy frecuentes en nuestro medio. No obstante, su importancia se debe a que comportan una elevada morbilidad y una mortalidad de hasta un 50%. Ambas intoxicaciones requieren un tratamiento temprano en un servicio de cuidados intensivos^{1,2}. La ingestión de 15-30 ml de una solución al 100% de uno de los dos agentes tóxicos puede desencadenar una grave intoxicación, con acidosis metabólica, incremento del hueco aniónico (> 16 mmol/l) y del hueco osmolar (> 25 mOsm/kg), predominantemente en las intoxicaciones por metanol³⁻⁵. Ambos tóxicos son metabolizados por la aldehidodeshidrogenasa (ADH). El metanol es degradado a formaldehído y a formato, y el etilenglicol a glicolato y a oxalato. Estos metabolitos son los responsables de la toxicidad y se acumulan en el transcurso de las 12 a 24 h posteriores a la ingestión del tóxico.

El diagnóstico de estas intoxicaciones se realiza por la clínica y por los datos de laboratorio. Los valores plasmáticos de metanol o etilenglicol califican la gravedad de la intoxicación. Así, valores de metanol > 0,2 g/l y de etilenglicol > 0,5 g/l definen la intoxicación. Los valores potencialmente letales son > 1 g/l y > 2 g/l, respectivamente. El criterio clínico de intoxicación grave por metanol es la ceguera. La gravedad de la intoxicación por etilenglicol está definida por insuficiencia renal, hipocalcemia y oxaluria. Por otra parte, la inestabilidad hemodinámica y

la afección del sistema nervioso central, depresión del sensorio, el coma y las convulsiones son criterios de gravedad comunes a ambos tóxicos^{1,2}.

El tratamiento de estas intoxicaciones, que es aceptado en la actualidad, consiste en medidas generales de apoyo para mantener la estabilidad hemodinámica y la oxigenación y la ventilación correctas, el uso de anticonvulsivos y la corrección de la acidosis metabólica. Las indicaciones de hemodiálisis (HD) son: valores plasmáticos > 0,5 g/l, para ambos tóxicos, acidosis metabólica con pH arterial < 7,1 refractaria al tratamiento farmacológico con bicarbonato, la presencia de ceguera o de insuficiencia renal. La HD depura el tóxico y sus metabolitos y normaliza el medio interno. En la intoxicación por metanol, la administración de ácido fólico incrementa la degradación del ácido fórmico en H₂O y CO₂, y puede reducir la gravedad de las lesiones oculares. En la intoxicación por etilenglicol el tratamiento con piridoxina y tiamina incrementa la degradación de ácido glioxálico.

El otro pilar terapéutico de estas intoxicaciones es la inhibición de la metabolización del tóxico, metanol o etilenglicol, mediante etanol por su acción competitiva con la ADH. Se considera que este bloqueo metabólico se consigue con valores plasmáticos de etanol entre 1 a 1,2 g/l (21,7 a 27,1 mmol/l). Este tratamiento requiere la monitorización de los valores plasmáticos de etanol, ya que existen variaciones interindividuales en su metabolismo y hay cierta dificultad para mantener los valores adecuados. La administración de etanol por vía oral suele ser mal tolerada, ya que estos pacientes padecen con frecuencia gastritis, náuseas y vómitos, con el consiguiente peligro de broncoaspiración. Por ello la administración de etanol por vía intravenosa es el método recomendado. En este caso se requiere una vía

Correspondencia: Dr. Luis Marruecos-Sant.
Correo electrónico: lmarruecos@hsp.santpau.es

venosa central ya que una solución de alcohol absoluto disuelto al 10% en solución glucosada al 5% es hiperosmolar (2.000 mOsm/kg). El uso de HD junto con la administración de etanol exige controles más frecuentes de etanolemia para mantener unos valores plasmáticos adecuados. Otros posibles efectos adversos a los que hay que prestar atención son: depresión del sistema nervioso central, hipoglucemia, hepatotoxicidad y lesiones pancreáticas potencialmente asociadas con el etanol.

