



Intoxicación con etilenglicol. Presentación de casos y revisión de la literatura

VÍCTOR MANUEL RACEDO, JUAN MANUEL ORDOÑEZ, ÁNGEL TEMBRAS BELLO, RAÚL ANDREANO, SILVIA ROLAND, MARÍA DE LOS ÁNGELES VARGAS

Clínica Delta, Sarmiento 154 (2804) Campana, Provincia de Buenos Aires

Correspondencia:

Víctor Manuel Racedo

Sarmiento 154 (2904) Campana, Buenos Aires, Argentina

Email: racedov@yahoo.com.ar

Palabras clave

- intoxicación con etilenglicol
- acidosis metabólica
- etanol
- fomepizol
- insuficiencia renal aguda

Key words

- ethylene glycol poisoning
- metabolic acidosis
- ethanol
- fomepizole
- acute renal failure

Resumen

El etilenglicol es un producto utilizado en la industria química. La ingesta o aspiración de esta sustancia es una emergencia médica que se debe diagnosticar y tratar de inmediato. Inicialmente produce un cuadro conocido como "embriaguez sin aliento alcohólico", seguido de toxicidad cardiopulmonar y renal con grave acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. En la mayoría de los Centros, no es posible determinar la concentración de etilenglicol en sangre, por lo que el diagnóstico inicial se basa en la anamnesis y en la presencia de acidosis metabólica grave con brecha aniónica elevada.

El tratamiento consiste en soporte vital, adecuada infusión de fluidos y bicarbonato de sodio, administración de etanol o fomepizol para antagonizar la enzima alcohol deshidrogenasa y, en algunos casos, hemodiálisis.

Summary

The ethylene glycol is a product used in the chemical industry. The intake or inhalation of this substance is a medical emergency that should be diagnosed and treated early. Initially it causes a condition known as "drunkenness without alcoholic breath", followed by cardiopulmonary and renal dysfunctions with severe metabolic acidosis and increased anion gap. Determination of blood levels is not available in most health care centers, so initial diagnosis should be based on history and the presence of metabolic acidosis with elevated anion gap.

Treatment consists of vital support, adequate fluid and bicarbonate infusion, administration of ethanol o fomepizole to antagonize the alcohol dehydrogenase and, in some cases, hemodialysis.

Introducción

El etilénglicol es un componente empleado como anticongelante, refrigerante y disolvente. Si bien es un alcohol que se utiliza cada vez menos; en la actualidad, se lo encuentra en estabilizadores de espuma, limpiadores de vidrios, agentes desengrasantes, colorantes fluorescentes, tintas para imprimir estampados; muchos de estos productos están en los hogares argentinos. La intoxicación aguda con etilénglicol es una emergencia médica que, si no es bien diagnosticada y tratada agresivamente, lleva a la disfunción neurológica, cardiopulmonar y renal grave. A pesar de la terapia intensiva, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo muy elevadas, fundamentalmente debido a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento.

Se presentan dos casos clínicos de intoxicación con etilénglicol, en los que se subraya especialmente la importancia del adecuado interrogatorio que, con acidosis y brecha aniónica elevada, conducen a la sospecha diagnóstica y a instituir un tratamiento precoz.

Los objetivos de este trabajo son:

- Destacar la alta sospecha diagnóstica.
- Analizar la eficacia de las medidas terapéuticas, inclusive de la terapia dialítica.
- Destacar la distinta evolución de ambos cuadros, pese a que requieren el mismo tratamiento.
- Revisar y actualizar la bibliografía sobre este tipo de intoxicaciones.

Casos clínicos

Dos hombres de 44 y 39 años que ingresan por separado en la Guardia, con náuseas y vómitos que

comenzaron en sus domicilios luego de regresar de sus empleos. Trabajaban en la misma empresa de agroquímicos, presentaban acidosis metabólica e informaron la ingesta de mate en el lugar de trabajo.

