

Intoxicación por metanol

B. VILLANUEVA ANADÓN^a, A. FERRER DUFOL^b, E. CIVEIRA MURILLO^a, I. GUTIÉRREZ CÍA^a,
M. LAGUNA CASTRILLO^c y E. CERRADA LAMUELA

^aServicios de Medicina Intensiva y ^bServicio de Toxicología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
^cSección de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza.

La intoxicación por metanol es poco frecuente pero de una gran morbimortalidad. Suele ocurrir accidentalmente al manipular productos industriales como anticongelantes o disolventes. En España la forma de intoxicación más habitual es el intento autolítico. Presentamos dos casos fatales que presentaban coma y acidosis metabólica importante (pH < 7) al ingreso. En ambos casos la sospecha diagnóstica fue tardía y en ningún caso se instauró tratamiento específico. Queremos destacar la importancia de sospechar de forma precoz esta intoxicación ante un cuadro de coma con acidosis metabólica importante. Parece aceptado que la toxicidad del metanol depende de sus metabolitos. Con frecuencia, los intoxicados presentan síntomas de embriaguez antes de presentar síntomas atribuibles a los metabolitos. Además, el tiempo de latencia hasta la aparición de los síntomas que aparece en la bibliografía oscila entre una y 72 h. Esto hace pensar que puede existir una toxicidad temprana atribuible al metanol *per se*.

PALABRAS CLAVE: metanol, ácido fórmico, acidosis metabólica.

METHANOL POISONING

Methanol poisoning is a very infrequent problem but it causes a large morbimortality. It often occurs accidentally when using some industrial products such as antifreezes or solvents. In

Spain attempted suicide is the most frequent way of poisoning. We report two fatal cases that present coma and metabolic acidosis (pH < 7) at hospital admission. In both of them the clinic suspicion was made in a late period and no specific treatment was instaurated. We want to emphasize the importance of suspecting early this poisoning in the presence of coma and important metabolic acidosis. It is accepted that Methanol toxicity depends on its toxic metabolites. It is frequent that victims of methanol poisoning seem to be inebriated before other symptoms more due to toxic metabolites appear. The latent period reported in literature is very variable (from 1 to 72 hours). This shows us that it may be an early toxicity due to methanol *per se*.

KEY WORDS: methanol, formate and metabolic acidosis.

INTRODUCCIÓN

El metanol (*alcohol de madera o alcohol de quemar*) es un agente químico de uso industrial que se encuentra en numerosos productos de limpieza, anticongelantes, pinturas y barnices. La intoxicación puede tener lugar de forma accidental al manipular estos productos o, como ocurre en España de modo más frecuente, de forma voluntaria como gesto autolítico¹. Han existido numerosas epidemias por consumo de bebidas alcohólicas adulteradas procedentes de destilerías clandestinas que utilizaban metanol como alternativa más barata al etanol². Los cuadros de intoxicación por metanol son infrecuentes, pero con una gran morbimortalidad. A pesar de los diferentes tratamientos empleados, la mortalidad permanece entre el 26 y el 50% y en los casos no mortales existe una gran cantidad de secuelas neurológicas y visuales incluyendo la ceguera³.

Correspondencia: Dra. B. Villanueva.
Secretaría UCI. Hospital Clínico Universitario, planta 1.
San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Manuscrito aceptado el 15-II-2002.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 50 años con antecedentes de enolismo crónico y síndrome depresivo en tratamiento con benzodicepinas. Ingresa en urgencias tras ser encontrada inconsciente en su domicilio. A su llegada al hospital presenta una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow de 3 y midriasis bilateral arreactiva. Se procede a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica tras lo que ingresa en la UCI. Se encuentra en estado de shock que es refractario a la administración de fluidoterapia y aminas vasoactivas. A la exploración neurológica presenta rigidez en rueda dentada. En la analítica destaca intensa acidosis metabólica con un pH de 6,5, CO_2H de 7 mEq/l y exceso de base de -33 mEq/l. Anión GAP 56. Tras un deterioro del estado hemodinámico progresivo la paciente falleció por parada cardiorrespiratoria a las 12 h de su ingreso en la UCI habiendo presentado en todo momento GCS 3 y midriasis bilateral arreactiva.

El análisis mediante cromatografía de gases con detector FID demostró la presencia de metanol en una concentración de 3,09 g/l en sangre. Mediante técnica inmunoenzimática se detectó la presencia de benzodicepinas en sangre y orina.

