

Coma y acidosis metabólica: Intoxicación por metanol

Villegas del Ojo J*, Moreno Millán E, Cid Cumplido M, Alonso López J y Prieto Valderrey F

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Santa Bárbara. C/ Malagón s/n. Puertollano. 13500. Ciudad Real.

Resumen: La intoxicación por metanol es un proceso poco frecuente en la actualidad, a pesar de su uso habitual en la industria, laboratorios y hogar. La vía de intoxicación suele ser la oral y, dada su elevada mortalidad, debe considerarse siempre una intoxicación grave. Se presenta el caso clínico de un paciente joven extranjero sin antecedentes, en coma y con acidosis metabólica grave, que evoluciona a muerte encefálica a pesar de establecer medidas de soporte y tratamiento específico (corrección de acidosis, etanol, diálisis) instaurado empíricamente a las 12 horas del ingreso, confirmándose posteriormente la intoxicación por metanol. En conclusión, debe destacarse la importancia del diagnóstico precoz, dado el amplio periodo de latencia, la escasa sintomatología inicial y la alta mortalidad, sospechándose ante un paciente con acidosis metabólica con anión gap aumentado y alteraciones neurológicas, pues el diagnóstico de certeza es su presencia en plasma, técnica no disponible en la mayoría de los hospitales.

Palabras clave: Acidosis metabólica, coma, etilenglicol, intoxicación, metanol, muerte encefálica.

Abstract: Coma and metabolic acidosis: methanol poisoning. Today, the methanol poisoning is an uncommon disease, although it is the regular use in the industry, the laboratories and home products. The more frequent route of intoxication is oral and always it has to considerate that is a severe poisoning. The case report is about a foreign young male without personal history. On first examination he presents coma and severe metabolic acidosis developing encephalic death, despite supportive measures and specific treatment (correction of acidosis, ethanol and dialysis) administered 12 hours after the admission time. Later, the methanol poisoning was confirmed. In conclusion, we want to emphasize the importance of early diagnostic, because this intoxication has a wide latent period, poor initial symptoms and high mortality, and it should be suspected when a patient shows metabolic acidosis with increased gap anion and neurological disorders, since certainly diagnostic is the presence of methanol in blood and this technique is not available in most hospitals.

Key words: Metabolic acidosis, coma, ethyleneglycol, intoxication, methanol, brain death.

Introducción

El metanol o alcohol metílico en una sustancia de uso habitual dadas sus aplicaciones industriales, domésticas (fuente de calor) o formando parte de productos comerciales, pero, además, existe un uso fraudulento como sustituto del etanol en bebidas alcohólicas. La intoxicación (accidental o voluntaria) provoca una alta mortalidad a

pesar de los diferentes tratamientos, oscilando entre un 26-50%, y en los casos no mortales existen importantes secuelas neurológicas y visuales [1]. Aunque en la bibliografía hay disparidad respecto a las dosis tóxicas, la ingestión de 15-30 ml de una solución al 100% puede desencadenar una intoxicación grave con acidosis metabólica con anión gap aumentado, requiriendo tratamiento precoz en una unidad de cuidados intensivos (UCI). El diagnóstico se realiza por la clínica y los datos de laboratorio, siendo los valores plasmáticos los que clasifican su gravedad, así cifras potencialmente letales son las mayores de 1g/l [2]. La sintomatología clínica específica se inicia entre 10 y 30 horas tras la ingestión, incluso más tarde si existe consumo simultáneo de etanol, debiéndose sospechar precozmente ante una acidosis grave no explicada. Afortunadamente, la intoxicación por metanol es poco frecuente en la actualidad en España, suponiendo un 1,2% del total de intoxicaciones por productos químicos [3]