Ante la alta sospecha de intoxicación con alcoholes, se realiza una anamnesis más exhaustiva y se corrobora que los hombres, trabajando juntos en tareas de mantenimiento y ante la inminencia de ser descubiertos tomando mate por el supervisor del sector, introducen el bidón de agua, mal tapado, dentro de un tanque que contenía una sustancia que desconocen. Después del episodio, continuaron bebiendo la infusión, mientras realizaban su tarea.

Uno de ellos tenía un cuadro de depresión del sensorio con letargia, somnolencia, lenguaje empastado con dificultad para mantener un diálogo; el cuadro impresionaba como embriaguez. El examen físico no reveló hallazgos importantes. En los datos de laboratorio, se destacaba la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, leucocitosis y alteración de la función renal manifestada por valores elevados de creatinina y urea (Tabla). La función hepática era normal, sin alteraciones en el coagulograma, ionograma normal, orina normal, la búsqueda de cristales de oxalato resultó negativa.

Se administró tratamiento rápidamente para bloquear la enzima alcohol deshidrogenasa con etilterapia por vía oral con alcohol al 96%, dosis de carga 0,75 mg/kg y dosis de mantenimiento 0,50 mg/kg. Se realizó seguimiento de la etilterapia con prueba de alcoholemia en aire espirado y se corroboró dicha medición con control de alcoholemia en sangre que se envió al Centro de Toxicología de Hospital "Alejandro Posadas" de Buenos Aires.

La acidosis metabólica se trató con bicarbonato 1 molar durante las primeras 48 horas, con frecuente control del estado ácido base en sangre arterial, para lo cual se colocó una vía arterial; se agregó tiamina, piridoxina, gluconato de Ca⁺⁺, protección gástrica y metoclopramida.

Ambos pacientes tenían hipertermia (38°C) a las 24 horas, con escasa respuesta a agentes antitérmicos; la fiebre no se repitió durante la internación. Los valores de creatinina y, luego, los de urea sérica se incrementaron progresivamente.

Los pacientes no tuvieron trastornos visuales, alteración en examen de fondo de ojo, ni compromisos cardíaco o respiratorio. Tampoco se hallaron cristales de oxalato de calcio en el examen químico de la orina y la ecografía renal fue normal.

Luego de la dosis de carga inicial de etanol, uno de los pacientes tuvo un valor de alcohol en aire espirado de 1,77g/l y alcoholemia de 1,33 g/l; se disminuyó la dosis a 0,50 mg/kg. La diuresis descendió y hubo un consiguiente empeoramiento de los niveles de urea y creatinina, sin respuesta a la expansión y a las altas dosis de furosemida. Se efectuó hemodiálisis con

TABLA
Exámenes de laboratorio*

| | Paciente 1 | Paciente 2 |
|------------------|------------|------------|
| Hematócrito | 38 | 42 |
| Glóbulos blancos | 21.200 | 15.300 |
| Urea | 95 | 59 |
| Creatinina | 5,8 | 2,1 |
| Na | 141 | 139 |
| K | 3,3 | 3,7 |
| Cl | 102 | 104 |
| pH | 7,22 | 7,26 |
| HCO ₃ | 12,3 | 13,1 |
| EB | -13,6 | -9,4 |

* Hemograma, química y estado ácido-base

membrana de polisulfona de 2,10 de superficie, con baño de bicarbonato sin agregados, con flujo de baño de 500 ml/min y un flujo de sangre de 300 ml/min. El enfermo recuperó el flujo urinario a los 15 días del ingreso y se apreció mejoría completa de la función renal el día 28.

El otro paciente no tuvo alteración del sensorio. Se efectuó tratamiento con etanol en igual dosis de carga y mantenimiento, se alcanzó un nivel de alcoholemia de 1,68 g/l en aire espirado, al bajar la dosis, se mantuvo en 1,20 g/l en aire espirado y alcoholemia. La disminución de la diuresis con alteración de la función renal respondió a la expansión con fluidos; la función se normalizó a los 20 días de la admisión.