Caso 2

Mujer de 32 años con antecedentes de enolismo que ya había originado problemas familiares importantes y un intento de autólisis 3 años antes. Es encontrada en su domicilio en situación de coma GCS 5 con intensa cianosis. Tras intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica es trasladada desde un hospital comarcal a su hospital de referencia para ingreso en la UCI. En su ingreso se aprecian pupilas medias y arreactivas, livideces en el tronco y las extremidades e hipotermia con temperatura central de 34,5 °C. La analítica extraída en urgencias a los 15 min de su llegada demuestra intensa acidosis metabólica con CO_2H de 4 mEq/l y exceso de base de -32 mEq/l. Anión GAP 36. Se practica tomografía computarizada (TC) cerebral sin contraste en la que se objetiva edema cerebral difuso, atrofia cortico-subcortical e imágenes hipodensas en núcleos estriados capsulolenticulares. La paciente evoluciona de forma desfavorable persistiendo coma profundo con GCS 3 al tercer día. El electroencefalograma (EEG) presenta un trazado muy enlentecido, siendo plano al quinto día de su ingreso. El análisis toxicológico mediante el mismo procedimiento mencionado en el caso 1 demuestra la presencia de metanol en una concentración de 1,33 g/l en sangre.

COMENTARIO

El metanol es el alcohol de menor peso molecular y aunque la bibliografía describe que al igual que el etilglicol no es tóxico por sí mismo⁴, no es infre-

cuenta que los pacientes intoxicados presenten cierto grado de embriaguez antes de que haya ninguna otra manifestación clínica atribuible a la formación de metabolitos tóxicos, como explicamos más adelante, y sin haber existido consumo simultáneo de alcohol. Es pues razonable pensar que el metanol produce toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) por sí mismo, al igual que ocurre con el etanol. Un problema importante en la valoración de las dificultades diagnósticas en la intoxicación por metanol es el momento de aparición de los síntomas, lo que está relacionado con la cuestión de si éstos dependen en alguna medida de la acción del metanol *per se* o estrictamente de sus metabolitos.

El rango de tiempo de aparición de los síntomas descrito en la bibliografía oscila entre 1 y 72 h. Esto indica que, al menos en algunos casos, existe una toxicidad precoz que debe depender del metanol, lo que resulta concordante con algunos de los síntomas descritos como embriaguez o mareo, típicamente producido por alcoholes y disolventes orgánicos. Por ello parece excesivamente radical la afirmación de que el metanol carece de toxicidad por sí mismo, aunque es cierto que en la mayoría de los casos la clínica inicial puede ser muy leve y pasar inadvertida, con lo que se manifiesta un período de latencia de 12-24 h de media hasta la aparición de síntomas más específicos atribuibles a los metabolitos.

Los metabolitos se producen a través de la alcoholdehidrogenasa, y da lugar a formaldehído que a su vez es transformado en ácido fórmico por la aldehidodeshidrogenasa. El ácido fórmico inhibe la respiración mitocondrial y produce hipoxia tisular y acidosis láctica^{5,6}. El incremento del anión GAP también puede explicarse por la acumulación de ácido fórmico⁷. Así, típicamente en la intoxicación por metanol existe acidosis metabólica con anión GAP elevado.

El inicio de la sintomatología clínica específica tiene lugar entre las 10 y 30 h desde la ingestión, incluso más tarde si existe consumo simultáneo de etanol. Los síntomas iniciales (ya atribuibles al acúmulo de metabolito tóxico) suelen ser molestias gastrointestinales inespecíficas seguidas de alteraciones de la visión, que pueden ir desde visión borrosa o moteada hasta pérdida completa de la misma. La alteración visual es el síntoma característico de la intoxicación por metanol. En intoxicaciones más graves aparece deterioro neurológico progresivo hasta la aparición de convulsiones o coma.

En muchas ocasiones el diagnóstico es difícil de hacer. En los 2 casos clínicos anteriormente expuestos, la sospecha clínica se hizo de forma tardía, la confirmación y cuantificación analítica fue posterior al fallecimiento de las pacientes y en ningún caso se instauró tratamiento específico. Dado que la toxicidad del metanol es dada por sus metabolitos, puede no existir una buena correlación entre la concentración de metanol y la gravedad del cuadro clínico en un momento dado de la evolución. El tratamiento antidótico consiste en inhibir la transformación de metanol en sus metabolitos, por lo que para que sea

