

Intoxicación grave por metanol con secuelas neurológicas: reporte de caso

Severe intoxication of methanol associated with neurological sequels: a case report

Diego Fernando Abreo Leal¹, Juliana Mesa Arango¹, Marie Claire Berrouet Mejía²

RESUMEN

Introducción: *La intoxicación por metanol constituye una entidad clínica que puede cursar con mal pronóstico neurológico, cardíaco, renal, metabólico e incluso letalidad. Actualmente, la frecuencia de aparición es baja o subestimada, obedeciendo sobre todo a intentos autolíticos o intoxicaciones accidentales. El diagnóstico precoz y la instauración temprana del tratamiento adecuado es vital para evitar la morbimortalidad.* **Descripción del caso:** *Presentamos el caso de una intoxicación aguda por metanol manifestada por acidosis metabólica severa, compromiso*

ABSTRACT

Introduction: *Methanol poisoning is a clinical entity that can present with poor neurological, cardiac, renal, metabolic and even lethal prognosis. Currently, the frequency of occurrence is low or underestimated, mainly due to suicidal attempts or accidental poisonings. Early diagnosis and the early establishment of adequate treatment are vital to avoid morbidity and mortality.* **Case description:** *We present the case of an acute methanol poisoning manifested by severe metabolic acidosis, compromise of consciousness and neurological*

Historial del artículo:

Fecha de recepción: 21/04/2018

Fecha de aceptación: 24/06/2018

1 Universidad CES. Medellín, Colombia.

2 Hospital General de Medellín, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Marie Claire Berrouet Mejía, Dirección: Toxicología Clínica, Universidad CES- Hospital General de Medellín. Teléfono: 3847300 ext. 1847 E-mail: mcberrouet@hotmail.com

Como citar este artículo: Abreo-Leal DF. Arnago JM. Berrouet-Mejía MC. Intoxicación grave por metanol con secuelas neurológicas: reporte de caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2018;20(2): 34-39

del estado de conciencia y secuelas neurológicas; luego de la instauración del tratamiento, con resultados favorables gracias al inicio temprano con terapia de reemplazo renal.

Conclusiones: La importancia de este caso es resaltar la necesidad temprana de terapia de reemplazo renal ante la sospecha de acidosis metabólica en el contexto de alcoholes.

Palabras clave: Intoxicación, metanol, Diálisis renal, acidosis, reporte de caso. (DeCS)

sequelae after the establishment of the treatment.

Conclusion: In addition, our patient presented good clinical outcomes due to the early establishment of renal replacement therapy.

Key words: Methanol, poisoning, Renal Dialysis, acidosis, case report. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

La exposición a metanol se asocia a gran morbimortalidad, si bien es cierto no es la primera causa de intoxicación en nuestro medio, como se evidencia en los datos del SIVIGILA. De los casos de intoxicaciones por sustancias químicas en Antioquia entre el 2010 y el 2016 se han reportado únicamente 10 casos alcanzando una tasa de 0.05% en 2015 (1). Este hecho hace pensar en subregistro, explicado a su vez por el desconocimiento de las manifestaciones clínicas, vías de exposición y la falta de un diagnóstico oportuno. La ingesta de bebidas adulteradas es la principal causa de exposición a este tóxico (1).

El metanol es un alcohol tóxico producto del destilado de la madera. Se encuentra en soluciones de limpieza, combustibles de cocina y es utilizado como solvente en manufactura química (2-3). La exposición más común en países desarrollados se debe a la ingestión de líquidos de limpieza y solventes (4). En países en desarrollo, las intoxicaciones son consecuencia de la ingesta accidental de bebidas adulteradas dando lugar a brotes epidémicos, seguido por la ingesta intencional (5-7).