A pesar de recibir el mismo tratamiento, ambos tuvieron una evolución diferente.

Caso A: 44 años, acidosis metabólica con pH 7,17 al ingreso y brecha aniónica >35, lo que generó una fuerte sospecha de intoxicación, en ausencia de insuficiencia renal y cetoacidosis diabética. Cuadro de depresión del sensorio con letargia, somnolencia, lenguaje empastado y dificultad para mantener un diálogo, impresionaba cuadro de embriaguez. No obstante, se administró etilterapia a 0,75 mg/kg. Se alcanzó una alcoholemia en aire espirado de 1,77g/l, se disminuyó la dosis a 0,50 mg/kg, con lo que se mantuvo una alcoholemia de 1,33 g/l en aire espirado y medida en sangre.

A las 24 horas, las concentraciones de urea y creatinina comenzaron a aumentar y disminuyó el ritmo diurético sin respuesta a la expansión con líquidos ni a dosis altas de diuréticos de asa (furosemida 20 amp. en 12 horas), el paciente quedó anúrico y se inició precozmente un tratamiento de sustitución renal con hemodiálisis convencional, con membrana de polisulfona de 2,10 de superficie, con baño de bicarbonato, sin agregados, con flujo de baño de 500 ml/min y un flujo de sangre de 300 ml/min. Se mantuvo la estabilidad hemodinámica y se realizó hemodiálisis convencional

diaria durante 7 días. La oligoanuria persistió, pero con mejoría del estado general, se pasó a un plan de hemodiálisis trisemanal hasta la recuperación de la diuresis a partir del día 15 de la ingesta. El paciente comenzó con una diuresis de 3000 ml/día que llegó a 6200 ml en la fase poliúrica, con descenso de las cifras de función renal y recuperación completa de esta función el día 28.

Caso B: 39 años, acidosis metabólica con pH 7,29 al ingreso, brecha aniónica 26, que también generó la sospecha de intoxicación, sin alteración del sensorio. El tratamiento con alcohol etílico y de la acidosis se realizó de la misma manera. El nivel de alcoholemia alcanzó 1,68 g/l en aire espirado y se mantuvo al bajar la dosis en 1,20 g/l en aire espirado y alcoholemia medida en sangre. Dentro de las 12 horas, las concentraciones de urea y creatinina aumentaron, con oliguria leve de 0,5 ml/kg/h que respondió a la expansión y evolucionó con poliuria >5000 cc/día (215 ml/h) que requirieron reposición de agua y electrolitos según balance, pero con creatinina y urea elevadas, aun cuando el paciente fue dado de alta de la Unidad de Terapia Intensiva a los 7 días de la ingesta; los valores se normalizaron a los 20 días del episodio.

Discusión

El etilenglicol es un componente empleado como anticongelante, refrigerante y disolvente en la industria química. Si bien es un alcohol que se usa cada vez menos, es posible hallarlo en estabilizadores de espuma, limpiadores de vidrios, agentes desengrasantes, colorantes fluorescentes, tintas para imprimir estampados, muchos de estos productos están en los hogares argentinos. Es una molécula pequeña, con un peso molecular de 62 D, incoloro, inodoro y de sabor dulce; la intoxicación suele deberse a la ingesta accidental. Los seres humanos son altamente susceptibles. Se

