

Guía clínica para el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol.

Indicaciones del fomepizol.

Reunión de consenso

Barcelona, el 10 de octubre de 2006

Editores:

Santiago Nogué (Hospital Clínic, Barcelona) y Lluís Marruecos (Hospital de Sant Pau, Barcelona)

Consultores y participantes en la Reunión de Consenso:

Enrique Andrés (Fundación Puigvert, Barcelona), David Campany (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Benjamín Climent (Hospital General, Valencia), Antonio Dueñas (Hospital Río Ortega, Valladolid), Ana Escriba (Hospital de Son Dureta, Palma Mallorca), M^a Rosa Farre (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Ana Ferrer (Hospital Clínico Universitario, Zaragoza), Emilia Civeira (Hospital Clínico Universitario, Zaragoza), Marta-Belén Gómez (Hospital General, Oviedo), Pilar Giner (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Josep Lloret (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Lluís Marruecos (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Clara Martorell (Hospital de Bellvitge, Barcelona), Bruno Mégarbane (Hospital de Lariboisier, París), María Montero (Hospital Clínic, Barcelona), J. Montiel (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Indalecio Morán (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Pere Munné (Hospital Clínic, Barcelona), Santiago Nogué (Hospital Clínic, Barcelona), Joan Nolla (Hospital del Mar, Barcelona) y Mercedes Palomar (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona).

Con el soporte de los Grupos de Trabajo de Toxicología de:

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTT-TOX)

Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (GITAB)

Sociedad Española de Toxicología (STC-AETOX)

Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES-TOX)

1.- INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones por metanol y etilenglicol, aunque no son frecuentes, incorporan una elevada morbilidad, mortalidad y riesgo de secuelas. Un estudio multicéntrico realizado en Cataluña el año 1995¹, evidenció una mortalidad del 44% entre 18 pacientes con intoxicaciones graves por metanol o etilenglicol. El programa español de Toxicovigilancia, ha detectado 60 casos de intoxicaciones por metanol o etilenglicol atendidas durante un período de 6 años (1999-2005) en los Servicios de Urgencias de 12 Hospitales, con una mortalidad del 13%.

Al tratamiento clásico de estas intoxicaciones con medidas de soporte, corrección de la acidosis con bicarbonato, hemodiálisis y etanol, se ha incorporado recientemente un nuevo antídoto, el fomepizol, que representa una opción diferente a la utilización del etanol, aunque ambos antídotos tratan de evitar que el metanol o el etilenglicol se metabolicen a través de la alcohol deshidrogenasa.

El fomepizol o 4-metil-pirazol (4-MP), es un antídoto potencialmente útil en las intoxicaciones por metanol, dietilenglicol, butoxietanol y etilenglicol y en las interacciones etanol-antabús o etanol-disulfiram^{2,3,4}.

El presente documento revisa los principales aspectos terapéuticos de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol, presenta los aspectos farmacológicos y cinéticos de este nuevo antídoto y propone para el mismo unas indicaciones, contraindicaciones y una pauta de dosificación, evaluando también el coste de este tratamiento.

Para elaborar este documento, los editores, tras realizar una revisión bibliográfica, redactaron en septiembre de 2006 un primer manuscrito que se distribuyó a 18 consultores especializados en temas de toxicología clínica y analítica, medicina de urgencias e intensivos, nefrología o farmacia hospitalaria, acompañado de los trabajos científicos publicados y considerados como más significativos hasta la fecha sobre las intoxicaciones por metanol y etilenglicol y sobre el uso médico del fomepizol. El 10 de octubre de 2006, se realizó en Barcelona una reunión presencial con los editores y los consultores, en la que se discutieron los aspectos clínicos y terapéuticos de las citadas intoxicaciones, incluyendo específicamente las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento antidótico y muy en particular del fomepizol. Posteriormente, los editores revisaron completamente el manuscrito y en el que ha quedado reflejado la opinión mayoritaria expresada en la citada reunión.

Los editores y consultores manifiestan explícitamente que no tienen ningún vínculo comercial o contractual con ninguna empresa o laboratorio farmacéutico que comercialice instrumentos o medicamentos citados en el presente documento y que no han recibido ninguna compensación económica por el trabajo realizado.

2.- ACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL FOMEPIZOL

El fomepizol es un potente e inmediato inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (ADH) hepática y retiniana y de la aldehído deshidrogenasa. Su afinidad por la ADH es 1.000 veces superior a la del etanol. Bloquea las vías metabólicas en las que interviene este enzima, por lo que puede tener interés terapéutico en presencia de diversos alcoholes y glicoles, y muy en particular el alcohol metílico (metanol), el etilenglicol y el etanol.

