

Tratamiento con fomepizol de una intoxicación aguda por metanol

Melo Trujillo¹ OL, Alonso Pérez² D, Zabalza Cerdeiriña² M, Nogué Xarau³ S, Grau Junyent² JM y Munné Mas³ P

¹Toxicología Clínica, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic, Barcelona

³Área de Vigilancia Intensiva. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic, Barcelona

Recibido 19 de Septiembre de 2003 / Aceptado 4 de Febrero de 2004

Resumen: La intoxicación por metanol puede causar alteraciones del equilibrio ácido-base, trastornos oculares y disfunción neurológica que pueden llevar a la muerte o a generar secuelas graves. El tratamiento específico consiste en la aplicación de antidotos que impidan que la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) metabolice el metanol; tradicionalmente se ha utilizado el alcohol etílico para este objetivo, pero recientemente se ha introducido el fomepizol, un fármaco capaz de inhibir la ADH. Se presenta el primer paciente tratado en España con este fármaco. Se trata de un hombre de 59 años con antecedentes de alcoholismo crónico, que ingresó en el Servicio de Urgencias por una alteración del estado de conciencia, y en el que se detectó una severa acidosis metabólica, manifestando en el interrogatorio la ingesta en las horas previas de unos 50 mL de "alcohol de quemar". La concentración de metanol en suero fue de 0,24 g/l. Se inició tratamiento con bicarbonato sódico y fomepizol a una dosis de 15 mg/kg, con buena tolerancia y sin reaparición de la acidosis. Se objetivó una disminución de la agudeza visual, aunque en el fondo de ojo inicial sólo se apreció una pequeña hemorragia en astilla parapatilar derecha compatible con una neuropatía de carácter tóxico, y que ha sido su única secuela.

Palabras clave: Metanol, 4-metilpirazol, fomepizol.

Abstract: Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. Methanol poisoning may cause metabolic acidosis, visual abnormalities and neurological dysfunction and may also result in severe sequelae or death. The treatment indicated is the administration of antidotes which inhibit the metabolism of the methanol by the alcohol dehydrogenase enzyme (ADH). Traditionally, ethyl alcohol has been used for this purpose, but recently, fomepizole, an inhibitor of alcohol dehydrogenase, has been introduced. We report on the first patient treated with this antidote in Spain. A 59-year-old man with a history of chronic alcoholism was admitted to the Emergency Department due to altered consciousness. Severe metabolic acidosis was detected and the patient admitted having consumed some 50 mL of rubbing alcohol. The serum methanol concentration was 0,24 g/l. Treatment was begun with sodium bicarbonate and fomepizole at a dose of 15 mg/kg, which was well-tolerated with no reappearance of acidosis. Reduced visual acuity and a small haemorrhage in the right optic papilla were observed, both of which were compatible with a toxic neuropathy.

arance of acidosis. Reduced visual acuity and a small haemorrhage in the right optic papilla were observed, both of which were compatible with a toxic neuropathy.

Key words: Methanol, 4-methylpyrazole, fomepizole.

Introducción

La intoxicación por metanol puede causar alteraciones del equilibrio ácido-base y disfunción neurológica, que puede conducir a la muerte o dejar secuelas graves como una ceguera o un síndrome de Parkinson [1, 2]. El metanol en sí, es poco tóxico, pero su metabolización a través de la alcohol deshidrogenasa, lleva a la formación de formaldehído y ácido fórmico, que son metabolitos muy tóxicos. El diagnóstico de esta intoxicación puede ser difícil y requiere de un alto índice de sospecha. El tratamiento se basa en la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, la aplicación de ácido fólico como protector de la toxicidad ocular y, en algunos casos, la hemodiálisis como método de depuración extrarrenal. La terapéutica más específica es la administración de antidotos que inhiban o saturen la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH); tradicionalmente se ha utilizado el alcohol etílico para este fin, pero recientemente se ha introducido el fomepizol [3], un fármaco capaz de bloquear la ADH e impedir la generación de formaldehído y ácido fórmico. Las referencias bibliográficas relacionadas con el tratamiento con fomepizol de la intoxicación por metanol o etilenglicol, son muy escasas y ninguna de España [4-11], por lo que hemos creído de interés la presentación de este caso.

