CALCULOS DE INTERES EN TOXICOLOGIA

INTOXICACIONES POR METANOL Y ETILENGLICOL

INT
CIENCIAS FORENSES

METANOL

- Alcohol de quemar, espíritu de la madera, alcohol de la madera
- Liquido incoloro, volátil
- Olor sofocante, ligeramente dulce como etanol

Metabolismo

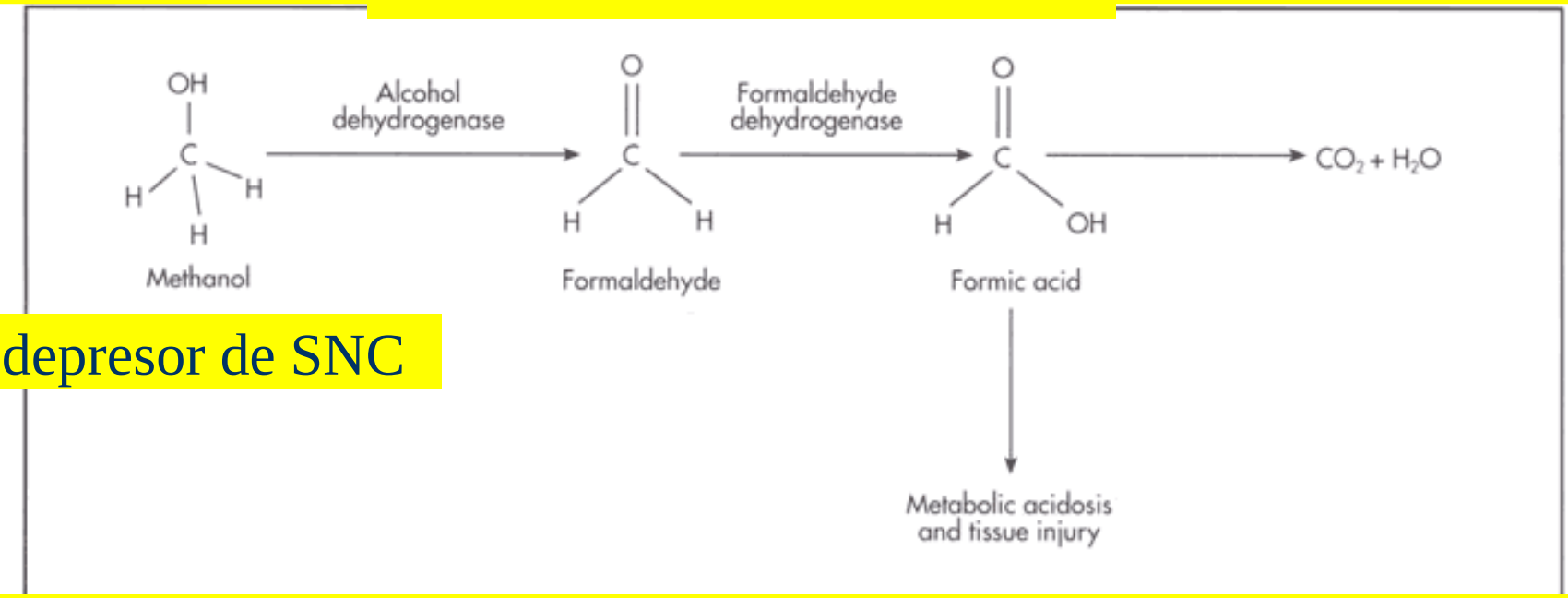
- Oxidación hepática (75-85%) por Alcohol DH → **formaldehído**. NAD+ → NADH + H+. Piruvato → lactato.
- **Formaldehido** → ácido **fórmico** o **formato** dependiendo del pH, por formaldehido-DH
- **Formaldehido** → aldehido DH y reacciones dependientes del folato.
- **Formato** se oxida lentamente → H2O2 y CO_2 (sistema dependiente del folato).