Caso clínico

Paciente varón de 33 años, de nacionalidad rumana, trasladado desde otro Hospital por deterioro del nivel de conciencia, shock y acidosis metabólica, donde se observó pH 6,84; PaCO₂ 23 mmHg; EB -29; HCO₃Na 3,9 mmol/L, creatinina (Cr) 1,58, administrándose flumazenilo y naloxona sin respuesta, y perfusión de bicarbonato, presentando deterioro respiratorio con SpO₂ 50%, procediéndose a intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Se realizó TAC craneal y ecografía abdominal, descartando accidente cerebrovascular hemorrágico y patología abdominal, contactando con nuestro Servicio. A su llegada a UCI tres horas después, sin acompañantes, presentaba: TA 50/30 mmHg; FC 125 lpm; FR 12/min; SpO₂ 100% (FiO₂ 1), T^a 35°C; GCS 3 puntos, bajo sedorelajación, pupilas medias hiporreactivas, reflejos corneales conservados, sin respuesta motora ni ocular al estímulo doloroso y signos de hipoperfusión. Analíticamente destacaba Cr 1,9 mg/dl, urea 37 mg/dl, Na 137 meq/l, K 7,2 meq/l, GOT 162 U/l, GPT 50 U/l; fibrinógeno 108 mg/dl; plaquetas 113.000/mm³; pH 6,82, PaO₂ 154 mmHg (FiO₂ 1), PaCO₂ 69 mmHg, HCO₃Na 6,9 mmol/l, EB -27,4, SpO₂ 100%; proteinuria y -de los tóxicos cualitativos urinarios (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, opiáceos, barbitúricos, metadona)- metadona positiva. Durante su estancia en UCI se inició reanimación volumétrica, soporte vasoactivo y perfusión de bicarbonato 1 M, mejorando la hemodinámica, pero manteniendo acidosis metabólica refractaria con anión gap aumentado (29 meq/l), con pH<7 durante las primeras horas, mejorando tras técnicas continuas de reemplazo renal, normalizándose pH, EB, anión gap y HCO₃Na, sin precisar aporte exógeno del mismo. Dados los parámetros clínicos y analíticos se sospechó intoxicación por etilenglicol y/o metanol, instaurándose tratamiento con etanol

*e-mail: jvdo76@hotmail.com

endovenoso, ácido fólico, tiamina y dexametasona. Se realizó TAC craneal a las 12 horas del anterior, destacando cuarto ventrículo disminuido de calibre, colapso de las cisternas de la base de la convexidad con pérdida de la definición córtico-subcortical que afectaba tanto infra como supratentorialmente, secundario a edema cerebral, originando colapso ventricular sin desplazamientos de línea media (Fig. 1). Retirada la sedoanalgesia 24 horas después, el paciente presentó signos de descerebración y midriasis arreactiva, evolucionando a coma con ausencia de reflejos de tronco. Ante la sospecha de muerte encefálica se procedió a realizar test de apnea y atropina, confirmándose y planteándose como posible donante. Tras su fallecimiento se recibió informe toxicológico con niveles tóxicos de metanol en plasma (1,36 gr/l).



Figura 1. TAC craneal que muestra el cuarto ventrículo disminuido de calibre, colapso de las cisternas de la base de la convexidad con pérdida de la definición córtico-subcortical que afectaba tanto infra como supratentorialmente, secundario a edema cerebral, originando colapso ventricular sin desplazamientos de línea media

Discusión

En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico de la intoxicación por metanol es difícil, siendo su retraso la causa de instauración tardía del tratamiento específico, permitiendo la formación de los metabolitos activos (formaldehído y formato) que se producen por metabolización de la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (AldDH), responsables de la toxicidad [4,5]. Aunque la bibliografía describe que el metanol *per se* no es tóxico, probablemente es el causante de la toxicidad inicial en el sistema nervioso central (SNC), siendo responsable, por tanto, del estado de embriaguez que presentan estos pacientes en los estadios iniciales antes de la metabolización, al igual que sucede con otros alcoholes. Aunque las manifestaciones neurológicas que presentan estos pacientes, varían desde un simple estado de embriaguez hasta el coma, pasando por cuadros de agitación psicomotriz, parestesias, convulsiones, cefalea, etc., en este caso se describe una presentación atípica que es la evolución a muerte encefálica secundaria al edema cerebral citotóxico. En la literatura no se describe tratamiento específico para la hipertensión intracraneal (HTIC) que presentan

