

INTOXICACIÓ PER
METANOL:
PRIORITATS A
URGÈNCIES

QUÈ ÉS EL METANOL?

- És alcohol metílic → H_3COH
- Líquid clar, dèbil olor a alcohol.
- És menys dens que l' H_2O i bull a 65°C
- Es coneix com alcohol de fusta ja que fa 6-7 dècades s'hi destilava, actualment es sintetitza per reducció catalítica del CO o CO_2 en presència d'hidrògen

ON ES TROBA?

- S'usa com a solvent en diferents productes:

→ DOMÈSTICS:

- netejadors de la llar
- solucions d'impressió
- adhesius
- esmalts
- tints
- barnissos i disolvents

→ no DOMÈSTICS:

- anticongelants
- carburants
- estufes

ON ES TROBA? (II)

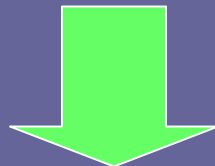
- En petites concentracions també es troba:
 - fruites i verdures
 - licors de fruites i vi
 - begudes que continguin aspartam
 - metabolisme endògen (sistema de la metiltransferassa i demetilassa)

EPIDEMIOLOGIA

- És una intoxicació poc freqüent però molt greu amb una mortalitat aprox. 43%
- La gran majoria d'intoxicats ho són per ingestió de:
 - begudes alcohòliques adulterades amb metanol (és més barat que l'etanol)
 - productes que contenen metanol:



Intenció
Autolítica



**Alcohòlics
crònics sense
recursos**



Ingesta
Accidental

→ També via inhalatòria i dèrmica

DOSI TÒXICA I FACTORS COADJUVANTS

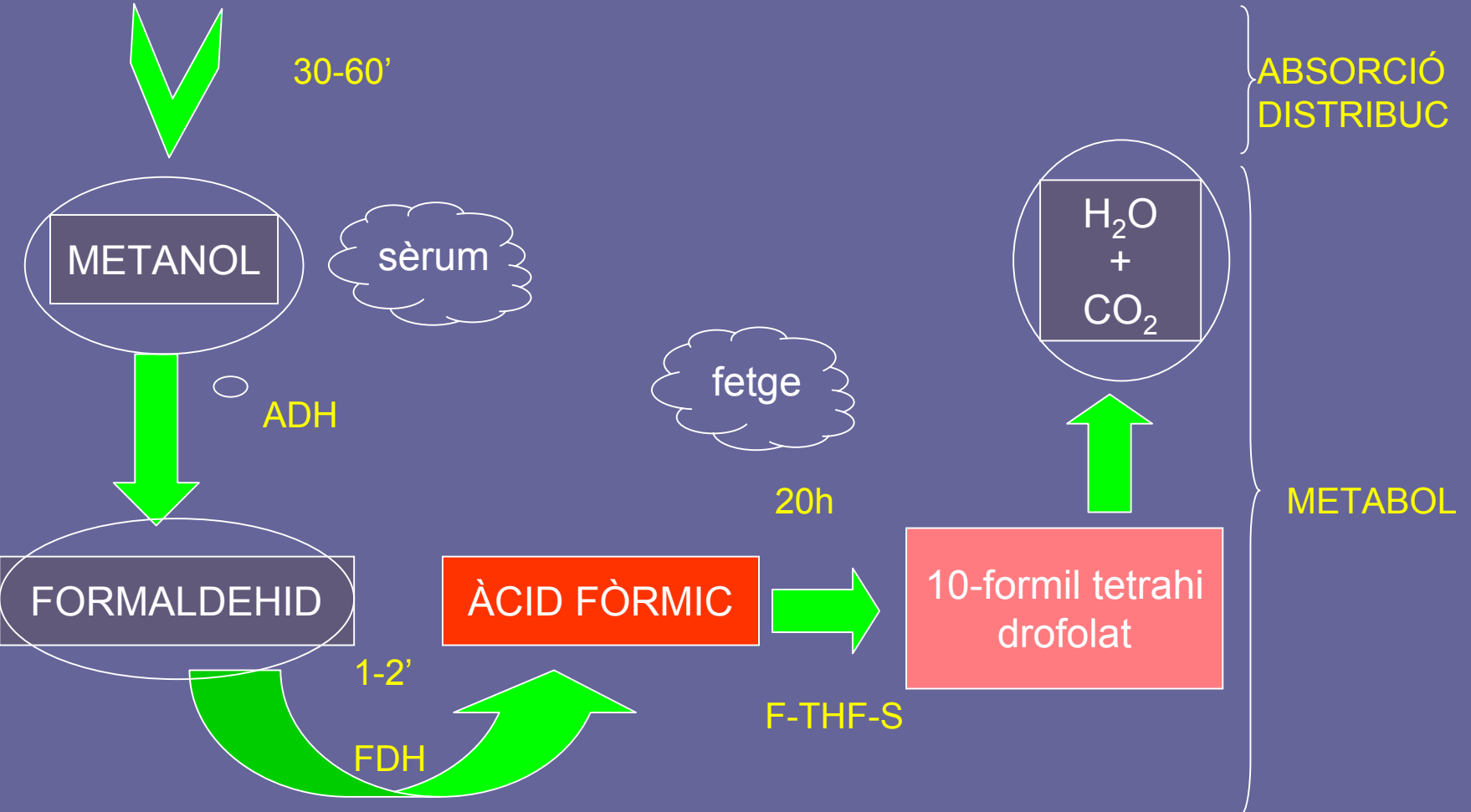
- Difícil d'establir donada l'heterogeneïtat de la concentració de metanol en els diferents productes
- Es considera que 10 mL de metanol pur és tòxic i que 30 mL poden ser mortals
- Co-ingesta etanol → pot aminorar toxicitat