Vida media y Eliminación

- Cinética de orden cero: **hemivida** aumenta con cantidad:
  - 3 horas: a bajas concentraciones
  - 14-20 h: en leves
  - 24-30 h: en graves.
- **ELIMINACIÓN**:
- Poca cantidad de metabolitos (formato): orina.
- CO2 por pulmón.
- No metabolizado
  - 10-20%: vía respiratoria
  - **3% renal (-4 días después de ingesta).**

Mecanismo de acción

En membrana alveolo-capilar



depresor de SNC

- acidosis metabólica + interrupción de respiración mitocondrial al inhibir citocromo c- oxidasa aa3: disminuye ATP y aumenta la glicólisis anaerobia -- ácido láctico (acidosis metabólica y daño hipóxico).

Clínica por ingestión

- **1:** Irritación gástrica seguida de embriaguez.
- **2:** 12-24 h con visión borrosa en tormenta de nieve en relación con:
  - Acidosis
  - Cantidad de metanol y fórmico.

MONITORIZAR

- Nivel de consciencia, signos vitales, ECG
- Si hay depresión SNC o acidosis metabólica: gases arteriales o venosos
- Concentraciones de metanol y etanol en sangre.
- En todo paciente con sospecha de intoxicación por metanol: electrolitos séricos y determinar hueco aniónico.

Laboratorio

- **Hueco osmolar** elevado al principio.
  - Fiabilidad disminuye en metanolemias bajas.
- **Acidosis metabólica** (metanol >0,5g/L) a > 6 horas y elevación del **hueco aniónico**.
  - Puede tardar más en metanolemias elevadas sobre todo si se ha ingerido alcohol.
- **HipoMg, hipofosfatemia, hipoK, aumento CPK y creatinina, aumento de enzimas hepáticos**

Hueco aniónico
Hueco osmolar

- Cálculos aritméticos derivados de medida de electrolitos y solutos séricos.
- **Aniónico**: Cargas (+) + cargas (–) en suero = 0. Hay cationes y aniones que no se miden.
- **Na y K 95%**
- **Cl y bicarbonato 85%**
- **Osmolaridad** = número de solutos en solución. Medida con punto de congelación

Hueco aniónico

FORMULA



- Anion gap: cationes – aniones medidos
- Na – (Cl + Bicarbonato)
- **Anion gap normal 3-11**
- **Se correlaciona bien con la concentración de formato sérico (Hovda et al 2004)**

Hueco osmolar o Osmolar gap

FORMULA

- **Hueco osmolar = OSMOLARIDAD CALCULADA - OSMOLARIDAD MEDIDA**

- **Osmolaridad calculada =**

  2 x Na (meq/l= + BUN mg/dl/2,8 + glucosa mg/dl/18+ etanol / 4,6

- **OSMOLARIDAD MEDIDA con el método de depresión del punto de congelación**

- **Valores normales = -14 hasta + 10 mOsmol/L.**
- **Si es alto sugiere alcoholes tóxicos. Si es normal no los excluye.**

Algunas consideraciones del hueco osmolar

- El metanol 1g/l: 34 mmol/l. Un aumento de 1mOsm indica 2,6mg/l de metanol.
- Etilenglicol 1g/l: 16 mmol/l. Multiplicar el hueco por 6,2 para calcular etilengblicol en mg/Dl
- En pacientes con hiperglucemia sale agua a espacio vascular lo que hace que disminuya el sodio sérico. Para evitar un hueco osmolar falsamente elevado: 1,6meq/l de Na+ por cada aumento de 100 mg/dL de glucosa.

Algunas consideraciones del hueco osmolar

- Tener en cuenta las variaciones el hueco osmolar “normal”.
- Los metabolitos no contribuyen al hueco osmolar :
  - Si el hueco osmolar es normal y hay acidosis metabólica grave no descarta metanol.
  - Si no hay ni hueco aniónico ni osmolar es raro que estemos ante una intoxicación grave por metanol

Diagnóstico diferencial

- **<u>Acidosis con hueco aniónico:</u>**
  - Endógeno (más frecuente): acidosis urémica, acidosis láctica
  - Fenformina
  - Tolueno
  - Arsénico, CO