efectivo debe instaurarse de forma temprana, antes de que se haya formado una cantidad importante del metabolito tóxico⁸. De aquí se deduce la importancia de sospechar precozmente la intoxicación por metanol. Serán muy sugestivos los síntomas visuales anteriormente mencionados (sobre todo junto con acidosis metabólica) y las alteraciones pupilares que incluyen dilatación y pérdida del reflejo fotomotor. Más difícil puede ser si nos encontramos ante un paciente en coma. En este caso además de una buena historia clínica nos ayudarán algunos síntomas como la respiración acidótica y la obtención de una gasometría que demuestre acidosis metabólica. Ya que en la actualidad en la mayoría de los hospitales no están disponibles técnicas de análisis específicos para el metanol y etilenglicol, podemos aproximarnos al diagnóstico calculando el anión y el osmol GAP. La acidosis metabólica con anión GAP elevado (normal entre 10 y 16 mmol/l) y valores normales de cloro indica retención de ácidos orgánicos no volátiles y esto ocurre en el fallo renal, cetoacidosis diabética, acidosis láctica o en la intoxicación por salicilatos, paraldehído, metanol y etilenglicol. Si descartamos la existencia de diabetes, insuficiencia renal, alcoholismo y colapso circulatorio, el incremento del anión GAP indica claramente intoxicación por una o más de esas sustancias. Si a continuación encontramos un osmol GAP elevado (diferencia entre la osmolaridad medida y la calculada que debería estar entre -9 y 19 mOsm/kg H₂O) debemos pensar que se encuentran una o más sustancias en alta concentración molar. Las sustancias que más aumentan el osmol GAP son aquellas que, teniendo un bajo peso molecular, se encuentran en una alta concentración, como ocurre en el caso de los glicoles y los alcoholes de bajo peso molecular. En la práctica sólo el metanol y el etilenglicol causan grave acidosis metabólica con incremento tanto del anión como del osmol GAP⁸. Esto es muy importante si tenemos en cuenta que el tratamiento específico es el mismo para las dos sustancias.

El tratamiento habitual consiste en la administración de etanol, bicarbonato sódico y ácido fólico intravenoso. El etanol es el principal tratamiento antidótico específico tanto para el metanol como para el etilenglicol. Compite por el lugar activo de la alcoholdehidrogenasa reduciendo así el acceso del resto de los alcoholes. El nivel de etanol en sangre que ha demostrado bloquear completamente el metabolismo de metanol en humanos es de 100 mg/dl. Su administración debe continuarse hasta que no se detecte metanol en sangre y la acidosis metabólica se haya corregido.

Un nuevo antidoto aprobado recientemente para el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y

etilenglicol es el fomepizol (4-MP). Es un potente inhibidor de la alcoholdehidrogenasa con lo que es eficaz en impedir la formación de metabolitos tóxicos y además tendría algunas ventajas respecto al etanol como son, carecer de efecto depresor del SNC, una mayor duración de la acción y menor cantidad de efectos adversos potenciales.

La hemodiálisis debe considerarse cuando existe cualquier grado de alteración visual, especialmente si se asocia a acidosis metabólica severa con un déficit de base superior a 15-20 mEq/l, metanol en sangre superior a 60 mg/dl y/o consumo mayor de 40 ml de metanol (para adultos)⁸. La administración de folatos es potencialmente útil en la intoxicación por metanol (no por etilenglicol) y su mecanismo consiste en estimular la oxidación del ácido fórmico y su transformación en CO₂ (vía dependiente de folato) y, por tanto, evitar su acumulación⁹.

Se mencionan como factores de mal pronóstico en la intoxicación por metanol la presencia de convulsiones o coma y acidosis metabólica grave en el ingreso (fundamentalmente pH < 7). Parece observarse un mayor número de secuelas visuales en aquellos pacientes que presentaron acidosis metabólica mantenida más prolongada¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada A, Fernández B, González JL, Campos E, Oliván G, Muñoz J. Intoxicación grave por metanol, dos consideraciones. *Med Intensiva* 1992;16:553-4.
2. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309-34.
3. Pérez Quintero A, Nogué S, To J, Arrizabalaga P, Montoliu J. Intoxicación por metanol. Valoración de la eficacia terapéutica del etanol y de la diálisis con etanol. *Med Intensiva* 1983;7:115-8.
4. Becker C. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning-A real challenge! *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:147-8.
5. Clay KL, Murphy RC, Watkins WD. Experimental methanol toxicity in the primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;34:49-61.
6. McMartin KE, Makar AB, Martin-Amat G, Palese M, Tephly TR. Methanol poisoning. I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-Methylpyrazole. *Biochem Med* 1975;13:319-33.
7. Shahangian S, Ash KO. Formic and lactic acidosis in a fatal case of methanol intoxication. *Clin Chem* 1986;32:395-7.
8. Roe O. Methanol poisoning: its clinical course, pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand* 1946;126:1-253.
9. Noker PE, Eells JT, Tephly TR. Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5-formyl-tetrahydrofolic acid. *Alcohol Clin Exp Res* 1980;4:378-83.
10. Roca R, Boveda J, Angles R, Drobnic ME, De Latorre F, Llopart L. Intoxicación grave por metanol. *Med Intensiva* 1990;14:31-3.