estos pacientes que es principalmente secundaria a necrosis de los ganglios de la base, en especial en el putamen, por ser la zona más sensible debida a la elevada demanda, secundaria a la hipoxia, que produce el ácido fórmico tras la inhibición de la citocromo-oxidasa [6]. En nuestro caso, a pesar de tratamiento específico para la HTIC (sedoanalgesia, relajación, terapia osmótica e hiperventilación moderada) el paciente evolucionó a muerte encefálica. Como una de las causas de esta intoxicación es el intento de autólisis, y muchos de estos pacientes presentan deterioro neurológico, en ocasiones es imposible obtener una historia clínica fidedigna, como ocurrió en nuestro caso (extranjero, comatoso y sin acompañantes). Por tanto, ante un paciente con hallazgos clínicos compatibles y la existencia de acidosis metabólica grave y no explicada, debe calcularse el hiato aniónico, como primera medida, para una correcta aproximación diagnóstica. Este parámetro se eleva en la insuficiencia renal, la acidosis láctica, la cetoacidosis e ingestión de tóxicos (metanol o formaldehído, etilenglicol, paraldehído y etanol). Descartados shock, diabetes y fracaso renal, la única causa sería la tóxica y si, además, se objetiva hiato osmolar elevado, se debe pensar en la presencia de alguna sustancia osmóticamente activa no habitual en el plasma, siendo las únicas etiologías la intoxicación por metanol y/o etilenglicol [7,8]. Por ello, con estos parámetros -de fácil y rápida determinación- se solucionaría un reto pendiente en estos pacientes: su diagnóstico y tratamiento precoz, que es el responsable de la evolución. En la actualidad, el tratamiento comprende medidas de soporte -dirigidas a mantener la estabilidad hemodinámica, la oxigenación, la ventilación y la corrección de la acidosis metabólica- junto a otras específicas, basadas en la administración de etanol por vía venosa central a dosis de 1 a 1,2 g/l, capaz de producir el bloqueo metabólico por acción competitiva con la ADH. Otra herramienta terapéutica disponible es la hemodiálisis, estando indicada ante acidosis metabólica refractaria con $\text{pH} < 7,1$, alteraciones visuales y del SNC, insuficiencia renal, ingesta superior a 30 ml de metanol al 100%, y/o niveles del mismo mayores de 0,5 g/l. Los principales efectos secundarios del etanol son hepatotoxicidad y deterioro neurológico, producidos asimismo por el metanol, por lo que se han investigado diferentes moléculas, siendo la más efectiva el fomepizol o 4-metilpirazol, antagonista selectivo de la ADH, que presenta pocos efectos adversos, vida media más larga, no requiere monitorización de niveles plasmáticos, presentando afinidad 8000 veces superior al etanol, siendo posible su administración por vías oral y endovenosa. A pesar de estas ventajas, no está estandarizado como tratamiento antidótico, ya que faltan estudios prospectivos que justifiquen su uso, dado el elevado coste comparado con el etanol [9-11]. Actualmente, a pesar del tratamiento (soporte y específico) esta intoxicación continúa presentando una elevada mortalidad y graves secuelas, incrementándose estas si se inicia tardíamente. El diagnóstico rápido en un paciente joven con acidosis metabólica con anión gap aumentado y alteraciones neurológicas es de gran importancia para un precoz y correcto tratamiento, pretendiendo así disminuir la morbimortalidad.

Bibliografía

1. Pérez Quintero A, Nogué SD, To J, Arrizabalaga P, Montoliu J (1983) Intoxicación por metanol. Valoración de la eficacia terapéutica del etanol y de la diálisis con etanol. *Med Intensiva* 7:115-118.
2. Nolla-Salas J, Nogué S, Marruecos L, Palomar M, Martínez J (1995) Intoxicación por metanol y etilenglicol. Estudio de 18

- observaciones. *Med Clin (Barc)* 104:121-125.
3. Ferrer, A (2005) Epidemiología de las intoxicaciones por metanol. *Interés de la Toxicovigilancia. Rev Toxicol* 22:84.
 4. Villanueva B, Ferrer A, Civeira E, Gutiérrez I, Laguna M, Cerrada E (2002) Intoxicación por metanol. *Med Intensiva* 26:264-266.
 5. Wallage HR, Watterson JH (2008) Formic acid and methanol concentrations in death investigations. *J Anal Toxicol* 32:241-247.
 6. Rojas Vera JE (2003) Lesiones hemorrágicas en intoxicación por metanol. *Med Intensiva* 27:426-429.
 7. Adrogué HJ, Madias NE (1998) Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 338:26-33.
 8. Marruecos-Sant L (2002) Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. *Med Intensiva* 26:248-250.
 9. Mégarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, et al (2001) Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 27:1370-1378.
 10. Melo OL, Alonso D, Zabalza M, Nogué S, Grau JM y Munné P (2004) Tratamiento con fomepizol de una intoxicación aguda por metanol. *Rev Toxicol* 21:41-43.
 11. Hantson PE (2006) Acute methanol intoxication: physiopathology, prognosis and treatment. *Bull Mem Acad R Med Belg* 161:425-434.