Diagnóstico diferencial

- **Hueco osmolar:**
  - Osmolaridad medida elevada (bajo Pm a concentraciones molares altas): Isopropanol, etilenglicol, acetona, infusiones de manitol
  - Osmolaridad medida normal: hiperlipidemia
- **Hueco aniónico y osmolar**
  - Etilenglicol
  - Cetoacidosis diabética (aumenta glucosa y cetonas)
  - Cetoacidosis alcohólica (cetonemia y cetonuria, alcoholismo, vómitos, acidosis desproporcionada, mejora con cristaloides, dextrosa y tiamina y si empeora sospechar otra cosa)

Diagnóstico diferencial

- **<u>Acidosis metabólica</u>**
  - **Intoxicación por salicilatos:** test cloruro férrico en orina.
  - **Por hierro:** RX y niveles séricos.
  - **CO** y **SH:** historia.
  - **Isoniazida**: Convulsiones previas a acidosis (en alcoholes es al revés)
  - **Cianuro**: Coma e hipotensión rápida, acidosis láctica

Diagnóstico de laboratorio específico

- **Metanol** por cromatografía gaseosa:
  - Puede ser (-) en presentaciones tardías
  - Suele ser (+) hasta 48 h de ingestión.
- **Formato**: asociado a daño ocular, hueco aniónico y acidosis metabólica. No disponible fácilmente

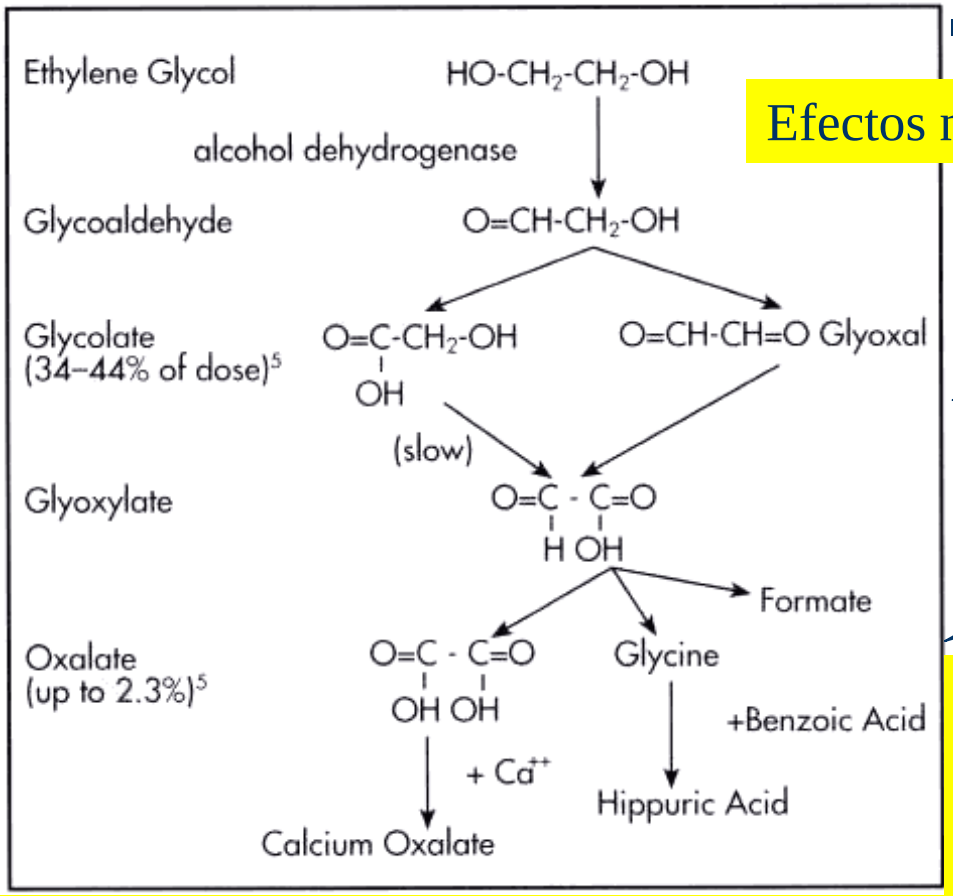
Algunas consideraciones

- Métodos enzimáticos no fiables:
  - Existe un test de oxidasa alcohol en dipstick, rápido, cualitativo, para suero y otros fluidos relativamente específico para metanol si no hay etanol. No separa ambos alcoholes.
- El test en aliento de infrarrojos Fourier es sensible y se ha empleado con buenas correlaciones en alguna ocasión para hacer seguimientos en pacientes en hemodiálisis pero no debe reemplazar las metanolemias.

