

ver artículo original en página 413

Tratamiento de las intoxicaciones graves por alcoholes

R. Peces¹, E. González¹, C. Peces² y R. Selgas¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Área de Tecnología de la Información. SESCAM. Toledo. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.

Nefrología 2008; 28 (4) 369-372

La intoxicación por alcoholes (metanol, etanol o etilenglicol) puede originar acidosis metabólica severa con hiato aniónico y/o osmolal elevados, alteraciones neurológicas que van desde la obnubilación al coma profundo, amaurosis y muerte. Además, algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de fracaso renal agudo¹⁻³. A pesar de la terapia intensiva la morbilidad y la mortalidad de estas intoxicaciones siguen siendo muy elevadas, debido fundamentalmente al retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento^{4,5}. En ausencia de una historia de ingesta de metanol, etanol o etilenglicol, el diagnóstico inicial es difícil de realizar. La determinación de los niveles séricos del alcohol tóxico es útil, pero no siempre se encuentran disponibles inmediatamente al ingreso en el hospital. El diagnóstico depende con frecuencia de un contexto epidemiológico evidente y sobre todo del hallazgo de una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado y/o un hiato osmolal también elevado¹⁻³. El hiato osmolal en algunos casos puede sobreestimar la cantidad de alcoholes presentes en el suero^{6,7}, pero en general existe una buena correlación lineal entre ambos y en ausencia de niveles del alcohol tóxico el hiato osmolal permite su estimación indirecta con bastante aproximación^{8,9}. Dependiendo del tiempo transcurrido después de la exposición al tóxico, ambas alteraciones bioquímicas pueden estar presentes en mayor o menor proporción. En la fase más temprana de la intoxicación el hiato osmolal es mayor y el hiato aniónico menor, conforme se produce el metabolismo del alcohol el hiato osmolal y el hiato aniónico se acercan (estando ambos elevados), y en la fase más tardía el hiato osmolal tiende a normalizarse y el hiato aniónico continúa incrementándose^{3,8,9}. Aunque es menos frecuente, la intoxicación por otros alcoholes como el dietilenglicol y el propilenglicol puede producir también acidosis metabólica con elevación del hiato aniónico y/o osmolal, mientras que el isopropanol sólo produce elevación de la osmolalidad³.

La intoxicación por metanol puede resultar de un intento de suicidio, de la ingesta accidental o de la toma en lugar de etanol en bebedores crónicos. El metanol es una molécula pequeña (32 Da), que no se une a proteínas, por lo que su volumen de distribución es relativamente pequeño (0,6-0,7 l/kg), lo que permite que la hemodiálisis (HD) sea particularmente

efectiva en su eliminación. El desarrollo de toxicidad se relaciona con las concentraciones plasmáticas de metanol y sus metabolitos¹⁰. La dosis letal es de 50 a 100 ml, aunque cantidades menores pueden inducir amaurosis permanente¹ y en algunos pacientes necrosis de ganglios de la base y más concretamente del putamen o hemorragias¹¹⁻¹³. Sin embargo, existen comunicaciones de pacientes que sobrevivieron sin daño orgánico con ingestas de metanol mucho más elevadas¹². Entre los individuos que presentaron convulsiones, coma o un pH inicial < 7, la mortalidad fue superior al 80%¹⁴. En contraste, en ausencia de estos hechos la tasa de mortalidad fue menor del 6%. En otras series la morbilidad fue también elevada y la mortalidad llegó a ser del 44 y 48% de los casos^{4,5}. En 3 grandes series comunicadas recientemente la mortalidad fue de 18, 19 y 44%, respectivamente¹⁵⁻¹⁷. El metanol se metaboliza vía alcohol deshidrogenada (ADH) dando lugar a ácido fórmico, que es el responsable de la acidosis metabólica^{18,19}. El tratamiento de la intoxicación severa por metanol incluye la administración de etanol o fomepizol y el inicio precoz de HD^{11,20-22}. Las indicaciones para administrar etanol son un nivel de metanol > 20 mg/dl o un hiato osmolal > 10 mosm/l en caso de ingesta reciente, o ante una fuerte sospecha de intoxicación. Las indicaciones generales de HD incluyen: un nivel sérico de metanol elevado (> 50 mg/dl), la presencia de acidosis metabólica y cambios visuales o mentales³. Además, en la intoxicación por metanol el ácido fólico es efectivo para acelerar el metabolismo del formiato en dióxido de carbono y agua^{11,22}.