3.- FARMACOCINÉTICA DEL FOMEPIZOL

El fomepizol es un fármaco comercializado para administración parenteral, aunque se puede utilizar también por vía oral. Sin embargo, la frecuente intolerancia digestiva de los intoxicados por metanol o etilenglicol, aconseja su utilización por vía parenteral.

Su unión a proteínas plasmáticas es baja y también su volumen de distribución (0,6-1 L/Kg). Se metaboliza en el hígado a través del P-450, con una cinética no-lineal. La eliminación renal es muy baja (aclaramiento < 0,02 mL/Kg/min). Su semivida de eliminación es de unas 5 horas, y se prolonga en la presencia de etanol. El fomepizol es hemodializable.

4.- EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS AL FOMEPIZOL

A pesar de su escasa utilización, se han descrito muchas reacciones adversas y efectos secundarios, pero pocos revisten gravedad:

- Cardiovasculares: Bradicardia, taquicardia e hipotensión. Tromboflebitis del acceso vascular.
- Dermatológicos: Prurito
- Gastrointestinales: Hipo, anorexia y náuseas
- Hematológicos: Eosinofilia, coagulación intravascular diseminada
- Hepáticos: Elevación de transaminasas
- Musculares: Rabdomiólisis
- Neurológicos: Vértigo, cefalea, convulsiones, agitación, ansiedad, nistagmus, vértigo
- Renales: Anuria
- Metabólicos: Hipertrigliceridemia.
- Oculares: Alteraciones visuales

No se recomienda su administración durante el embarazo, por falta de información sobre sus riesgos. Se ignora también si se excreta a través de la leche materna.

5.- INDICACIONES POTENCIALES DEL FOMEPIZOL⁵

- Intoxicación por metanol
- Intoxicación por etilenglicol
- Interacción etanol-antabús o etanol-disulfiram
- Interacciones del etanol con sustancias antabús-like (*Coprinus atramentarius*, ditiocarbamatos, etc.)

6.- CONTRAINDICACIONES DEL FOMEPIZOL

Alergia al fomepizol o a otros pirazoles y pirazonas (metamizol, fenilbutazona, etc.)
Uso simultáneo de etanol (terapéutico) o ingesta simultánea de etanol por el intoxicado (inhiben recíprocamente su metabolismo, alterando su cinética).

7.- DOSIFICACIÓN DEL FOMEPIZOL

El objetivo es alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 0,8 mcg/mL (10 mmol/L), a través de esta pauta:

Bolo iv de 15 mg/kg

+

10 mg/kg/iv/12 horas, 4 dosis

+

15 mg/kg/iv/12 horas hasta que la concentración de metanol o etilenglicol sea < 20 mg/dL.

La duración de cada perfusión de fomepizol en suero fisiológico es de 30 minutos.

En pediatría se utilizan las mismas dosis.

En la práctica clínica, no es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco⁶.

Si el paciente se ha de hemodializar (HD), dado que el fomepizol es dializable, se han propuesto 2 alternativas:

- A) Durante la HD, administrar 1,25 mg/kg/h de fomepizol en perfusión continua.
- B) Si hace más de 6h de la última administración de fomepizol, dar una nueva dosis al iniciar la HD. Durante la HD, administrar el fomepizol cada 4 horas. Al acabar la HD, si hace entre 1 y 3 h de la última dosis, dar el 50% de la dosis que tocaría. Si hace más de 3 h de la última dosis, dar la dosis completa.

8.- DOSIFICACIÓN DEL ETANOL

El etanol puede administrarse por vía oral o intravenosa. Sin embargo, la frecuente intolerancia digestiva de los intoxicados por metanol o etilenglicol, aconseja su utilización por vía parenteral y la siguiente dosificación:

BOLO INICIAL: 1 mL de etanol absoluto/kg, en 50 mL de SG al 5%, a perfundir en 60 min.

MANTENIMIENTO (perfusión continua):

En no alcohólico: 0'1 ml/kg/hora disuelto en SG 5%.

En alcohólico crónico: 0'2 ml/kg/hora disuelto en SG 5%.

Para preparar estas perfusiones de etanol, calcular las necesidades de etanol para 6 horas, y añadir este etanol a un suero glucosado de 500 ml, que se pasará en 6 horas. Las perfusiones de mantenimiento se adaptarán en su velocidad o concentración para conseguir niveles de etanol en sangre de 1 a 1,2 g/L. Es necesario controlar la etanolemia cada 6 horas y hacer una glicemia capilar o venosa cada 3 horas.