La mortalidad en la intoxicación grave oscila entre 20 y 50%. A nivel mundial aparecen descritos muchos casos de intoxicaciones agudas. En Colombia, según datos del Instituto Nacional de Medicina Legal, de 1993 a 1994 se registraron 51 fallecimientos por esta intoxicación, principalmente en habitantes de calle comprobados por análisis toxicológico. Desde el año 2003, las intoxicaciones agudas por sustancias químicas se definieron como evento de interés en salud pública. La notificación de esta intoxicación se ha venido incrementando desde el año 2006 en el que se notificaron 44 casos; en 2007, 136 casos y 250 casos en 2008. El seguimiento por el Instituto Nacional de Salud (INS) permitió identificar ciertas dificultades, entre ellas: inadecuada caracterización, confusión con la intoxicación etílica, poco conocimiento acerca de la

sustancia, dificultades para el diagnóstico oportuno y los casos no confirmados por laboratorio que demuestran la falencia en la disponibilidad de apoyo diagnóstico (8).

Dentro de las complicaciones neurológicas asociadas a esta intoxicación están: trastornos visuales, necrosis hemorrágica isquémica putaminal bilateral, parkinsonismo, edema cerebral, convulsiones tempranas y coma; adicionalmente hay otras secuelas que a pesar del tratamiento con hemodiálisis temprana persisten en el tiempo una vez se instaura el daño, por ejemplo los trastornos del movimiento por compromiso de los ganglios basales (9). Es fundamental que el personal de urgencias realice un abordaje adecuado, identifique diagnósticos diferenciales, haga un uso adecuado de ayudas diagnósticas e instaure un tratamiento precoz para disminuir la morbimortalidad.

Nuestro objetivo al reportar este caso fue resaltar la importancia de la sospecha clínica de intoxicación en el servicio de urgencias.

CASO CLÍNICO

Paciente de género femenino de 28 años, raza blanca, residente en Medellín, desempleada, quien presenta como único antecedente el consumo crónico de alcohol hace 4 años con ingesta de diferentes bebidas alcohólicas de alto grado, específicamente aguardiente hasta la embriaguez.

Ingresa al servicio de urgencias por cuadro de un día de evolución con adinamia, hiporexia, cefalea, visión borrosa, náuseas y vómito con deterioro del estado de conciencia. Los síntomas iniciaron después de la ingesta de diferentes tipos de bebidas alcohólicas por cuatro días de manera intermitente asociado a consumo de cannabis y clorhidrato de cocaína. Respecto al nexo de causalidad, no hubo

información sobre manifestaciones sintomáticas en otras personas con las que compartió el consumo.

En la valoración de urgencias se encontró una presión arterial de 166/100 mmHg, una temperatura de 37°C, frecuencia cardíaca (FC) 80 lat/min y frecuencia respiratoria (FR) 28 por minuto, con una escala de coma de Glasgow (GCS) de 12/15 y glucometría de 192 mg/dL. En las siguientes doce horas desde el ingreso, presenta deterioro del estado de conciencia con una GCS de 9/15, pupilas midriáticas arreactivas, FR 40 y FC 130, adicionalmente acidosis metabólica severa con anión GAP (AG) elevado, asociado a hiperlactatemia, injuria renal aguda sin uremia, leucocitosis, hipercalemia moderada, cetonemia negativa, hiperglicemia y en el electrocardiograma con taquicardia sinusal (Tabla 1).

Se realizó intubación orotraqueal y se llevó a tomografía simple de cráneo, en la cual no se observaron lesiones focales, edema cerebral o lesiones ocupantes de espacio. Inicialmente

se consideraron como diagnósticos diferenciales las posibles causas de acidosis metabólica con AG elevado: choque séptico, cetoacidosis diabética, cetoacidosis alcohólica, uremia y causas tóxicas como intoxicación por hierro, fluoroacetato de sodio, etilenglicol, isopropanol, salicilatos, monóxido de carbono, entre otros. Pero por los hallazgos neurológicos al examen físico y el nexa epidemiológico de consumo de alcohol de dudosa procedencia, se orienta el caso como una posible intoxicación metélica y se inicia manejo con alcohol etílico intravenoso al 96%, bolo de 80cc, seguido de infusión continua a 8 cc/hr y se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Durante las primeras 12 horas de estancia en UCI es valorada por toxicología documentando: persistencia de la acidosis metabólica severa con AG elevado (>30), hiperlactatemia, disfunción orgánica múltiple (compromiso neurológico, renal y respiratorio), ausencia de cetonemia pese al inicio del tratamiento con etanol, reanimación con cristaloides y la administración de bicarbonato de sodio intravenoso (1