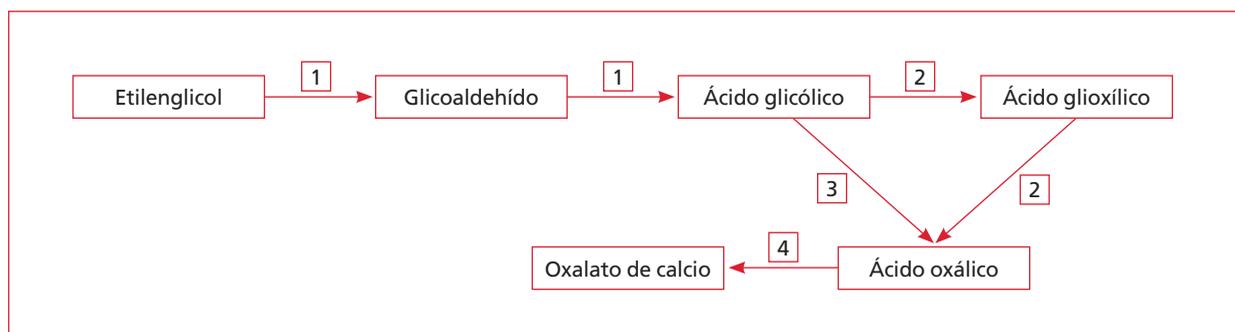


Figura. Vía metabólica del etilenglicol. 1. Alcohol deshidrogenasa, 2. Oxidasa del ácido glicólico, 3. Ácido glicólico deshidrogenasa, 4. Calcio iónico.

absorbe rápidamente por la vía digestiva, no se une a proteínas y el pico sérico se alcanza a las 1-4 horas de la ingestión; la vida media es de 3 a 17 horas. El volumen de distribución es de 0,5-0,8 l/kg, se metaboliza por vía hepática (80%) y el resto por vía renal. Es un alcohol con una tasa de evaporación baja, 2,6 veces menor que la del etanol. La ingesta de 1 g/kg de etilenglicol es considerada letal (aproximadamente de 100 ml).

El etilenglicol debe ser metabolizado a intermedios tóxicos para inducir el daño, la enzima alcohol deshidrogenasa es la responsable de la vía metabólica. Los metabolitos más importantes son el glicolaldehído, el ácido glicólico, el ácido glioxílico y el ácido oxálico (Figura).

La intoxicación con alcoholes (metanol, etanol y etilenglicol) puede provocar alteraciones neurológicas que varían desde la obnubilación hasta el coma profundo, la amaurosis y la muerte. La morbilidad y la mortalidad pueden ser elevadas, a pesar de una terapia intensiva y, fundamentalmente, se deben a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento. La toxicidad del etilenglicol está relacionada con el grado de acidosis metabólica y el aumento de la osmolaridad plasmática que se llega a producir.

La intoxicación aguda con etilenglicol es una emergencia médica que, si no es diagnosticada correctamente y tratada de forma agresiva, lleva a la disfunción neurológica, cardiopulmonar y renal grave. El cuadro clínico puede esquematizarse en las siguientes fases:

Fase 1 o Inicial: "Embriaguez sin aliento etílico"; comienza a los 30-60 minutos de la ingesta. Se caracteriza por náuseas, vómitos, cefalea, astenia y mialgias, puede evolucionar a la depresión del sensorio, incluso al coma convulsivo. En sus períodos iniciales, estos síntomas neurológicos están relacionados con el ácido glicólico o la producción de glicolaldehídos. Si los síntomas neurológicos persisten o se agravan, se debe pensar en edema cerebral, hemorragia o encefalopatía metabólica. A diferencia de la intoxicación con metanol, no hay alteraciones visuales (destellos de luz, visión borrosa, escotomas, pérdida del reflejo pupilar, disminución de la agudeza visual y, finalmente, ceguera que, al comienzo, puede ser reversible).

Fase 2 o Cardiopulmonar: A las 12-24 horas de la ingesta. Hay taquicardia, hipertensión, taquipnea, incluso puede evolucionar a insuficiencia cardíaca, edema pulmonar agudo, arritmias (por la depleción de calcio) o síndrome de dificultad respiratoria.

Fase 3 o Nefrotóxica: La insuficiencia renal aguda sobreviene a las 24-72 horas de la ingestión; se acompaña de una severa acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, cristales de oxalato de calcio en orina, dolor lumbar, hematuria, proteinuria y oligoanuria; en general, es reversible, pero la

insuficiencia renal aguda puede persistir. Cuando gran parte de las sustancias en sangre fueron metabolizadas a ácidos tóxicos sobreviene hiperpnea, hipotensión y shock con elevada morbimortalidad que varía entre el 1% y el 22% según las series.