El etilenglicol es un componente de los anticongelantes y disolventes. La intoxicación suele ser debida a la ingesta accidental. El etilenglicol es una molécula pequeña (62 Da), que no se une a proteínas y su volumen de distribución es 0,5-0,8 l/kg. La dosis letal es aproximadamente de 100 ml. Los hallazgos más precoces incluyen alteraciones neurológicas, que van desde la obnubilación al coma profundo. Si no se trata, estos hallazgos pueden seguirse de síntomas cardiopulmonares (taquipnea y edema pulmonar) y fracaso renal agudo, que puede acompañarse de marcada cristaluria en el sedimento urinario (cristales de oxalato)²³. Las alteraciones ácido-base y los síntomas clínicos son debidos al acúmulo de metabolitos tóxicos, más que al compuesto tóxico original¹⁻³. El etilenglicol se metaboliza, vía ADH, en una variedad de compuestos tóxicos incluyendo el ácido glicólico (que puede ser tóxico para los túbulos renales) y el ácido oxálico (que puede precipitar en los túbulos)^{23,24}. La mortalidad en la intoxicación por etilenglicol es variable, oscilando entre 1 a 22%²⁵. La mortalidad más alta se encuentra en los

Correspondencia: R. Peces
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
cpecies@varnet.com

pacientes con acidosis metabólica más severa y mayor retraso en iniciar el tratamiento. El tratamiento de la intoxicación severa por etilenglicol incluye la administración de etanol o fomepizol y el inicio precoz de HD^{3,24,26,27}. Las indicaciones generales de HD incluyen un nivel plasmático de etilenglicol elevado (más de 20 mg/dl), la presencia de acidosis metabólica grave y/o un hiato osmolal también elevado. En la intoxicación por etilenglicol las vitaminas tiamina y piridoxina pueden ser efectivas para promover la conversión del ácido glicólico en α hidroxib- β cetoadipato y del glioxilato en metabolitos menos tóxicos que el oxalato, como la glicina^{27,28}. Además, durante la intoxicación por etilenglicol la diuresis forzada puede preservar la función renal minimizando el bloqueo tubular por cristales de oxalato.

El etanol tiene un peso molecular de 46 Da y un volumen de distribución de 0,5 l/kg¹⁻³. Ejerce sus acciones a través de varios mecanismos. Así, se une directamente al receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el SNC y causa efectos sedantes similares a los de las benzodiazepinas, que se unen al mismo receptor de GABA. La concentración de etanol alcanza su pico a los 30-60 minutos después de la ingesta. Su absorción comienza en la mucosa oral y continúa en el estómago e intestino. El etanol se metaboliza primariamente en el hígado, aproximadamente el 90% de una sobrecarga de etanol es metabolizado en el hígado y el restante es eliminado por los riñones y pulmones. En el hígado el etanol se transforma por acción de la ADH en acetaldehído, que es metabolizado a continuación en ácido acético por la acetaldehído deshidrogenasa. El ácido acético es introducido en el ciclo de Krebs y finalmente se transforma en dióxido de carbono y agua. Los hallazgos clínicos y las concentraciones de etanol pueden clasificarse como sigue: intoxicación 100-150 mg/dl, pérdida de coordinación muscular 150-200 mg/dl, disminución del nivel de conciencia 200-300 mg/dl y muerte 300-500 mg/dl. El síndrome de cetoacidosis etílica es poco frecuente y suele producirse en pacientes que ingieren etanol crónicamente y tienen enfermedad hepática²⁹⁻³². Se produce durante periodos de alta ingesta de etanol y baja ingesta de comida. Por lo tanto, es frecuente encontrar acidosis metabólica con hiato aniónico elevado y en ocasiones con hiato osmolal también elevado. La HD es capaz de aclarar eficientemente el etanol de la sangre, pero al ser un procedimiento invasivo su uso no está recomendado de forma rutinaria. Por otra parte, la HD se ha utilizado sólo en algunos casos aislados de intoxicación aguda por etanol y gestación.

