

## METANOL, ETILENGLICOL, DIETILENGLICOL

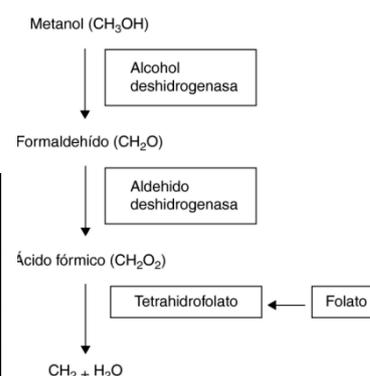
Elena Álvarez Villanueva. Servicio de Urgencias Médicas de CHN

La mayoría de los casos de intoxicación aguda por dichos alcoholes es resultado de su ingesta. Mucho menos frecuente es la intoxicación vía dérmica o inhalatoria (El olor del metanol y sus propiedades irritantes proporcionan generalmente una alarma adecuada de concentraciones peligrosas). Es una intoxicación poco frecuente pero peligrosa, con alta morbimortalidad lo que nos obliga a una rápida actuación.

El metanol, etilenglicol y dietilenglicol no son tóxicos per sé, la toxicidad es causa directa de sus metabolitos<sup>1</sup>. Por ejemplo el *Metanol* sufre varias oxidaciones transformándose en formaldehído y luego en su metabolito tóxico que causa las lesiones: EL ácido fórmico. Es el ácido fórmico causa ceguera por daño directo sobre la retina, acidosis metabólica y el daño en ganglios basales. De forma similar el *Etilenglicol* no es responsable de su toxicidad sino sus metabolitos: Glicolato y Oxalato. Responsables de la acidosis metabólica y el daño renal (cristales de oxalato cálcico). Y de forma similar el *Dietilenglicol* es transformado en HEAA (ácido etoxihidroxi-acético), metabolito que parece responsable del daño renal y neurológico.

La enzima Alcohol deshidrogenasa es la responsable del primer paso en la oxidación de los alcoholes tóxicos<sup>2</sup>. El proceso final depende del tipo de alcohol y de la posible co-ingesta de etanol como se muestra en la siguiente tabla:

Alcohol toxico	Vida media (h)	Vida media co-ingesta etan (h)
- Metanol	14-30	43-96
- Etilenglicol	2-6	17-18
- Dietilenglicol	4-6	?



La co-ingesta de etanol reduce la toxicidad y retrasa la aparición de signos y síntomas.

### CLINICA:

El diagnóstico estará basado en la anamnesis (información de contacto con el tóxico, alcoholismo asociado, intencionalidad...) y en la exploración física. El laboratorio nos dará datos indirectos de posible intoxicación. La confirmación de los niveles de alcohol tóxico en sangre la obtendremos a los días (se envía a laboratorio de referencia).

**Metanol:** Está presente en muchos productos de limpieza del hogar, alcohol de quemar, disolvente industrial, anticongelante en vehículos, solvente de tintes, tintas, resinas, adhesivos, combustible de estufas de acampada, bebidas alcohólicas de producción ilegal.

La clínica suele transcurrir en tres fases:

**1ª. Fase:** síntomas inespecíficos. El paciente se presenta con una leve euforia, embriaguez, debilidad, confusión, mareos, dolor abdominal, náuseas y vómitos, cefalea.

Posteriormente fase latente de 6 a 30 h post-ingesta, hasta que aparece la ACIDOSIS METABOLICA

**2ª. Fase** caracterizada por vómitos, dolor abdominal, confusión, alteraciones visuales, fotofobia, visión borrosa, midriasis bilateral, la falta de respuesta a la luz y la ceguera ocasional.

3ª. fase, en relación directa con el grado de acidosis metabólica. Lesión neuronal, se produce necrosis y hemorragia en los ganglios basales del cerebro y sustancia blanca subcortical. Puede haber fallo renal con mioglobinuria.

Las alteraciones visuales son el signo clínico mas específico y está presente en la mayoría de pacientes. Se inicia entre 6 a 48 h después de la ingesta. Los pacientes refieren fotofobia, escotomas, disminución de la agudeza visual, fosfenos y colores alrededor de los objetos. El edema peripapilar es frecuente pero su aparición es más lenta y persiste más de ocho semanas.