Caso clínico

Un hombre de 59 años fue remitido al Servicio de Urgencias de otro hospital, tras haber sido encontrado somnoliento en la vía pública. Refería como antecedentes un glaucoma de ángulo abierto en ojo derecho, alcoholismo de 30 años de evolución (130 g/día) y tabaquismo (1 paquete cigarrillos /día). Las constantes clínicas a su ingreso mostraban una presión arterial de 167/85 mmHg, frecuencia cardiaca de 79 por min y frecuencia respiratoria de 36 por min. A la exploración física ofrecía un aspecto descuidado, con signos de deshidratación y somnolencia (14 puntos en la escala de Glasgow); la auscultación cardiorrespiratoria fue normal, así como la palpación abdominal. Se practicaron unos análisis generales cuyo resultado más destacable fue la presencia de una acidosis metabólica (pH 7.06, bicarbo-

Correspondencia: Dr. Santiago Nogué. Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Calle Villarroel 170. 08036 Barcelona. E-mail: snogue@clinic.ub.es. Fax: 93-2275693.

nato 9 mmol/l y exceso de base -21). Se decidió el traslado del paciente a nuestro Hospital donde ingresó con regular estado general, afebril y con una saturación de oxígeno de la hemoglobina del 98%. El examen físico no mostraba otros hallazgos patológicos, salvo la somnolencia y las pupilas midriáticas e hiporreactivas. En los controles analíticos destacó un hemograma normal pero con un leve aumento del VCM (104.9 fl), glucosa 173 mg/dl, sodio 137 mEq/L, potasio 4,58 mEq/L, y persistente acidosis metabólica con ácido láctico normal (15 mg/dL) (Tabla 1). Se indicó la administración intravenosa de bicarbonato sódico (250 mEq) y terapia multivitamínica.

A las 10 horas del ingreso el paciente fue reinterrogado y refirió que 36 horas antes, había bebido unos 50 mL de “alcohol de quemar” disuelto en agua, con el objetivo de beber alcohol, y que posteriormente a la ingesta presentó varios episodios de vómito y que a las pocas horas notó una disminución de la agudeza visual en ambos ojos, astenia y somnolencia. Se tomó una muestra de sangre y se solicitó la concentración de metanol que fue de 0,24 g/l. El anion gap estaba aumentado y el ácido láctico persistía normal (Tabla 1), por lo que se decidió iniciar terapia antidótica con fomepizol a una dosis de 15 mg/kg, en una infusión de 1 hora; el control de metanol a las 12 horas fue de 0,1 g /l, por lo cual se administró una nueva dosis de fomepizol (10mg/kg) siguiendo el protocolo vigente en nuestro Hospital; el control analítico de metanol 12 horas más tarde fue negativo. Desde ese momento no volvió a precisar más aporte de bicarbonato, al tiempo que se normalizaba el anion gap y se reducía la concentración de ácido láctico. Se realizaron controles analíticos incluyendo pruebas de función hepática, pancreática, renal, glucosa y hemograma, con resultados normales excepto una fosfatasa alcalina de 301 U/L y una gamma GT de 102 U/L atribuibles a su alcoholismo crónico. El paciente aquejaba una gran reducción de agudeza visual en ambos ojos, que le impedía leer, aunque en el fondo de ojo inicial sólo se apreció una pequeña hemorragia en astilla parapapilar en ojo derecho, compatible con neuropatía de carácter tóxico, y que fue la única secuela de su intoxicación. No se objetivaron efectos adversos atribuibles al fomepizol. El paciente fue dado de alta al cabo de una semana, y ha sido seguido ambulatoriamente a los 6 meses, persistiendo la pérdida de la agudeza visual.