La absorción de los alcoholes desde el tracto gastrointestinal es rápida, por tanto el lavado gástrico, la inducción del vómito o el empleo de carbón activado deben de iniciarse en 30 a 60 minutos para que sean beneficiosos. El tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato es una prioridad que además permite incrementar la excreción renal de ácido fórmico y glicolato^{15,33-35}. El bicarbonato puede administrarse por vía intravenosa o mediante HD. La administración de etanol o fomepizol para retrasar el metabolismo de los alcoholes, metanol y etilenglicol, es una parte integral de la tera-

pia. Aunque nunca haya sido aprobado por la FDA, el etanol se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación por metanol y etilenglicol durante muchos años^{11,20,28,36}. El etanol tiene 10 a 20 veces mayor afinidad por la ADH que los otros alcoholes y a una concentración sérica de 100 mg/dl la inhibe completamente³. El fomepizol (4-methylpyrazole) Antizol (Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) tiene aproximadamente 500 a 1.000 veces mayor afinidad por la ADH que el etanol y puede inhibir completamente la ADH a una concentración en suero mucho más baja^{11,37}. El fomepizol tiene un volumen de distribución de 0,6 a 1 l/kg y una baja unión a las proteínas, se elimina por metabolismo hepático y excreción renal. Los estudios en humanos han confirmado su efectividad en prevenir el metabolismo del metanol y del etilenglicol a sus productos tóxicos, por lo que está aprobado en USA por la FDA para el tratamiento de ambas intoxicaciones. El fomepizol es aclarado por HD por lo que la dosis debe incrementarse durante la misma. El problema de su utilización es la no disponibilidad del mismo en muchos países y su elevado precio (unos 7.800 € por tratamiento)¹⁵. Por otra parte, un reciente estudio realizado en 20 pacientes tratados con fomepizol y/o etanol no ha podido dilucidar en la práctica la superioridad de uno sobre el otro, por lo que la controversia persiste³⁷.

El etanol es dializable y cuando se requiere HD debe hacerse un ajuste de las dosis de etanol a administrar. La reducción de los niveles de etanol durante la HD puede evitarse incrementando la velocidad de infusión o añadiendo etanol directamente al baño de diálisis^{10,38,39}. La eficacia de la administración de etanol para inhibir la ADH es mayor cuando la concentración plasmática de etanol es de 100 a 200 mg/dl. Este nivel puede alcanzarse administrando etanol iv con el régimen siguiente: una dosis de carga de 0,6 g/kg de peso, más una dosis horaria de mantenimiento de 66 mg/kg en los no bebedores, 154 mg/kg en bebedores y 240 mg/kg cuando se inicie la HD³. Independientemente del modo de administración del etanol, la concentración plasmática del mismo debe monitorizarse, siempre que sea posible, puesto que en muchos pacientes se requerirán ajustes de las dosis. La infusión de etanol y la HD deben continuarse hasta alcanzar un nivel sérico del tóxico suficientemente bajo o su completa desaparición. Ante una sospecha clínica de intoxicación por estos alcoholes tóxicos, antes incluso de tener la confirmación farmacológica, se debe iniciar el tratamiento lo antes posible con etanol y HD. La HD convencional puede reducir rápidamente los niveles plasmáticos de estos alcoholes, así como los de sus metabolitos tóxicos, corrigiendo simultáneamente los trastornos electrolíticos y ácido-base. En algunos casos aislados se han utilizado técnicas continuas⁴⁰, sin que hasta el momento hayan podido demostrarse resultados superiores a los comunicados con HD.

La existencia de estudios controlados y aleatorizados sería de utilidad para proporcionar guías basadas en la evidencia para el tratamiento de las diferentes fases de la intoxicación por alcoholes. Aunque no existen este tipo de estudios controlados que permitan evaluar la utilidad de las