Como algunos de estos pacientes son alcohólicos crónicos, es conveniente la administración simultánea de tiamina iv (100 mg/12h). Si existe una sospecha clínica de encefaloptía de wernicke, la dosis inicial de tiamina será de 1.000 mg.

Antes de suspender la perfusión de etanol se comprobará que el metanol en sangre es $< 0,2$ g/L y el paciente mantiene un exceso de base por encima de los $- 5$ mmol/L, sin ayuda de bicarbonato.

Durante la práctica de la hemodiálisis NO DEBE INTERUMPIRSE la perfusión de etanol, antes al contrario, HAY QUE DOBLAR LA VELOCIDAD DE PERFUSION DE ETANOL (o doblar la concentración) durante todo el tiempo que dure la HD.

9.- COSTE DEL TRATAMIENTO CON FOMEPIZOL EN COMPARACIÓN AL ETANOL

En septiembre 2006, 1 vial de 100 mg de fomepizol tiene un coste de 134,12 euros y un vial de 10 ml de etanol cuesta 2,22 euros.

A modo de ejemplo, un tratamiento de 24 horas en un individuo de 60 kg cuesta:

Fomepizol: Bolo inicial de 900 mg + 2 bolos de 600 mg = 2100 mg = 2.816, 52 euros

Etanol: Bolo inicial de 60 mL + 288 ml en perfusión = 350 mL = 77,7 euros

En caso de precisar tratamiento durante 48 horas (individuo de 60 kg) el coste es:

Fomepizol: Bolo inicial de 900 mg + 4 bolos de 600 mg = 3300 mg = 4.425, 96 euros

Etanol: Bolo inicial de 60 ml + 576 mL en perfusión = 640 mL = 142,08 euros

En caso de practicar hemodiálisis, el coste del tratamiento con etanol o con fomepizol se incrementa *a priori* en un 25% aproximadamente, aunque muy probablemente este incremento inicial de dosificación se compensa con una reducción paralela de la duración del tratamiento.

La eficacia del tratamiento antidótico permite, en algunos casos, reducir las indicaciones de la hemodiálisis y del ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, lo que debe ser tenido en cuenta al evaluar el coste global de tratar una intoxicación por metanol o etilenglicol.

10.- VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL FOMEPIZOL EN COMPARACIÓN AL ETANOL

El fomepizol presenta respecto al etanol las ventajas de no inducir depresión sobre el SNC, de no necesitar monitorización de la concentración del fármaco, de generar una menor carga para enfermería y, en opinión de algunos autores, una menor necesidad de ingreso en UCI y de indicación de hemodiálisis. Su dosificación es mucho más simple, y las posibilidades de infra o de sobredosificación son menores que en el caso del etanol, por lo que no es necesario, a diferencia del etanol, monitorizar la concentración plasmática de fomepizol.

El fomepizol tiene respecto al etanol el inconveniente de su elevado coste de compra, de su menor disponibilidad (medicamento extranjero) y de la menor experiencia clínica.

Ante un brote epidémico, con varios intoxicados atendidos en el mismo centro, la simplicidad de dosificación del fomepizol, la ausencia de necesidad de monitorizar la concentración plasmática del antidoto y la potencial reducción en las indicaciones de la hemodiálisis, representarían una ventaja frente al etanol, especialmente si las técnicas analíticas o dialíticas no están disponibles.

Sin embargo, no hay ningún estudio clínico publicado que haya comparado la eficacia y seguridad del fomepizol respecto al etanol.

11.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR METANOL

11.1 Medidas sintomáticas y de soporte general:

Corregir sin demora la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, preferentemente 1 molar, hasta que el pH sea y se mantenga $> 7,20$. Las dosis de bicarbonato necesarias pueden llegar a superar los 1.000 mEq/24 horas, y su administración obliga a un control estricto de la kaliemia. Hacer una hidratación estandar y no forzar una hipervolemia ni intentar la diuresis forzada.

Los casos graves, con coma o convulsiones, pueden hacer edema cerebral, por lo que se adoptarán medidas preventivas de enclavamiento (restricción hidrosalina, cama a 45°). La posible indicación de una TC craneal, de un Doppler o de colocación de un sensor de PIC, no puede retrasar el inicio de los antídotos ni de la hemodiálisis.

Muchos pacientes graves hacen insuficiencia respiratoria (por el coma y/o la broncoaspiración), por lo que habrá de preveer medidas de soporte respiratorio.