Tabla 1. Paraclínicos relevantes de la atención al caso

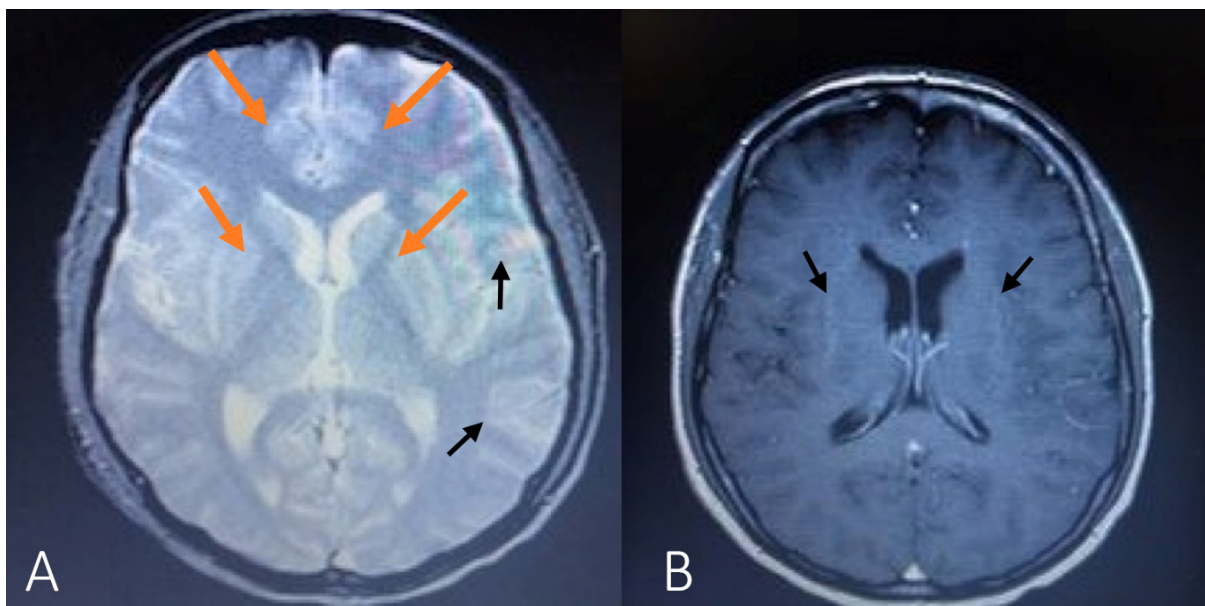
Ingreso a urgencias 31.01.2018	Control en urgencias previo TRR 31.01.2018	Control en UCI posterior TRR 3.02.2018
Gases arteriales pH 6.67 pCO ₂ =15 mmHg pO ₂ =106 mmHg BE -30 HCO ₃ 1.8 Lactato 14.1 mEq/L	Gases arteriales pH 6.68 pO ₂ 96 mmHg pCO ₂ 41 mmHg HCO ₃ 4.9 Lactato 12.7 mEq/L	Gases arteriales pH 7.51 pO ₂ 143 mmHg pCO ₂ 35 mmHg HCO ₃ 27 BE 4.9 Lactato 2.3 mEq/L
Cr 2.97 BUN 13 k+ 5.35 Na+ 136 INR 1.12 Plaquetas 438.000 leucocitos 20.300 Hb 14 PCR < 0.5 Cuerpos cetónicos 0.4 CPK 110 lipasa 177	Cr 0.9 BUN 15 K 4.4	Cr 0.59 BUN 15 K 3.5
EKG taquicardia sinusal		