ÉS DIFERENT LA INTOXICACIÓ EN L'ALCOHÒLIC CRÒNIC?

- L'alcoholisme crònic indueix el sistema microsomal oxidatiu de l'etanol cosa que fa que el metabolisme de l'etanol estigui accelerat en aquests pacients.
- El metanol s'elimina mínimament per aquest sistema
- Per tant hi ha diferències no significatives quan al metabolisme del metanol entre alcohòlics crònics i no alcohòlics

METABOLISME DEL METANOL

INGESTA METANOL



ADH: alcohol -deshidrogenasa; FDH: formaldehid-deshidrogenasa; F-THF-S: 10-formil-tetrahidrofolat-sintasa

TOXICITAT: MECANISMES (I)

- **METABOLIT TÒXIC: ÀCID FÒRMIC**

→ ràpida formació (ADH, formaldehid indetectable)

→ lenta metabolització : depenent d'un sistema folat-depenent:

Format + tetrahidrofolat  10-formil tetrahidrofolat

F-THF-S

Àcid fòlic 

Síntesi 

TOXICITAT: MECANISMES (II)

1. ACIDOSI METABÒLICA
2. DANY OCULAR
3. DANY NEUROLÒGIC



SÓN ELS TRES PILARS CLÍNICS DE LA
INTOXICACIÓ PER METANOL

1.ACIDOSI METABÒLICA:DEFINICIÓ

- Descens del bicarbonat que sol acompanyar-se de descens del pH i de $p\text{CO}_2$ a mode compensatori.
- Traducció clínica: taquipnea i batipnea degut a l'estimulació del centre respiratori
- Mecanismes:
 - augment dels àcids: més producció o menys excreció
 - pèrdua de bicarbonats