Administrar ácido folínico (Lederfolin[®]) o folinato cálcico (Folidan[®]) a altas dosis: 50 mg cada 4 horas (iv, con 100 ml de suero glucosado), durante 24 horas, porque parecer prevenir las secuelas oculares. También piridoxina (B₆) 100 mg/iv/6h (la mayoría de estos pacientes son alcohólicos crónicos).

El tratamiento concomitante con etanol, puede deprimir el nivel de conciencia, por lo que deberán preverse medidas que controlen la permeabilidad de la vía aérea y el riesgo de broncoaspiración y de hipoventilación alveolar.

11.2.- Prevención de la absorción digestiva:

Los enfermos acostumbran a llegar más de 2-3 horas después de la ingesta, por lo que los eméticos o el lavado gástrico (preferible) ya no están justificados.

El carbón activado y los catárticos son ineficaces y no deben administrarse.

11.3.- Medidas para frenar la metabolización del metanol:

Dado que el metanol es *per se* poco tóxico y que la gravedad de la intoxicación deriva de su metabolización, a través de la ADH, hacia el ácido fórmico, es preciso con frecuencia “inhibir” esta enzima, para lo cual hay dos opciones: administrar etanol (alcohol etílico) como competidor del metanol frente a la ADH, o un inhibidor específico de la ADH que es el fomepizol. En el momento actual, de las dos opciones se considera prioritaria al fomepizol⁷. El etanol es la segunda opción, cuando no está disponible el fomepizol.

Si se reúnen los criterios de indicación, es muy importante iniciar cuanto antes este tratamiento, aunque no se tenga confirmación analítica de la presencia de metanol.

INDICACION: Todo paciente con posibilidad de haber ingerido en las últimas 24 horas más de 10 mL de metanol, en particular si presenta:

- Síntomas extradigestivos sin otra causa justificada (trastornos de la conciencia, conducta o visuales, papiledema en el fondo de ojo),
y/o
- Acidosis metabólica (Exceso de base $< - 5$ mmol/L, y/o anion gap > 30 mEq/L)
o
- Osmol gap (hueco osmolar) > 15 mOsm/L
o
- Metanol $> 0'2$ g/L

El tratamiento se suspenderá si la concentración de metanol es inferior a 0,2 g/L o si el hueco osmolar permite calcular que el metanol es inferior a la mencionada cifra.

11.4.- Medidas para aumentar la eliminación del metanol

La mas simple y eficaz es la HD. Hay que tener en cuenta que el ácido fórmico es muy neurotóxico, que sus lesiones son irreversibles, y que la diálisis tiene no sólo capacidad extractiva de metanol sino también de ácido fórmico, al tiempo que contribuye a normalizar la homeostasis. Su inicio es muy urgente y si se reúnen criterios clínicos o biológicos de gravedad, no es necesario esperar a disponer de la concentración plasmática de metanol para indicar la HD.

INDICACIÓN: Todo paciente con sospecha razonable de haber ingerido más de 10-20 mL de metanol y que presenta:

- Síntomas extradigestivos sin otra causa justificada (trastornos de la conciencia, conducta o visuales), papiledema, signos clínicos de gravedad o deterioro de sus signos vitales
y/o
- Acidosis metabólica (Exceso de base $< - 10$ mmol/L, y/o anion gap > 35 mEq/L), especialmente si es refractaria al tratamiento con bicarbonato o cursa con un pH $< 7,10$.
o
- Osmol gap > 20 mOsmol/L
o
- Metanol $> 0'5$ g/L

La HD suele ser de duración prolongada e ininterrumpida, hasta comprobar que el hueco aniónico es normal, que la acidosis se mantiene corregida sin ayuda de bicarbonato o que el metanol es $< 0,1$ g/l). A título orientativo puede hacer el siguiente cálculo de duración de la HD:

Para un metanol en sangre de:	0,5-1 g/L,	4 horas de HD
	1-2 g/L,	5 horas de HD
	2-3 g/L,	6 horas de HD
	3-4 g/L,	7 horas de HD
	4-5 g/L,	8 horas de HD

El criterio de ACIDOSIS METABOLICA es muy importante para decidir la hemodiálisis, ya que si la ingesta ha sido fraccionada o hace muchas horas que se ha producido, el metanol se habrá metabolizado y el paciente estará acidótico por los metabolitos que son los que le van a producir la muerte o a dejar secuelas oculares o neurológicas irreversibles. Por tanto, un paciente

acidótico debe dializarse aunque tenga menos de 0,1 g/L de metanol en sangre. La presencia de insuficiencia renal o hepática, refuerza la indicación de hemodiálisis.