La atrofia óptica se puede desarrollar de uno a dos meses. La presencia de midriasis precoz no reactiva es un signo de mal pronóstico.

La afectación de los núcleos grises de la base pueden dejar como secuela síntomas extrapiramidales-parkinsonismo<sup>3</sup>.

El 25% de los pacientes están asintomáticos a su llegada.

**Etilenglicol:** Está presente en anticongelantes y soluciones para deshelar automóviles, aviones y embarcaciones, líquido para frenos hidráulicos, tinturas usadas en almohadillas para estampar, bolígrafos y talleres de imprenta y fotografía.

Los síntomas iniciales suelen ser digestivos (náuseas y vómitos) y neurológicos (disminución del nivel de conciencia y afectación de pares craneales). Hipoglucemia en niños. Se asocia posteriormente acidosis metabólica muy intensa, insuficiencia renal (Necrosis tubular y/o depósito de cristales de oxalato cálcico). Y en algunos casos hipocalcemia, pancreatitis, hipotensión y shock.

**Dietilenglicol:** Está presente en líquido de frenos, anticongelante, lubricante. Ha sido utilizado como diluyente ilegal en medicinas y productos cosméticos causando epidemias.

Los síntomas iniciales suelen ser digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal), seguido de acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda a los 1-3 días que evoluciona a anuria. Posterior afectación neurológica a los 5-20 días con neuropatía periférica y afectación de pares craneales (parálisis facial bilateral), encefalopatía, cuadriplejía, coma y muerte<sup>4</sup>.

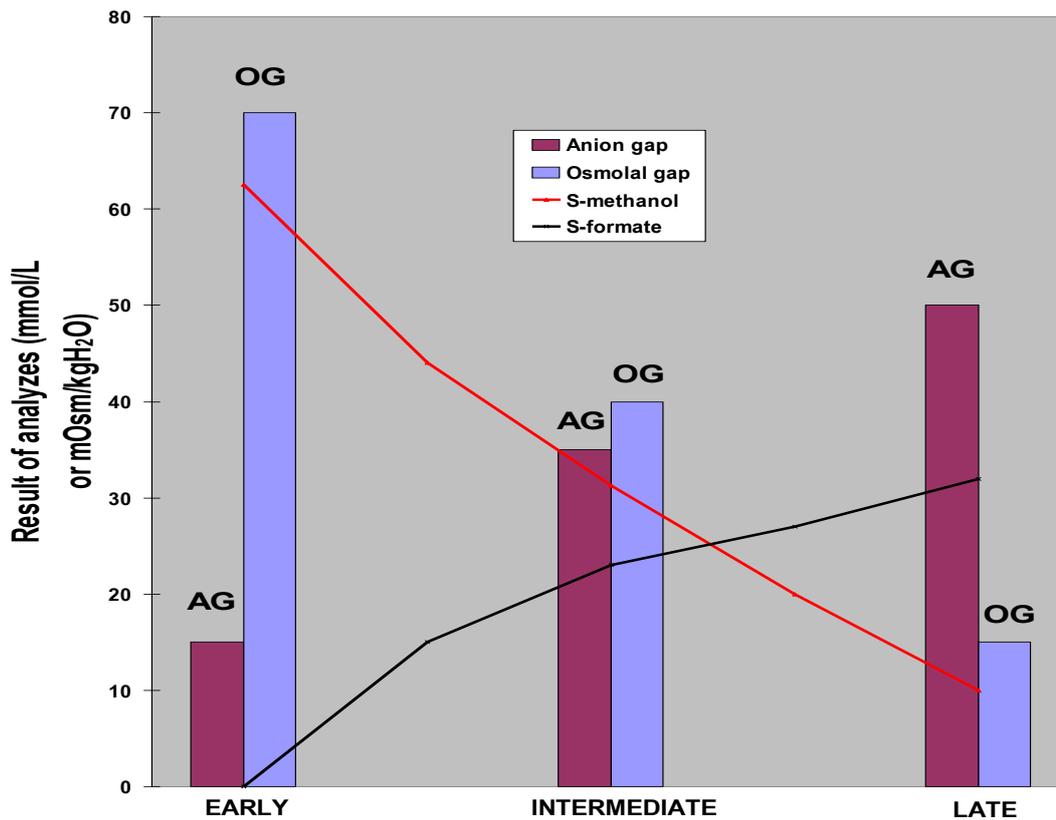
#### LABORATORIO:

Deberemos pedir gasometría arterial, analítica de sangre (con iones, calcio, lipasa, amilasa, CPK, Osmolaridad) y etanolemia. Niveles de metanol, etilenglicol que enviaremos a laboratorio de referencia (En nuestro Hospital enviamos al Reference de Barcelona donde tienen Cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama por difusión a cámara de aire).