La insuficiencia renal aguda producida por dosis tóxicas de etilenglicol tiene dos mecanismos patogénicos. La lesión celular (citotoxicidad) que produce una necrosis tubular aguda, es un mecanismo de toxicidad complementaria. Esto está reforzado por la falta de correlación entre los hallazgos patológicos, la extensión del daño renal y el número de cristales depositados. El otro mecanismo es la precipitación de oxalato de calcio en los túbulos proximales con signos de nefritis intersticial, necrosis hemorrágica cortical focal, necrosis tubular aguda y nefrolitiasis.

La hiperoxaluria por etilenglicol conduce a la supersaturación de oxalato de calcio en los fluidos tubulares, lo que contribuye a la formación de cristales. La peroxidación lipídica es el mecanismo de iniciación del daño renal por el oxalato de calcio y esto provoca mayor retención de oxalato de calcio en túbulos renales y la nefrolitiasis.

Es posible detectar alteraciones de los pares craneales a los 1-6 días de la recuperación aparente.

"Se debe sospechar el diagnóstico ante un paciente que se presenta ebrio sin aliento etílico y, además, con acidosis metabólica y brecha aniónica elevada".

El tratamiento incluye:

- Corrección de la acidosis metabólica
- Bloqueo de la enzima alcohol deshidrogenasa con etanol o fomepizol
- Aclaramiento renal o hemodiálisis.

La corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio es una prioridad que, además, permite incrementar la excreción renal de glicolato. El bicarbonato puede administrarse por vía intravenosa o mediante hemodiálisis.

La administración de etanol o fomepizol para retrasar el metabolismo del etilenglicol es una parte integral de la terapéutica. El etanol se ha utilizado para tratar la intoxicación durante muchos años. Tiene 10 a 20 veces mayor afinidad por la enzima alcohol deshidrogenasa que los otros alcoholes y, a una concentración sérica de 100 mg/dl, la inhibe completamente. El fomepizol (4-metilpirazol) tiene aproximadamente de 500 a 1000 veces mayor afinidad por la enzima alcohol deshidrogenasa que el etanol y puede inhibirla completamente a una concentración en suero mucho más baja. El fomepizol tiene un volumen de distribución de 0,6 a 1 l/kg y una baja unión a proteínas, se elimina por metabolismo hepático y excreción renal. Hay estudios que han confirmado su eficacia para prevenir el metabolismo del etilenglicol a sus productos tóxicos.

Una desventaja de este agente es que no es posible conseguirlo en muchos países y su elevado costo.

La hemodiálisis es el método óptimo y más rápido para eliminar tóxicos, metabolitos ácidos y para corregir la acidosis; juega un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con intoxicación grave. Se recomienda inmediatamente el tratamiento de hemodiálisis (Recomendación Grado IB) si se detecta alguno de estos cuadros:

- Acidosis metabólica grave independientemente de los niveles de tóxico en sangre
- Elevados niveles séricos: etilenglicol >50 mg/dl, a menos que el pH arterial sea $\geq 7,3$.
- Evidencia de daño renal.

No es tan urgente instaurar la hemodiálisis si el bloqueo de la enzima alcohol deshidrogenasa se instituyó bien. En pacientes sin acidosis, la hemodiálisis se puede emplear para el aclaramiento del etilenglicol y sus metabolitos, también para acortar el curso de la terapia con el antídoto. La hemodiálisis, a veces, no es necesaria si el pH es cercano a lo normal y la creatinina sérica es normal. En estas circunstancias, es importante el aporte de adecuados volúmenes de líquidos. Además, la diuresis forzada puede preservar la función renal minimizando el bloqueo tubular por cristales de oxalato. Cuando se recurre a la hemodiálisis, se deben incluir membranas de gran superficie, con flujos de sangre de 300 ml/h y baño de bicarbonato. La hemodiálisis convencional puede alcanzar aclaramientos de 200 a 250 ml/min del etilenglicol y de 200 ml/min para el glicolato.