ACIDOSI METABÒLICA: FISIOPATOLOGIA

- A part de la sospita clínica és de gran utilitat la mesura de l'anion-gap i de l'osmol-gap:
 - anion-gap_(AG): $(\text{Na}+\text{K}) - (\text{Cl}+\text{Bic})$
 - >16 mEq: augmentat - excés àcids
 - ≤16 mEq: normal – dèficit bases
 - osmol-gap_(OG): $\text{Osm mesurada} - \text{Osm calculada}$
($\text{Osmol calculada} = \text{Na} \times 2 + \text{Gluc}/18 + \text{BUN}/2.8$)
 - >15 mOsm: augmentat – substància osmolalment activa

ACIDOSI METABÒLICA: CLASSIFICACIÓ

CAUSES D'ACIDOSI METABÒLICA

ANION-GAP AUGMENTAT

ANION-GAP NORMAL

**EXCÉS
PRODUCCIÓ
ÀCIDS**

**DISMINUCIÓ
EXCRECIÓ
ÀCIDS**

**PÈRDUA DE BICARBONATS
(=hiperclorèmica)**

Cetoacidosis DM

Insuf renal

Diarrea

Cetoacidosis OH

Fístula intestinal

Dejuni prolongat

Uretero-sigmoidostomia

Acidosis làctica

Acidosis tubular renal

Metanol

Hiperpotasèmia

Etilenglicol

Administració ClNH_3 o
acetazolamida

AC. LÀCTICA: CLASSIFICACIÓ

PRINCIPALS CAUSES D'ACIDOSI LÀCTICA

TOXICOLÒGIQUES

Monòxid de carboni

Àcid sulfhídric

Àcid cianhídric

Metahemoglobinitzants

Biguanides

Isoniazida

Aspirina

Ferro

Metanol

NO TOXICOLÒGIQUES

Exercici anaerobi

Convulsions generalitzades

Hipoxemia

Xoc

Sèpsia

1. METANOL I ACIDOSI METABÒLICA: AG/OG↑

- Fisiopatologia:

1er temps. **MECANISME DIRECTE**: En relació a la concentració plasmàtica d'àcid fòrmic: allibera protons en convertir-se en format.

+inhibició citocrom



+ àcid fòrmic (DANYS)

2on temps. **MECANISME INDIRECTE**: Estimula el metabolisme cel·lular anaerobi → hiperlactacidèmia.

2. METANOL I DANY OCULAR

- CAUSANT: àcid fòrmic
- ADJUVANT: acidosi (potencia la difusió tisular)
- TARGETS: retina i nervi òptic
- PATOGENIA :
 - major difusió per elevada perfusió tisular
 - cèlules més susceptibles: donat el seu escàs metabolisme tenen menys mitocondris i reserva de citocrom oxidassa

3.METANOL I DANY NEUROLÒGIC

- CAUSANT: àcid fòrmic
- ADJUVANT: acidosi, alteracions hemodinàmiques
- TARGETS :
 - GANGLIS DE LA BASE esp PUTAMEN (edema i necrosi)
 - SUBSTÀNCIA BLANCA SUBCORTICAL (microhemorràgies)

DANY NEUROLÒGIC: PATOGENÈIA

- **GANGLIS DE LA BASE (PUTAMEN)**

- **vascular**: pobre circulació arterial i venosa afavoriria l'acumul d'ác.fòrmic i potenciaría l'hipoxia cel·lular

- **metabòlica**: cèl·lules putaminals tenen requeriments metabòlics (glucosa i O₂) superiors

- **hemodinàmica**: de forma adjuvant zona altament sensible a la hipoperfusió

- **SUBSTÀNCIA BLANCA SUBCORTICAL**

- **metabòlica**: zona de mielina: cèlules altament sensibles a la hipoxia histotòxica similar a nervi òptic i retina

- **vascular**: territoris frontera en circulació arterial

DIAGNÒSTIC

- Sospita clínica
- Laboratori:
 - Indirecte: EAB i anion-gap / osmol-gap
poc sensibles a baixes concentracions
acidosi bona correlació amb gravetat i pronòstic
 - Directe: metanolèmia
concentració d'àc. fòrmic