ETILENGLICOL

- Incoloro, inodoro, dulce
- **Piel:** absorción lenta
- **Inhalación:** absorción escasa
- **Oral**: se absorbe rápido.
- **Eliminación** por orina:
  - Inalterado
  - Como CO2
  - Como hipurato

Mecanismo de acción



Efectos neurológicos iniciales

Acidosis metabólica

Ácido láctico

- Hipocalcemia -- convulsiones
- Glicoaldehido, glicólico, glioxílico: depresión de SNC y toxicidad renal y pulmonar

Depresión miocárdica, necrosis tubular aguda, precipitación en riñón
Cerebro y otros tejidos

Clínica

- 4 fases, solapables. Pueden no darse todas
- Depende de:
  - Cantidad
  - Co-ingesta de etanol
  - Tiempo de tratamiento

TOXICIDAD ORAL

- **Fase inicial 4-12 h neurológica**: embriaguez y irritación GI seguido de depresión SNC, a veces acidosis metabólica. Hasta coma, meningismo. Fondo de ojo normal
- **Fase a 12-24h, metabólica:** (acidosis, hipoxia, hipocalcemia) y **cardiovascular:** (taquicardia, HTA, taquipnea, EAP, miocarditis)

TOXICIDAD ORAL

- **Fase renal a 24-72 h**, hasta necrosis tubular aguda, hematuria. Hiperpotasemia
- **Fase 4 de secuelas o recuperación.** A veces parálisis de nervios pares craneales.

Monitorización

- Electrolitos séricos (BUN, creatinina, calcio)
- Gases arteriales si hay acidosis o síntomas
- La función renal puede afectarse a 2-3 días
- Cristaluria
- Niveles de etilenglicol, etanol y metanol

Analítica

- **Osmolaridad** alta; dura poco tiempo. Apoya el diagnóstico
- **Acidosis metabólica**: antes que el **hueco aniónico**.
- **Fluoresceína** en anticongelantes, con lámpara de Wood.
- **Etilenglicol** con cromatografía gaseosa.

- **Cristales de oxalato cálcico en orina**, monohidrato (aguja) o dihidrato (en sobre):
  - Aparecen a las 4 horas
  - Duran hasta 40 h de ingesta sin etanol
  - O hasta 10 días si hay insuficiencia renal
- La ausencia de cristales de oxalato no excluye intoxicación por etilenglicol.
- Los cristales dihidrato son más especificos de etilenglicol pero pueden estar mezclados, con los de aguja.
- Si el paciente está anúrico se puede irrigar la vejiga con salino y centrifugar buscando en el sedimento.

Algunas consideraciones analíticas

- Algunos analizadores han dado niveles falsamente elevados de lactato en pacientes con intoxicación por etilenglicol, por interferencia del glicolato, metabolito del etilenglicol. Esto podría dar lugar a un diagnóstico erróneo de acidosis láctica.
- Tener en cuenta que los cristales de oxalato se ven solo en un 33-50% de los casos y la fluorescencia solo en las primeras horas y solo en anticongelantes con el colorante.

Diagnóstico diferencial

ETILENGLICOL Inicio: 4-12 horas	**METANOL** Inicio: 30 minutos-30 horas
SNC: estupor, coma, convulsiones, edema cerebral, sdme. herniación, parálisis nervios.craneales tardío	Alerta o ebrio, cefalea, vértigos, agitación, estupor, convulsiones, coma, edema cerebral, infartos o hemorragias ganglios basales
Hipertensión arterial, taquicardia, Kussmaul, edema pulmonar	Taquicardia o bradicardia, Kussmaul
Insuficiencia renal aguda, cristaluria oxalato cálcico	Visión borrosa, fotofobia, ceguera, papiledema, hemorragias o edema retiniano
Acidosis metabólica con hueco aniónico	Acidosis metabólica con hueco aniónico
Náuseas y vómitos	Náuseas, vómitos, dolor y pancreatitis
Hipocalcemia, mioclonias, contracción tetánica, miositis	