FOMEPIZOL O 4-METILPIRAZOL

En el transcurso de los últimos 15 años se han publicado series de casos sobre la utilidad clínica de un antagonista selectivo de la ADH, el 4-metilpirazol o fomepizol (4-MP), que no tiene efectos hepatotóxicos como su antecesor, el pirazole⁶⁻⁸. La afinidad del 4-MP por la ADH es 80.000 veces superior a la del metanol y 8.000 veces superior a la del etanol. Puede ser administrado por vía oral y parenteral. En la actualidad, el 4-MP tiene aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) su utilización clínica en los EE.UU. para las intoxicaciones agudas por etilenglicol y por metanol en adultos. En España se obtiene como medicación extranjera (Antizole. Lab: Orphan Medical, Inc., Minnetonka, Minn., EE.UU., presentado en cajas de cuatro viales de 1,5 ml con 1,5 g por vial; precio: 5.756,85 euros). La aparición en los últimos dos años de tres trabajos⁹⁻¹¹ que analizan el tratamiento con 4-MP en series de pacientes intoxicados por etilenglicol y por metanol merece un análisis.

El Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group publicó en 1999 un estudio prospectivo y multicéntrico de 19 pacientes intoxicados por etilenglicol (valores plasmáticos > 0,2 g/l), tratados con 4-MP⁹. La dosis inicial fue 15 mg/kg por vía intravenosa en 30 min. La dosis de mantenimiento fue 10 mg/kg cada 12 h hasta alcanzar niveles de etilenglicol < 0,2 g/l. En el caso de uso de HD la dosis se incrementó en 1 a 1,5 mg/kg. No se administró etanol. La media del número de dosis requeridas fue 3,5 (límites, 1-7). Diecisiete pacientes fueron tratados con HD por acidosis metabólica grave y persistente (pH < 7,1) y/o por cifras plasmáticas de etilenglicol > 0,5 mg/l o por la presencia de insuficiencia renal. En todos los pacientes se observó un descenso de la concentración plasmática de glioxilato y de la eliminación de oxalato urinario, un ascenso del pH y del bicarbonato sódico plasmático como manifestaciones del efecto inhibitorio metabólico del etilenglicol. Estas variaciones ocurrieron tres horas después del inicio de la administración del 4-MP como media. Los valores plasmáticos de 4-MP fueron de 15 a 30 g/ml. La concentración plasmática de 4-MP necesaria para inhibir la ADH es de 0,8 g/ml. La vida media del etilenglicol sin HD fue de 19,7 h con una desviación estándar (DE) de 1,3 h, y un aclaramiento plasmático entre 17 y 70 ml/min. Un paciente con un infarto previo a la intoxicación falleció en shock cardiogénico. Los efectos adversos al 4-MP que se

observaron fueron dos episodios de bradicardia, dos convulsiones y dos episodios de cefalea en pacientes distintos, que se valoraron como poco importantes. La función renal empeoró en 9 pacientes, que tenían elevada la creatinina plasmática al inicio de la intoxicación.

El mismo grupo de trabajo (Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group) ha publicado once intoxicaciones por metanol recogidas de forma prospectiva en varios centros¹⁰, que fueron tratadas con 4-MP en dosis similares y con los mismos criterios de HD que en el trabajo anterior. La duración media del tratamiento fue 30 h (0,5 a 60 h) y la media de las dosis recibidas 4 (1 a 10 dosis). En todos los casos los valores plasmáticos de 4-MP fueron > 0,8 g/ml. Hubo dos fallecimientos en pacientes que presentaron coma al inicio del tratamiento, con lesión anóxica cerebral y acidosis grave. Siete pacientes con alteraciones en la visión se recuperaron sin ninguna secuela visual. Se observó descenso de los metabolitos del metanol, normalización del pH arterial y mejoría del nivel de conciencia y de la visión. La vida media del metanol fue 54 h en los pacientes sin HD. Los efectos adversos fueron: flebitis, dispepsia, ansiedad, agitación, hipo, reacción local y exantema cutáneo.

Por último, un estudio multicéntrico y retrospectivo¹¹ revisa 19 intoxicaciones agudas por metanol tratadas con dosis similares de 4-MP. En 4 casos se administró por vía oral. La indicación de 4-MP se realizó ante la sospecha clínica de una intoxicación por metanol antes de tener confirmación analítica. En 8 casos hubo ingestión concomitante de etanol. La dosis media de 4-MP fue de 10,8 mg/kg (7,8-16,3), con una media de 2 dosis (1-16), hasta que los valores de metanol fueron indetectables. Los pacientes que presentaron metanolemias > 0,5 g/l requirieron una media de cuatro dosis. Cuatro casos recibieron HD por presentar anomalías visuales, 4 casos con metanol > 0,5 g/l no fueron tratados con HD y se recuperaron. La acidosis metabólica fue más grave en los pacientes tratados sin HD que en los que lo recibieron. Las cifras de metalonemia fueron similares en los pacientes tratados con o sin HD. Los efectos secundarios fueron: linfangitis, náuseas, cefalea y eosinofilia. La vida media del metanol durante el tratamiento con 4-MP fue de 22,9 h (15,9-56,5 h).