La clave para el diagnóstico es la **ACIDOSIS METABOLICA**. No dependiente de lactato. No puede haber un intoxicado por alcoholes tóxicos sin acidosis metabólica. Nos orienta al diagnóstico si además se asocia aumento del anion GAP (1) y del Osmol gap (2), pero éste aumento puede no existir o puede no deberse a la presencia de alcoholes tóxicos<sup>5</sup>. Puede verse aumentado en otras circunstancias: Cetoacidosis diabética, Alcohólico, Ayuno prolongado, acidosis láctica, rabiomiolisis, insuficiencia renal aguda o crónica<sup>6,7,8</sup>. También puede haber intoxicación con AG en rango normal.

AG: (Na + K)-(Cl CO <sub>3</sub> )	Osmol Gap: Osm medida laboratorio - Osm calculada. Osm calculada:(Na mEq/L X2)+(Gluc mg/dl :18)+(BUNmg/dl :2.8)
N: 8-16 mEq/L	N: no osmolgap: -5 a +15 mOsm

A medida que se metaboliza el alcohol tóxico, el Osmol Gap desciende y el Anión GAP aumenta<sup>5</sup>.



El nivel de acidosis al inicio es indicativo de la severidad y pronóstico del paciente<sup>9,10,21</sup>.

La confirmación diagnóstica la obtendremos a posteriori con los niveles plasmáticos de los alcoholes. Habrá que valorar éstos resultados en el contexto del tiempo transcurrido desde la ingesta. De tal forma que una determinación precoz podría dar un resultado alto con poca clínica o al contrario, dar unos niveles bajos ante una clínica avanzada. A modo orientativo<sup>5</sup>:

- Metanolemia: a modo orientativo: 0-0.2 g/L: No produce síntomas ni signos. 0.2-0.5 g/L: Intoxicación leve. 0,5-1 g/L: intoxicación grave. 1- 1,5 g/L: intoxicación muy grave, >1,5 g/L : potencialmente mortal.

- Niveles de Etilenglicol: >0,2g/L es tóxico. >0,5g/l muy tóxico. > 1g/L potencialmente mortal.

- Niveles de Dietilenglicol: No puede medirse en laboratorio los niveles.

### PRUEBAS DE IMAGEN:

Solicitaremos TAC craneal cuando objetivemos alteración neurológica. Suele ser normal en las primeras 24h. Lo más típico de la intoxicación severa de metanol es la necrosis bilateral del putamen<sup>12-13</sup>. Las lesiones de los ganglios de la base en TAC no se relacionan necesariamente con la clínica parkinsonismo que desarrolle<sup>14</sup>.

### TRATAMIENTO:

Iniciar el tratamiento de forma urgente ante la sospecha clínica. 10ml de metanol, etilenglicol puro es tóxico y 30ml podrían ser mortales. No esperar a los resultados de laboratorio.

#### 1. Medidas de soporte: **ABCDE**. Comentar con UCI

-Corregir la acidosis metabólica con **bicarbonato** 1M para conseguir pH>7.2.

-Hidratación estándar, no forzar diuresis.

-**Acido folinico**: Mejora el metabolismo del ácido fórmico (metabolito tóxico del metanol). Administrar en intoxicación por metanol a altas dosis 50mg + 50ml suero glucosado/4h durante las primeras 24h. Parece prevenir las secuelas oculares.

- Añadir **Piridoxina** 100mg /6h IV y **tiamina** 100mg/12h IM, ya que la mayoría de los pacientes son alcohólicos crónicos.