CONFIRMACIÓ DEL DIAGNÒSTIC

DIAGNÒSTIC DE CONFIRMACIÓ: METANOLÈMIA

- Interès bàsicament confirmatori ja que NO té una bona correlació clínica NI pronòstica DEGUT A:
 1. Concentració variable en funció del temps de la ingesta (vida mitja 24h)
 2. idiosincràsia en el metabolisme
 3. possibilitat d'ingesta paral·lela d'etanol
- NIVELLS: → <20 mg/dL assintomàtics
→ >50 mg/dL intoxicació greu

DIAGNÒSTIC DE CONFIRMACIÓ: MESURA DE L'ÀC.FÒRMIC

- Bona correlació clínic-biològica
- ALTA SENSIBILITAT I ESPECIFITAT
- Problema: pèrdua de sensibilitat quan:
 - metabolisme del metanol és bloquejat per co-ingesta d'etanol
 - determinació precoç



Es podria usar com a mètode de detecció (ràpid, barat i accessible)

TRACTAMENT: PUNTS CLAU

- S'ha d'iniciar el **MÉS AVIAT POSSIBLE** donada la gravetat i l'elevada morbimortalitat d'aquesta intoxicació.
- PASOS:
 1. Mesures **simptomàtiques i de suport** (ACIDOSI, COMA, FUNCIO CARDIORESP)
 2. Disminuir-ne l'**absorció**
 3. **Inhibir** el metabolisme del metanol
 4. Augmentar-ne l'**eliminació**

CRITERIS PER INICIAR TRACTAMENT

- Intoxicació confirmada: metanolèmia > 20 mg/dL
- Ingesta de metanol documentada i osmolgap > 15 mOsm/kg H₂O
- Elevada sospita clínica i almenys 2 de:
 1. pH < 7.3
 2. Bic < 20 mEq/L
 3. Osmolgap > 15 mOsm/kg H₂O

TRACTAMENT (I)

1. MESURES SIMPTOMÀTIQUES

→ Suport respiratori i hemodinàmic

→ BicNa fins $\text{pH} > 7.30$

→ Mesures antiedema cerebral si cal

→ Àc folínic o Folinat càlcic a dosis altes

50mg/4h, Piridoxina 100mg/6h i

Tiamina 100mg/12h durant 24h

TRACTAMENT (I)

CORRECCIÓ DE L'ACIDOSI

- Fins pH de 7.30 (se solen requerir altes dosis de Bicarbonat sobretot si encara no s'ha inhibit el metabolisme)
- MILLORA EL PRONÒSTIC PER DUES VIES:
 1. La pròpia restauració de l'equilibri AB

↑ pH

↑ reducció de
l'àc.fòrmic a
format

↓ metabolisme
anaerobi
↓ làctic

↓ inhibició
citocrom oxidassa
mitocondrial

TRACTAMENT (I)

CORRECCIÓ DE L'ACIDOSI

- Fins pH de 7.30 (se solen requerir altes dosis de Bicarbonat sobretot si encara no s'ha inhibit l'alcohol deshidrogenassa)
- MILLORA EL PRONÒSTIC PER DUES VIES:
 1. La pròpia restauració de l'equilibri AB
 2. Efecte directe sobre el dany ocular*: els pacients amb més ràpida correcció de l'acidosi tenen menys seqüela oftalmològica
 3. Accelera l'eliminació del format

*

Liu J.J et al. Prognostic factors in patients with Methanol Intoxication. J.Toxicol.Clin. 1998; 36:175-181

TRACTAMENT (I): ÀC FÒLIC vs ÀC. FOLÍNIC

TOXICITAT: MECANISMES (I)

- **METABOLIT TÒXIC: ÀCID FÒRMIC**

→ ràpida formació (ADH, formaldehid indetectable)

→ lenta metabolització : depenent d'un sistema folat-depenent:

Format + tetrahidrofolat  10-formil tetrahidrofolat

F-THF-S


Àcid fòlic


Síntesi

TRACTAMENT (I): ÀC FÒLIC vs ÀC. FOLÍNIC

- Està demostrat que el folat accelera el metabolisme de l'àc.fòrmic i per tant en disminueix la toxicitat.
- És preferible l'àc.folínic ja que és la forma reduïda i activa, no requereix, per tant, un pas enzimàtic intermedi que es podria saturar.