TRR: Terapia de Reemplazo renal, HCO₃: bicarbonato, BE: Base-Exceso Cr : Creatinina (mg/dl), BUN: Nitrógeno ureico en sangre, Hb : Hemoglobina (g/dl), CPK: Creatin Fosfo Quinasa (ng/ml), PCR : Proteína C reactiva (mg/dl)

Tabla 2. Evolución Neurológica durante la hospitalización

Día 1	Día 2 al 3	Día 4 al 13
Al ingreso: Cefalea, visión borrosa, somnolencia, GCS (12/15)	Baja sedación por soporte con ventilación mecánica invasiva	Extubación. Alertamiento conservado, orientada. Temblor distal, marcha atáxica, disminución AV por ojo izquierdo.
12 hr después: Deterioro de GCS (9/15), midriasis, alteración de la agudeza visual (AV) ojo izquierdo.	No evaluable.	Día 13 Mejoría del temblor (grueso a fino) y de la ataxia al alta.

Figura 1. Resonancia magnética nuclear de cráneo simple y contrastada.



A. FLAIR. (Flechas rojas) Cambios por compromiso isquémico múltiple con hallazgo de focos frontales y putamen bilaterales. (Flechas negras) compromiso insular izquierdo y en giro de cíngulo bilateral. **B. Secuencia T2.** Signo del Tenedor lentiforme.

meq/kg). Se consideró que el metanol en este punto se ha transformado en ácido fórmico y no habría respuesta al etanol por lo cual se inició hemodiálisis intermitente en consenso con nefrología.

Adicionalmente, se administró ácido fólnico 50 mg IV, cada 6 horas y tiamina 100mg/día. Luego de 12 horas de hemodiálisis se evidencia corrección completa de la acidosis metabólica, mejoría de función renal y mejoría del estado de alerta. No se obtuvieron niveles de metanol. Presentó una neumonía aspirativa tratada con ampicilina-sulbactam; al cuarto día se logró extubar y comenzó a presentar temblor, marcha atáxica y reducción de la agudeza visual del ojo izquierdo. Fue valorada por oftalmología quien encuentra hallazgos sugestivos de neuropatía óptica con una agudeza visual de 20/70 que no mejora con refracción.

Ante la sospecha de lesión en sistema nervioso central se realiza resonancia magnética de cráneo simple y contrastada, en la cual se evidencia cambios por compromiso isquémico múltiple con hallazgo de focos frontales bilaterales, putamen, ínsula izquierda y giro de cíngulo bilateral compatibles con toxicidad asociada a metanol (Figura 1). Finalmente, dada una buena evolución, ausencia de síntomas de abstinencia y presencia de síntomas neurológicos mínimos (temblor distal, marcha atáxica y disminución agudeza visual en ojo izquierdo), al día

trece se da de alta con órdenes de seguimiento ambulatorio por toxicología, oftalmología y neurología.

Se encuentra una valoración posterior por oftalmología donde la paciente continuaba con agudeza visual disminuida y se solicitaron campos visuales y potenciales visuales. Posteriormente se pierde contacto con la paciente ya que no asistió a citas de revisión en la institución.

DISCUSIÓN

La principal vía de exposición en intoxicación por alcoholes es la oral, sin embargo hay reportes de absorción inhalatoria y tópica, esta última importante en niños que tienen un estrato corneo más delgado (10-11). El metanol sufre una biotransformación a través de la alcohol deshidrogenasa hepática con producción de formaldehído, y posteriormente por efecto de la acetaldehído deshidrogenasa, se produce ácido fórmico; en cada paso del metabolismo hay desequilibrios en la relación NAD/NADH que favorecen el aumento del ácido láctico.

Con respecto al ácido fórmico, este tiene una mayor vida media y se asocia a generación de radicales libres y disfunción mitocondrial por inhibición de la actividad de la citocromo C oxidasa, impidiendo el metabolismo aeróbico (12).

Las concentraciones plasmáticas máximas de metanol ocurren entre 30 a 60 minutos después del contacto con el tóxico, con vida media aproximada de 2 a 13 horas, sin embargo, con el antagonismo competitivo de la ADH con etanol (por coingestión o usado como antídoto) el tiempo de eliminación puede prolongarse hasta 54 horas; esto es relevante si solo se cuenta con infusiones de etanol como manejo, pues deben ser lo suficientemente prolongadas como para completar las cuatro vidas medias necesarias para la eliminación del tóxico (13-15).