diferentes terapias, el trabajo que se publica en este número de NEFROLOGÍA⁴¹ pone de manifiesto que la aplicación precoz de técnicas de HD que utilizan un baño de bicarbonato enriquecido con fósforo y potasio^{39,41,42} y dializadores de alta eficacia, consiguen una excelente eliminación de metanol, etanol y etilenglicol, así como de sus metabolitos tóxicos, produciendo al mismo tiempo una rápida corrección de las alteraciones hidro-electrolíticas y ácido-base. Las medidas llevadas a cabo en este estudio constituyen una combinación de procedimientos relativamente sencillos y seguros que reducen la morbilidad y la mortalidad, permitiendo disminuir la duración de la hospitalización. Sin embargo, el estudio tiene la limitación de contar con un número de pacientes relativamente pequeño, si bien es la mayor serie (de casos procedentes de un único centro) hasta ahora comunicada en nuestro país. Teniendo en cuenta que en los últimos años se ha producido en la Comunidad de Madrid un aumento del número de casos de intoxicaciones por metanol entre inmigrantes que lo consumieron masivamente durante eventos sociales y que fueron derivados a distintos hospitales, sería necesario coordinar los protocolos de actuación entre centros, así como compartir las bases de datos con vistas a poder realizar estudios cooperativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sivilotti ML, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol intoxication. Version 15.3. UpToDate Inc. Wellesley, USA, 2008.
- Seyffart G. Methyl alcohol; in Seyffart G (ed): *Poison index: the treatment of acute intoxication*. Lengerich, Pabst Science Publishers, 1997; pp. 457-464.
- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208-225.
- Nolla-Salas J, Nogué Xarau S, Marruecos Sant L, Palomar Martínez M, Martínez Pérez J. Methanol and ethylene glycol poisoning. Study of 18 cases. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 121-125.
- Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia Sh. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 583-586.
- Meatherall R, Krahn J. Excess serum osmolality gap after ingestion of methanol. *Clin Chem* 1990; 36: 2004-2007.
- Haviv YS, Rubinger D, Zamir E, Safadi R. Pseudo-normal osmolal and anion gaps following simultaneous ethanol and methanol ingestion. *Am J Nephrol* 1998; 18: 436-438.
- 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: 1842-1846.
- Hunderi OH, Hovda KE, Jacobsen D. Use of the osmolal gap to guide the start and duration of dialysis in methanol poisoning. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 70-74.
- Wadgymar A, Wu GG. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 897.
- Barceloux B, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines for the Treatment of Methanol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 415-446.
- Anderson CA, Rubinstein D, Filley CM, Stears JC. MR enhancing brain lesions in methanol intoxication. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 834-836.
- Hernández MA, Holanda MS, Tejerina EE, González C, López M. Methanol poisoning and heparin: a dangerous couple? *Am J Emerg Med* 2004; 22: 620-621.
- Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 175-181.
- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005; 258: 181-190.
- Brahmi N, Blel Y, Abidi N, Kouraichi N, Thabet H, Hedhili A, Amamou M. Methanol poisoning in Tunisia: report of 16 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 717-720.
- Paasma R, Hovda KE, Tikkerber A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol* 2007; 45: 152-157.
- Hantson P, Haufroid V, Wallemacq P. Formate kinetics in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 55-59.
- Elwell RJ, Darouian P, Baillie GR. Delayed absorption and postdialysis rebound in a case of acute methanol poisoning. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 126-127.
- Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 127-143.
- Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 424-429.
- Kerns W, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 137-143.
- Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, Tomaszewski JE, Rosenberg FM, Wilson RB, Wolf BA, Shaw LM. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem* 1998; 44: 168-177.
- Ammar KA, Heckerling PS. Ethylene glycol poisoning with a normal anion gap caused by concurrent ethanol ingestion: importance of the osmolal gap. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 130-133.
- Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington JE. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 607-615.
- Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF. Ethylene glycol poisoning: pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 1981; 304: 21-23.
- Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001; 61: 979-988.
- Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 537-560.
- Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91: 119-128.
- Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993; 22: 209-219.
- Umpiérrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Issacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 2000; 15: 52-59.
- Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 274-281.
- Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 189-195.
- Moreau CL, Kerns W, Tomaszewski CA, McMartin KE, Rose SR, Ford MD, Brent J. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 659-666.
- Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 1988; 33: 735-754.
- Peces R, Álvarez R. Effectiveness of hemodialysis with high-flux polysulfone membrane in the treatment of life-threatening methanol intoxication. *Nephron* 2002; 90: 216-218.
- Green R. The management of severe toxic alcohol ingestions at a tertiary care center after the introduction of fomepizole. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 799-803.

38. Chow MT, Silvestro VA, Yung CY, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 568-570.
39. Dorval M, Pichette V, Cardinal J, Geadah D, Ouimet D, Leblanc M. The use of an ethanol- and phosphate-enriched dialysate to maintain stable serum ethanol levels during haemodialysis for methanol intoxication. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14: 1774-1777.
40. Kan G, Jenkins I, Rangan G, Woodroffe A, Rhodes H, Joyce D. Continuous haemodiafiltration compared with intermittent haemodialysis in the treatment of methanol poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2665-2667.
41. Peces R, Fernández R, Peces C, González E, Olivas E, Renjel F, Jiménez M, Costero O, Montero A, Selgas R. Eficacia de la hemodiálisis precoz con membranas de alto flujo en el tratamiento de las intoxicaciones graves por alcoholes. *Nefrología* 2008; 28 (4): 413-418.
42. Chebrolu SB, Hariman A, Eggert CH, Patel S, Kjellstrand CM, Ing TS. Phosphorus-enriched hemodialysis for the treatment of patients with severe methanol intoxication. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 270-274.