Discusión

El alcohol metílico o metanol, es una sustancia que se encuentra en algunos productos domésticos como el alcohol de quemar, limpiacristales, disolventes y otros productos comerciales. Casi todos los casos de intoxicaciones por metanol se dan en alcoholó-

licos privados de su bebida habitual, ingestas suicidas o consumo accidental en niños. Como es una sustancia más económica que el etanol, se ha utilizado para adulterar bebidas alcohólicas [7, 10]. Las manifestaciones clínicas son generalmente de inicio tardío, entre 12 y 24 horas después de la exposición, y relacionadas con la producción de formaldehído y sobre todo de ácido fórmico, a través de la acción de la alcohol deshidrogenasa, que es el principal responsable de la neurotoxicidad, de la acidosis metabólica y del aumento del anion gap [1, 5, 7, 10]. El diagnóstico de la intoxicación por metanol se realiza a través de la anamnesis, de los hallazgos clínicos como síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal), hiperventilación, alteración del estado de conciencia y trastornos visuales; la evolución puede ser hacia el coma profundo con convulsiones y depresión respiratoria [1, 2, 10]. La presentación de estos signos y síntomas, asociados a una acidosis metabólica con aumento del anion gap, es altamente sugestivo del diagnóstico, que se debe confirmar con la determinación de metanol o de ácido fórmico.

La terapia antidótica se reserva para casos que presentan concentraciones de metanol superiores a 0.2 g/L [4, 7, 10]. El objetivo de esta terapia es bloquear la capacidad metabólica de la alcohol deshidrogenasa. Una opción es la impregnación con alcohol etílico, que es 20 veces más afin por esta enzima que por el metanol, siempre y cuando se alcance una concentración de etanol en plasma superior a 1 g/L [1, 2]; si se elige este tratamiento, hay que verificar regularmente los niveles de etanol en sangre (no sobrepasar 1,5 g/L), controlar la glicemia por el riesgo de hipoglicemia asociada a la administración del etanol y tener en cuenta que en pacientes alcohólicos que estén en tratamiento con disulfiram, la administración de etanol les desencadenará un síndrome acetaldehídico.

La otra opción antidótica es el 4-metilpirazol (fomepizol), un inhibidor competitivo de la ADH, que ha sido aprobado recientemente por la FDA como tratamiento de la intoxicación por metanol [4, 10, 11] y etilenglicol [12, 13]. Aunque no se ha demostrado una mayor eficacia del fomepizol con respecto al etanol, sus ventajas potenciales son múltiples: el fomepizol tiene un efecto inhibitorio muy potente sobre la ADH, y su metabolización y eliminación son lentos, por lo que esta mayor duración de la acción, simplifica su administración y la vigilancia del tratamiento, particularmente cuando se combina con la hemodiálisis. Su dosificación es sencilla y no necesita un control analítico. El uso del fomepizol evita los efectos tóxicos del etanol, es bien tolerado en sujetos sanos [14], no produce hipoglicemia, no altera el estado de conciencia y no induce síndrome acetaldehí-

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos durante las primeras 32 horas.

HORAS	pH	BICARBONATO mmol/L	ANION GAP mEq/L	LACTATO mg/dL	METANOL g/L
Ingreso	7.06	9	No medido	No medido	No medido
+ 4	7.17	12.2	No medido	15	No medido
+ 14	7.44	22	34	16	0,24
+ 26	7.40	26,6	15,3	No medido	0,10
+ 32	7.36	24,9	16,6	10	IST*

* Inferior a la sensibilidad de la técnica.