El inicio de síntomas específicos se da entre 12 a 24 horas posteriores a la exposición, prolongándose con la coingestión de etanol, siendo los síntomas más frecuentes cefalea, alteraciones del estado de conciencia, alteraciones visuales, fotofobia, taquipnea, náusea, vómito y dolor abdominal (16). La neurotoxicidad, incluyendo la pérdida visual por compromiso de retina y nervio óptico, visto en la paciente, es una característica distintiva de la toxicidad por alcohol metílico. La toxicidad sobre la retina y el edema del disco óptico llevan inicialmente a midriasis, con posterior miosis y pérdida visual (17). En la literatura se describen características para definir mal pronóstico en las que se encuentra la acidemia severa ($\text{pH} < 7$) y el deterioro marcado del estado de conciencia ($\text{GCS} < 8$) como principales predictores (18-20).

El compromiso cerebral se manifiesta como edema y/o necrosis hemorrágica y no hemorrágica de la sustancia blanca subcortical y de la región putaminal bilateral visto en la resonancia magnética nuclear en la secuencia T2 y FLAIR. Este signo, llamado “signo del tenedor lentiforme” se presenta por el compromiso putaminal periférico, explicado por la intolerancia a la isquemia (18,19). El extrapiramidalismo es una secuela documentada a largo plazo (20).

La presencia de acidosis metabólica con anion GAP elevado aumenta la sospecha clínica y la confirmación diagnóstica se realiza con la medición del nivel sérico de metanol. El electrocardiograma presenta cambios inespecíficos desde taquicardia sinusal hasta QTc prolongado, o alteración de la repolarización. Es importante destacar que en nuestro medio, no contamos de manera rutinaria con medición de osmolal gap debido a que no se cuenta con el dispositivo y la tecnología (21).

La disponibilidad de medición de los niveles séricos de metanol en nuestro medio no es oportuna, dado que en ocasiones la muestra no es procesada en los laboratorios de cada institución y debe ser remitida, tardando el resultado varios días. Adicionalmente, en ocasiones es reportada de forma cualitativa y no cuantitativa, afectando así el inicio de la

terapia de reemplazo renal o de los antídotos. Se deben solicitar niveles de etanol para garantizar concentración efectiva como antídoto y guiar la terapia. Se debe priorizar el estado clínico y otros paraclínicos como los gases arteriales, concluyendo que las medidas de manejo no deben retrasarse esperando los resultados de la concentración sérica.

El manejo de esta intoxicación es la inhibición competitiva de la ADH con etanol o fomepizol que es difícil de adquirir en Colombia. Estas medidas buscan impedir la transformación a ácido fórmico. La eliminación con técnicas extracorpóreas (como la hemodiálisis) buscan depurar el metabolito activo y corregir las alteraciones metabólicas.

En esta paciente se presentaron predictores de mal pronóstico como los descritos en la literatura (acidosis metabólica severa y coma), asociadas a una atención tardía, entendiéndose que a pesar de que no había mejoría con el etanol se continuó la administración del mismo y bicarbonato. Este punto de la evolución es importante, pues entendiéndose la biotransformación del metanol, la acidosis es explicada por la presencia de ácido fórmico.

En la literatura se encuentra que la aplicación del inhibidor de la ADH simultánea a la terapia extracorpórea es recomendada. Dado que ambos productos son dializables, la tasa de administración se debe modificar para evitar concentraciones subterapéuticas (22,23). La hemodiálisis intermitente es más efectiva que la diálisis continua en cuanto a la depuración del metabolito y la corrección de la acidosis metabólica, cuya discontinuación se hará al lograr corrección del pH sérico y nivel de metanol < 20 mg/dl. Otra terapia adjunta a considerar, es la administración de ácido fólico (a dosis de 1 mg/kg) ya que es metabolizado a agua y dióxido de carbono por un proceso dependiente de folato facilitando el proceso de oxidación. El inicio de tiamina debe ser considerado ante el riesgo de encefalopatía de Wernicke (24).