La extracción de metanol con diálisis peritoneal, hemofiltración o hemodiafiltración es muy lenta y no debe ser ensayada a menos que no pueda practicarse la HD. La realización de una hemoperfusión con carbón activado es totalmente ineficaz.

12.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR ETILENGLICOL

12.1.- Medidas de sintomáticas y de soporte general:

Corregir sin demora la severa acidosis metabólica con bicarbonato sódico, preferentemente 1 molar, hasta que el pH sea $> 7,20$. Es posible que necesite más de 1.000 mEq de bicarbonato en las primeras 24 horas.

Hacer una hidratación standard y no forzar una hipervolemia ni intentar la diuresis forzada.

Los casos graves (con coma o convulsiones) pueden acompañarse de edema cerebral, por lo que adoptará medidas preventivas de enclavamiento: restricción hidrosalina y cabezal de la cama a 45° .

Los casos graves acaban desarrollando con frecuencia una insuficiencia respiratoria multifactorial, por lo que habrá de prever una posible necesidad de asistencia respiratoria.

Si existe un antecedente de alcoholismo, frecuente en muchos de estos pacientes, suministre los polivitamínicos habituales (procure, en particular, la administración de 100 mg/día de tiamina y 200 mg/día de piridoxina). Algunos autores han sugerido administrar siempre estos dos fármacos, que actuarían antidóticamente, al aumentar la degradación del ácido glioxílico⁸.

Practicar calcemia y magnesemia, en particular si hay signos de tetania o convulsiones. Suministrar gluconato o cloruro cálcico, y sulfato magnésico si las cifras son muy bajas ($\text{Ca}^{++} < 0,60 \text{ mmol/l}$) y/o si el paciente presenta manifestaciones atribuibles a estos trastornos electrolíticos. El aporte de bicarbonato puede ir disminuyendo aún más el Ca^{++} . Las convulsiones pueden ser tratadas además con benzodiazepinas.

12.2.- Prevención de la absorción digestiva:

Idem que en el caso del metanol.

12.3.- Medidas para frenar la metabolización del etilenglicol:

Idem que en el caso del metanol. La semivida de eliminación del etilenglicol es más corta y su aclaramiento corporal mayor que en el caso del metanol. Por ello, es probable que el tratamiento con etanol o fomepizol sea más breve. Como en el caso del metanol, son los criterios clínicos y biológicos los que indican la realización del tratamiento antidótico, sin que sea imprescindible disponer de la concentración plasmática de etilenglicol. En el caso del etilenglicol no hay manifestaciones oculares pero en cambio la hipocalcemia es frecuente, y estos hechos deben ser tenidos en cuenta al valorar la indicación del tratamiento con etanol o fomepizol.

Si se indica tratamiento antidótico, se suspenderá si la concentración de etilenglicol es inferior a 0,2 g/L o si el hueco osmolar permite calcular que el etilenglicol es inferior a la mencionada cifra.

12.4.- Medidas para aumentar la eliminación del etilenglicol.

Idem que en el caso del metanol. La semivida de eliminación del etilenglicol es más corta y su aclaramiento corporal mayor que en el caso del metanol. Por ello, es probable que haya menos indicaciones de HD que en el caso del metanol y, en concreto, nunca se indicará una HD si no hay manifestaciones clínicas. Como en el caso del metanol, son los criterios clínicos y biológicos los que indican la realización de esta técnica, sin que sea imprescindible disponer de la concentración plasmática de etilenglicol. En el caso del etilenglicol no hay manifestaciones oculares pero en cambio la hipocalcemia y la insuficiencia renal son frecuentes, y estos hechos deben ser tenidos en cuenta al valorar la indicación del tratamiento con HD.

13.- BIBLIOGRAFÍA

¹ Nolla J, Nogué S, Marruecos L, Palomar M, Martínez J. Intoxicación por metanol y etilenglicol: Estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 121-125.

² Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizol for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Eng J Med* 1999; 340: 832-838.

³ Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizol for the treatment of methanol poisoning. *N Eng J Med* 2001; 344: 424-429.

⁴ Mégarbane B, Borron SW, Trout H, et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1370-1378.

⁵ Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intens Care Med* 2005; 31: 189-195.

⁶ Ries NL, Dart RC. New developments in antidotes. *Med Clin North Am* 2005; 89: 1379-1397.

⁷ Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2005; 266-7 y 2590-1.

⁸ Marruecos L, Morán I, Net A. Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. En: Net A, Marruecos L. *Intoxicaciones agudas graves*. Ars Medica, Barcelona, 2006; 279-286.