- En intoxicación por etilenglicol medir calcemia y magnesemia. Administrar **gluconato cálcico** o **cloruro cálcico** cuando  $Ca < 0.6\text{mmol/L}$ ,  $Mg < 1.3\text{mEq/L}$  o si el paciente presenta manifestaciones atribuibles a estos trastornos electrolitos (tetania, convulsiones).



## 2. Prevenir la absorción del tóxico:

Los pacientes no suelen llegar en las primeras dos horas. Si fuese así se recomienda lavado gástrico (no eméticos). No debe administrarse carbono activado, no es eficaz<sup>15</sup>.

## 3. Medidas para prevenir la metabolización del alcohol:

Iniciar cuanto antes éste tratamiento. Hay dos opciones actualmente para inhibir la enzima Alcohol deshidrogenasa: Etanol y Fomepizol (inhibidor directo).

El etanol tiene 10 veces mayor afinidad por la enzima alcohol deshidrogenasa que el metanol y 20 veces más que el etilenglicol. El fomepizol tiene 1000 veces más afinidad.

Existe gran debate sobre el antídoto a utilizar debido fundamentalmente a la diferencia de coste. Con los hallazgos de Lepik et al<sup>7</sup> y una década de experiencia después de la aprobación en Norteamérica, este debate tiene una respuesta. Fomepizol no parece tener mayor efectividad frente a etanol, sin embargo es un antídoto más seguro y por tanto mejor. Por ello la documentación científica de los últimos años se posiciona con la administración de fomepizol por tener menos efectos secundarios: embriaguez, sedación SNC, depresión cardio respiratoria, hipoglucemia, tromboflebitis, error administración de dosis, mas dificultad en calcular dosis, con margen terapéutico estrecho, menor estancia hospitalaria y uso camas UCI. Sin embargo la importante diferencia en el coste del tratamiento a igualdad de efectividad hace que en muchos hospitales, incluido el nuestro, se trate con etanol .<sup>16,17,18,19,20</sup>



Están indicados éstos antídotos cuando hay posibilidad de que el paciente haya ingerido en la últimas 24h 10ml de metanol o etilenglicol y en particular si presenta:

-Alteración de conciencia, la conducta, alteraciones visuales, papiledema en el fondo de ojo.

-Acidosis metabólica (EB  $-5\text{mmol/L}$  y/o hueco anionico  $>30\text{mEq/L}$ )

-Hueco osmolar  $>15\text{mOSm/L}$

-Niveles de metanol o etilenglicol en sangre  $>0.2\text{g/L}$ .

ETANOL: En nuestro medio se usa Etanol salvo cuando esté contraindicado su uso, por ejemplo con la ingesta concomitante de Disulfiram. La dosificación viene especificada en la tabla de abajo<sup>5</sup>:

DOSIS DE ETANOL AL 100% (ETH100%)	ORAL (dilución al 20%)*	IV (dilución al 10%)**
<b>CARGA</b>	1ml x Kg (70) = 70 ml (ETH100%) Whisky 40% 70 x 2,5 = 175 ml al 100% Mezcla de 175 ml de Whisky con 175 ml de agua	1ml x Kg (70) = 70 ml (ETH100%) -70 ml se diluyen en 630 <sup>1</sup> ml de SG5% en 1h. -70 ml en 50 ml de SG5% en 1 hora***
<b>MANTENIMIENTO</b>		
- NO BEBEDOR - BEBEDOR CRÓNICO	0,1 ml/kg = 7. Whisky 7 x 2,5= 17,5 ml/h	0,1ml/kg(70)/6h = 42 ml diluido en 458 ml SG5% <sup>2</sup> 0,2 ml/kg(70)/6 h = 84 ml diluido en 416 ml de SG5% <sup>3</sup>
<b>DURANTE HEMODIÁLISIS</b>		0,4 ml/kg(70)/6h = 168 ml en 332 ml de SG5% <sup>4</sup>

Perfusiones de mantenimiento: calcula las necesidades iv para 6 horas y mezcla en 500 ml de Glucosado al 5% y pásalo en 6 horas

<sup>1</sup>70 ml al 100% se diluye al 10% o sea 700 menos los 70 = 630 ml suero Glucosado al 5% (SG5%)