TRACTAMENT (II)

2. DISMINUIR L'ABSORPCIÓ DIGESTIVA

→ Rentat gàstric si la ingesta és recent (<2h)

→ El carbó activat i els catàrtics són inefectius i estan contraindicats.

TRACTAMENT (III)

INHIBICIÓ DEL METABOLISME

- **INHIBIDORS DE L'ADH:**

→ clàssic: etanol
(inhibidor competitiu)

- barat
- posologia compl
- sd acetaldehídic
- depressió SNC
- monitoritzacio lab
- hipoglicemia

DOSIS: 1 ml/kg en 1h

0.1-0.2ml/kg/h

vigilar etanolemia <1.5 g/l i glicèm

→ novedós: fomepizol
(inhibidor específic)

- car, disponibilitat
- teratògen
- fàcil administració
- no depressió SNC
- no cal monitoritzar
- efecte més durador

DOSIS: 15mg/kg bolus

10mg/kg/12h x 48h

15mg/Kg/12h fins stop

INHIBIDORS DEL METABOLISME

INDICACIONS

- Davant la sospita d'haver ingerit una dosi tòxica de metanol (>10mL) en les darreres 24 hores esp si s'acompanya de símptomes típics (absent en cas d'ingesta recent)
- Se suspendrà si la metanolèmia és inferior a <10 mg/dL.

INHIBIDORS DEL METABOLISME

CONTRAINDICACIONS

- CONTRAINDICACIONS DEL TRACTAMENT:

- etanol: ingesta de depressors del SNC
disulfiram
hepatopatia
v.o: ulcera gastrointestinal
- fomepizol: al·lergia als components
embaràs
ús o ingesta simultània
d'etanol

INHIBIDORS DEL METABOLISME QUIN ESCOLLIM?

- Cap estudi ha demostrat que un sigui millor que l'altre
- En absència d'altres contraindicacions
 - **etanol** al pacient conscient o bé intubat
 - **fomepizol** al pacient amb disminució del nivell de consciència no intubat
- En cas de brot epidèmic es preferirà fomepizol per facilitat de l'administració

TRACTAMENT (IV) INCREMENTAR L'ELIMINACIÓ

- HEMODIÀLISI URGENT
 - corregirà l'acidosi
 - eliminarà el metanol i els seus metabolits tòxics
 - prolongada: fins a **-correcció acidosi**
-metanol <10mg/dL

HEMODIÀLISI: INDICACIONS

- Segons criteris clínics i analítics indicadors de gravetat:
 1. clínica neurològica o visual
 2. acidosi metabòlica greu ($\text{pH} < 7.10$) o refractària al tractament convencional
 3. OG $> 20 \text{mOsm/L}$
 4. Metanolèmia $> 50 \text{mg/dL}$

METANOL I DONACIÓ D'ÒRGANS

- Poca documentació → criteris poc definits
- Revisió* de 3 articles de sèries de donants intoxicats per metanol on es demostra que els òrgans poden ser emprats sempre i quan es descarti un efecte tòxic directe o indirecte sobre l'òrgan (funció, aspecte macroscòpic i si cal biopsia perioperatòria)
- S'ha descrit donacions exitoses de ronyó, fetge i cor

*

F.M. De Cabo et al. Intoxicaciones mortales y donación de órganos. Med Clin (Barc) 2002; 118(14): 557-559.