dico si el paciente estaba bajo tratamiento con disulfiram. El tratamiento con fomepizol se recomienda para pacientes con concentraciones de metanol por encima de 0,2 g/L o cuando hay una alta sospecha de intoxicación asociada a por lo menos dos de los siguientes hallazgos: pH arterial < 7,3, bicarbonato sérico < 20 mmol/l, anion gap > 16 mEq/L u osmol gap > 10 mOsm/kg H₂O [6, 10]. El fomepizol se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 15 mg/kg y adicionales de 10 mg/kg cada 12 horas durante 48 horas o hasta que la concentración de metanol es < 0,1 g/L. El mayor inconveniente del fomepizol es su coste, que queda parcialmente compensado al evitar el uso del etanol y por tanto la necesidad de sus controles, y también porque puede hacer innecesaria la indicación de la hemodiálisis.

La hemodiálisis es una importante herramienta terapéutica en esta intoxicación, que permite depurar el metanol y sus metabolitos tóxicos. Su indicación se basa en una combinación de criterios clínicos (alteraciones neurológicas u oculares) y analíticos (concentración de metanol en sangre y anion-gap). No hay duda de que en el caso presentado, un diagnóstico más precoz de intoxicación por metanol hubiese puesto en marcha esta técnica extractiva, contribuyendo así a una reducción de las secuelas oculares. También se aconseja el tratamiento temprano con ácido fólico que, experimentalmente, se ha demostrado que reduce las lesiones oculares.

La intoxicación por metanol está presente en nuestro medio y debe ser sospechada ante toda acidosis metabólica de causa no definida, especialmente si cursa con anion gap u osmol gap aumentados. El fomepizol representa una nueva opción terapéutica frente al etanol, para impedir que la ADH genere metabolitos tóxicos. El fomepizol es un medicamento seguro y eficaz, pero de coste muy elevado.

Bibliografía

1. Kruse JA (1992). Methanol poisoning. *Intensive Care Medicine*, 18:391-397.
2. Liu JJ, Daya MR, Mann NC (1999). Methanol-related deaths in Ontario. *J Toxicol Clin Toxicol*, 37:69-73.
3. Jacobsen D, McMartin K (1996). 4-Methylpyrazole. Present status. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34:379-381.
4. Burns MJ, Graudins A, Aaron CK, McMartin K, Brent J (1997). Treatment of methanol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *Ann Emerg Med*, 30:829-832.
5. Girault C, Tamion F, Moritz F, Callonnet F, Droy JM, Bonmarchand G, Leroy J (1999). Fomepizol (4-Methylpyrazole) in fatal methanol poisoning with early CT scan cerebral lesions. *J Toxicol Clin Toxicol*, 37:777-780.
6. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K (2001). Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Eng J Med*, 344:424-429.
7. Brown MJ, Shannon MW, Woolf A, Boyer EW (2001). Childhood methanol ingestion treated with fomepizole and hemodialysis. *Pediatrics*, 108:4/e77
8. Bekka R, Borron SW, Astier A, Sandouk P, Bismuth C, Baud FJ (2001). Treatment of methanol and isopropanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol*, 39:59-67.
9. Hantson P, Wallemacq P, Brau M, Vanbinst R, Haufroid V, Mahieu P (1999). Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole. *Intensive Care Med*. 25:528-531.
10. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA (2002). American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 40: 415-446.
11. Mégabarne B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencher E, Bismuth C, Baud FJ (2001). Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med*, 27:1370-1378.
12. Dawidek-Pietryka K, Szczepaniak S, Dudka J, Mazur M (1998). In vitro studies of human alcohol dehydrogenase inhibition in the process of methanol and ethylene glycol oxidation. *Arch Toxicol*, 72:604-607.
13. Sivilotti MLA, Burns MJ, McMartin KE, Brent J (2000). Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy: implications for management. *Ann Emerg Med*, 36:1-15
14. Sarkola T, Eriksson CJ (2001). Effect of 4-methylpyrazole on endogenous plasma ethanol and methanol levels in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 25:513-516.