<sup>2</sup>42 ml al 100% se diluye en (500-42=) 458 ml de SG5%

<sup>3</sup>84 ml al 100% se diluye en (500-84=) 416 ml de SG5%

<sup>4</sup>168 ml al 100% se diluye en (500-168=) 332 ml de SG5%

\* En caso de no disponer de etanol iv o en el medio extrahospitalario

\*\* Etanol iv por vía central (solución hiperosmolar y riesgo de tromboflebitis)

\*\*\* más concentrada y por vía central, para no infundir tanto líquido a un candidato a hacer un edema cerebral

### Controles:

- Glucemia cada 3h
- Etanolemia: A la 1 hora de la carga, a las 6h. Cada hora en hemodiálisis. Mantener niveles de etanolemia en plasma de 100-150mg/dl.
- Analítica de sangre cada 8-12h: electrolitos, pH, función renal, transaminasas y amilasa.

### Cuando suspenderlo:

- Metanolemia indetectable.
- Se mantiene pH > 7.3 sin administrar bicarbonato.

FOMEPIZOL: Dosis de carga 15mg/ Kg IV diluido en 100 SG 5% o SF durante 30 min. Posteriormente dar 10mg/kg IV durante 30 min cada 12h durante 4 dosis. A continuación 15mg/kg IV durante 30 min cada 12h hasta que el nivel de toxico en plasma es indetectable o el nivel es <20mg/dl, el pH en sangre arterial es normal y el paciente se encuentra asintomático<sup>5</sup>.

En hemodiálisis: Al inicio de Hemodialisis, si ha transcurrido >6h desde la última dosis de fomepizol dar una dosis de 15mg/kg IV. (Si la última dosis ha sido administrada hace menos de 6h no dar nueva dosis en el inicio de hemodiálisis). Posteriormente durante la hemodiálisis administrar 15mg/kg IV durante 30 min cada 4h. Al terminar la hemodiálisis si la última dosis ha sido administrada hace <1h no dar nueva dosis, si ha transcurrido 1-3h desde la última dosis dar 7.5mg/kg, y si ha transcurrido >3h dar una dosis 15mg/kg. Para terminar, postdialisis habrá q administrar 12h después de la ultima dosis 15mg/kg IV durante 30 min cada 12h hasta que el nivel de toxina en plasma sea <20mg/dl<sup>21</sup>.

### 4. Medidas para aumentar la eliminación del toxico:

-Acido folinico: Mejora el metabolismo del acido fórmico (metabolito tóxico del metanol). Administrar en intoxicación por metanol a altas dosis 50mg + 50ml suero glucosado/4h durante las primeras 24h.<sup>22,23</sup> Parece prevenir las secuelas oculares.



- **HEMODIALISIS:** Tiene capacidad extractiva de metanol y de acido fórmico, del etilenglicol y acido glicólico, del dietelinglicol. Por lo que contribuye a la normalización del medio interno y previene de secuelas<sup>24</sup>. No hay que esperar a los resultados de laboratorio. Está indicada en todo paciente con la sospecha de ingesta de 10-20ml y además:

- Acidosis metabólica grave ( $\text{pH} < 7.2$ ,  $\text{EB} > 10$ ,  $\text{AG} > 35$ ), especialmente si es refractario al tratamiento con Bicarbonato y  $\text{osmolGAP} > 20 \text{mOsmol/L}$ .
- Defectos visuales.
- Niveles metanol o etilenglicol  $> 0.5 \text{g/L}$ .
- Insuficiencia renal.

Durante la hemodiálisis hay que duplicar la velocidad de perfusión del etanol o doblar la concentración.

La hemodiálisis se realiza durante 6-8 h ininterrumpida hasta comprobar que el hueco anionico es normal, que la acidosis se mantiene corregida sin ayuda de bicarbonato o que el metanol, etilenglicol en sangre es  $< 0.1 \text{g/L}$ .