En los tres estudios comentados, los autores señalan que, si bien hay experiencia con la utilización de etanol como antídoto de bajo coste y fácil preparación, faltan estudios prospectivos que afiancen su eficacia ya que existen únicamente series de casos, al igual que en la experiencia con 4-MP. Consideran que el 4-MP es seguro, con pocos efectos adversos, eficaz para la reducción de los metabolitos activos de ambos tóxicos y para la resolución de la acidosis. A diferencia del etanol, el 4-MP no deprime el sensorio, no produce hipoglucemia, es fácil mantener valores plasmáticos en rango terapéutico y es posible su administración por vía intravenosa y enteral. La utilización de etanol requiere preparación para su administración endovenosa y una atención constante

para mantener los valores plasmáticos en rango terapéutico, que debe incrementarse cuando se utiliza HD.

La validez de los tres estudios sobre 4-MP está limitada por carecer de grupo control, dada la elevada morbimortalidad de estas intoxicaciones. En ellos tampoco se compara la eficacia de los dos antidotos, etanol y 4-MP, en cada una de las intoxicaciones. La evaluación de una probable superioridad del 4-MP puede requerir cientos de pacientes, de difícil reclutamiento en estas intoxicaciones. A pesar de no ser tratados concomitantemente con etanol, se detectó etanol en los tres trabajos: doce, siete y ocho casos en el primer, segundo y tercer trabajos, respectivamente.

Se sugiere la posibilidad de que el tratamiento con 4-MP puede evitar una HD en los casos sin acidosis grave y sin lesión ocular a pesar de cifras plasmáticas elevadas de etilenglicol o de metanol. Se requieren más estudios prospectivos que puedan confirmar la indicación de 4-MP en intoxicaciones epidémicas sin posibilidad de controles analíticos o de HD. En la actualidad, todos los autores están de acuerdo en que no hay datos suficientes para no indicar una HD ante una intoxicación grave por metanol o etilenglicol aunque sea tratada con 4-MP. Tampoco hay datos para creer que HD más 4-MP puede modificar la evolución de las lesiones oculares.

Deben considerarse también los costes. El coste de una ampolla de 5 ml de etanol es de 0,19 euros. El coste de una sesión convencional de HD de unas 4 h de duración es alrededor de 133 euros. Además, la vida media de ambos tóxicos puede ser significativamente reducida con HD, acortando el tiempo de hospitalización.

CONCLUSIÓN

En la actualidad y en nuestro medio asistencial, el etanol continúa siendo el tratamiento de las intoxicaciones por etilenglicol o metanol. La HD está

indicada en los casos graves. La falta de datos definitivos sobre la eficacia y la eficiencia del 4-MP determina que no podamos introducir este efectivo antidoto en nuestros protocolos, pero que sí debemos estar atentos a nuevas aportaciones que puedan surgir. La única indicación del 4-MP actualmente previsible sería una contraindicación absoluta del etanol. Por ejemplo, la ingestión concomitante de disulfiram, situación clínica verdaderamente excepcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kruse JA. Methanol poisoning. *Intensive Care Med* 1992; 18:391-7.
2. Nolla-Salas J, Nogué S, Marruecos L, Palomar M, Martínez J. Intoxicación por metanol y etilenglicol. Estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1995;104:121-5.
3. Höjer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management. *Human Exp Toxicol* 1996;15: 482-8.
4. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. *Ann Emerg Med* 1996;27:343-6.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998;338:26-33.
6. Hantson P, Hassoun A, Mahieu P. Ethylene glycol poisoning treated by intravenous 4-methylpyrazole. *Intensive Care Med* 1998;24:736-9.
7. Hazouard E, Ferrandière M, Paintaud G, Perrotin D. Delayed toxicity in acute ethanol-methanol copoisoning in a chronic alcohol abuser. Usefulness of continuous 4-methylpyrazole (fomepizol) infusion. *Intensive Care Med* 2000;26:827-8.
8. Hantson P, Wallemacq P, Brau M, Vanbist R, Haufroid V, Mahieu P. Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole. *Intensive Care Med* 1999;25: 528-31.
9. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999;340:832-8.
10. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulñig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001;344:424-9.
11. Mégarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001;27:1370-8.