En conclusión, existen consecuencias graves asociadas a esta intoxicación. Por lo tanto, la sospecha clínica es vital para la detección y manejo temprano y debería ser siempre considerada en el diagnóstico diferencial de todo paciente con cefalea, alteración visual y alteraciones metabólicas. Con la terapia adecuada y en el momento óptimo, los pacientes con factores de mal pronóstico muestran buenas tasas de sobrevida, aunque con secuelas neurológicas irreversibles.

Como enseñanza, este caso refuerza la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial de las causas de acidosis metabólica de origen tóxico, sobre todo cuando existe un nexo epidemiológico con alcoholes. De la misma forma,

es necesario brindar prioridad al inicio de una terapia de reemplazo renal temprana ante la no mejoría.

REFERENCIAS

1. SVSP: informe vigilancia en salud pública Bogotá año epidemiológico 2016. Grupo Factores de Riesgo Ambiental [Internet]. Bogota. Secretaría Distrital de Salud; 2016 [citado 11 de junio 2017]. Disponible en: <https://bit.ly/2CVcNk9>
2. Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R. Goldfrank. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2015.
3. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37(5):537-560.
4. Davis LE, Hudson A, Benson BE, et al. Methanol poisoning exposures in the United States: 1993 -1998. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(4):499-505.
5. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol.* 2007;45(2):152-157.
6. Asmak D. Methanol related deaths in Edirne. *Legal Med.* 2006;8(1):39-42.
7. Balaguer J. Intoxicación por Metanol. *Toxicología Clínica. Editorial Batallier S. Valencia 2004.* p. 60-64.
8. Grupo de Vigilancia y control de factores de riesgo ambiental. INS - Instituto Nacional en Salud. Protocolo de Vigilancia y Control de Intoxicaciones por Metanol. Reporte Ministerio de Salud y Protección Social; 2010. Disponible en: <https://bit.ly/2klcEFT>.
9. Choi J-H, et al. Neurologic Complications from Non Oral Occupational Methanol Poisoning. *J Korean Med Sci.* 2017;32:371-376
10. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:208-25
11. Wallace EA, Green AS. Methanol toxicity secondary to inhalant abuse in adult men. *Clin Toxicol.* 2009;47:239-42
12. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med toxicol.* 1986; 1: 309-34
13. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology ad Hoc Committee on the treatment guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:415-46
14. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med.* 2015;43:461-72
15. Kostic MA, Dart RC. Rethinking the toxic methanol level. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:793-800
16. Beauchamp G, Valento M. Toxic Alcohol Ingestion: Prompt recognition and management in the emergency department. *Emergency Medicine Practice.* 2016, 18(9):1-20.
17. Thomas PD. The differential diagnosis of fixed dilated pupils: a case report and review. *Crit Care Resusc.* 2000;2:34-7
18. Blanco M, Casado R, Vazquez F, Pumar JM. CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:452-4
19. Gaughran G, McCoubrie D, Bynevelt M, Lawn N. Teaching neuroimages: "Blind drunk": neuroimaging findings in methanol poisoning. *Acta Neurol Belg.* 2016;80:25-32
20. Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae- a six year follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol.* 2009; 9:5
21. Jaff Z, McIntyre WF, Yazdan -Ashoori P, Baranchuck A. Impact of methanol intoxication on the human electrocardiogram. *Cardiol J.* 2014;21:170-5
22. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes - a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:823-31
23. Lepik KJ, Sobolev BG, Levy AR, et al. Medication errors associated with the use of ethanol and fomepizole as antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol.* 2011;49(5):391-401
24. Noker PE, Tephy TR. The role of folates in the methanol toxicity. Thurman RG, ed. *Advances In Experimental Medicine Ando Biology. Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems IV. Vol. 132.* New York, NY:Springer;1980,p. 305 -315