5. Valoración Psiquiátrica: en caso de intencionalidad suicida.

En ésta intoxicación, una vez depurado el alcohol toxico, si el paciente evoluciona hacia muerte cerebral no hay contraindicación, per se, para la donación de órganos para trasplante.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Brent, J.; McMartin, K.; Phillips, S.; Aaron, C.; Kuling, K. Fomepizole for the treatment of Methanol Poisoning. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 426-429.
2. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features. diagnosis and treatment. Clin J Amer Soc Nephrol 2010; 3:194-201.
3. Karayel F, Turan AA, Sav A, Pakis I, Akyildiz EU, Ersoy G. Methanol intoxication: pathological changes of central nervous system (17 cases). Am J Forensic Med Pathol. 2010;31 (1): 34-36
4. Yahia Zabarba Bashier Imam, MD, MRCP, Saadat Kamram, MD, Hanfa Karin, MD, MRCP, Osama Elalamy, MD, FRCPI, FRCP, Tageldin Sokrab, MD, PhD, Yasir Osman, MD, Dirk Deleu, MD, PhD, FRCP, FAAN, FESO. Neurological manifestation of REcreational Fatal and Near-fatal Diethylene Glycol Poisonings. Medicine. 2014; 93 (10) 1-7.
5. Santiago Nogué Xarau. Metanol. Etilenglicol. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona. Laboratorio Menarini. 2010. 392-395. 442-445.
- [Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. Intensive Care Med. 2004;30\(9\):1842-6.](#)
6. Sulway, M.J.; Malins, J.M.; Acetone in Diabetic Ketoacidosis. Lancet 1970, 2, 736-740.
7. Sklar, A.H.; Linas, S.L.; The osmolal Gap in Renal Failure. Ann. Intern. Med. 1983, 98, 481-482.
8. Shelling, J.R.; Howard, R.L.; Linas, L.S.; Increased Osmolal Gap In Alcoholic Ketoacidosis and Lactic Acidosis. Ann. Intern. Med. 1990. 113, 580-582.
9. Meyer, R.J.; Beard, M.E.J.; Ardagh, M.W.; Henderson, S.; Methanol Poisoning. N.Z. Med. J. 2000, 113, 11-13.
10. Liu, J.J.; Daya, M.R.; Carrasquillo, O.; Kales, S.N.; Prognostic Factors in Patients with Methanol Poisoning. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998, 36, 175-181.
11. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Czech mass methanol out-break 2012. Epidemiology, challenges and clinical features. Clin Toxicol. 2014;52:1013-1024.
12. Roberge, R.J.; Srinivasa, N.S.; Frank, L.R.; Scorza, L.; Krenzelok, E.P. Putaminal Infarct in Methanol Intoxication: Case report and Role of Brain Imaging Studies. Vet. Hum. Toxicol. 1998. 40, 158-160.
13. Kuteifan, K.; Oesterlé, H.; Tajahmady, T.; Gutbub, A.M.; Laplatte, G.; Necrosis and Haemorrhage of the putamen in Methanol Poisoning shown on MRI. Neuroradiology 1998, 40, 158-160.
14. Patankar, T.; Bichile, Kanard, D.; Prasad, S.; Rathod, K.; Methanol Poisoning: Brain Computed Tomography Scan Findings in Four Patients. Australas. Radiol. 1999, 43, 526-528.
15. Jones, A.L.; Volans, G. Recent Advances - management of Self Poisoning. Br. Med. J. 1999, 319, 1414-1417.

16. Donald G, Barceloux, G.Randall Bond, Edwar P. Krenzelok, Hannah Cooper, J. Allister Vale; American Academy of CLinical Toxicolog y Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. Jour of Tox:Clin Tox. 2002. 40:4, 428.
17. Rietjens et al. Antidotal treatment: fomepizole versus ethanol. The Journ of Med. 2014. 72 (2)
- 18.Lepik KJ<sup>1</sup>, Levy AR, Sobolev BG, Pursell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, Kennedy JR, Daws DE, Brignall JL. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. Ann Emerg Med. 2009 Apr;53(4):439-453.
19. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberri A, Jakobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. CLin Toxicol (Phila) 2007; 45:152-57
20. Zakharov S<sup>1</sup>, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, Hovda KE. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. Clin Toxicol (Phila). 2015;53(8):797-806
21. Noker, P.E; Tephly, T.R.;The role of Folates in Methanol Toxicity. Adv. Exp. Med. Biol. 1980,132, 305-315.
22. James A. Kruse. Methanol and Ethylene Glycol Intoxication. Crit Care Clin 28 (2012) 661–711
23. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(4):415-446.
24. Burgess, E. Prolonged Hemodialysis in Methanol Intoxication. Pharmacotherapy 1992, 12, 238-239

1.