Los suplementos con tiamina 100 mg y piridoxina 50 mg, ambos por vía endovenosa, pueden ser eficaces para promover la conversión del ácido glicólico en hidroxicoadipato y del glioxilato en metabolitos menos tóxicos que el oxalato, como la glicina.

No están indicados el lavado gástrico, los agentes inductores del vómito, el carbón activado, ni los catárticos.

Conclusión

La intoxicación aguda con etilenglicol es una emergencia médica que, si no es diagnosticada correctamente y tratada de forma agresiva, lleva a la disfunción neurológica, cardiopulmonar y renal grave. El diagnóstico debe sospecharse ante un paciente que se presenta ebrio sin aliento etílico, en el que, además, se detecta acidosis metabólica con brecha aniónica elevada. Los dos casos clínicos presentados resaltan la importancia de un cuidadoso interrogatorio que facilitará la pesquisa del agente y la fuente de la intoxicación y, de esta manera, permitirá administrar un tratamiento precoz con bloqueo de la enzima alcohol deshidrogenasa (principal inductor de los metabolitos tóxicos del etilenglicol), medidas de soporte general,

infusión de bicarbonato y, cuando está indicado, hemodiálisis.

Bibliografía sugerida

1. 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.
2. Battistella M. Fomepizole as an antidote for ethylene glycol poisoning. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1085.
3. Boyer EW, Mejia M, Woolf A, Shannon M. Severe ethylene glycol ingestion treated without hemodialysis. *Pediatrics* 2001; 107: 172.
4. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, Kulig K. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. N Engl J Med* 1999; 340: 832-838.
5. Cortese S. Intoxicaciones en Terapia Intensiva. En: Villarejo F, Previgliano I, Pálizas F, Neira J, Maskin B, Farías J, et al. (eds.) *Terapia Intensiva*, 4ª ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007: 1171-1173.
6. Carrillo Esper R, Aguirre González DM, Villanueva Quintana LA, de la Rea E, García Bravo LF. Intoxicación por etilenglicol. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Med Grupo Ángeles* 2006; 4(4): 243-248.
7. Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol. *J Emerg Med* 1997; 15(5): 687-692.
8. Ferraro H. Intoxicaciones en la Unidad de Terapia Intensiva. En: Pacin J, Maskin B, Pálizas F, San Román E, Laffaire R (eds.) *Terapia Intensiva*, 3ª ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000: 919-924.
9. Fraser AD. Clinical toxicologic implications of ethylene glycol and glycolic acid poisoning. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 232.
10. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings: mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309-334.
11. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1997; 35: 127-143.
12. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning. *New Engl J Med* 1999; 340: 879-881.
13. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208-225.
14. Lorenzo V, Torres A. Diagnóstico y tratamiento de la hiperoxaluria primaria. *Nefrología* 1996; XVI(2): 119-127.
15. Moreau CL, Kerns W 2nd, Tomaszewski CA, McMartin KE, Rose SR, Ford MD, Brent J. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. *META Study Group. J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 659-666.
16. Mycyk M, Leikin JB. Antidote review: fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther* 2003; 10: 68-70.
17. 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.
18. Peces R, González E, Olivás E, Fernández R, Costero O, Montero A. Eficacia de la hemodiálisis precoz con membranas de alto flujo en el tratamiento de las intoxicaciones graves por alcoholes. *Nefrología* 2008; 4: 413-418.
19. Poldelski V, Johnson A, Wright S, Rosa VD, Zager RA. Ethylene glycol-mediated tubular injury: identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 339-348.
20. Sivilotti ML, Winchester JF. Methanol and ethylene glycol intoxication. Version 15.3. UpToDate Inc., Wellesley, USA, 2008.

21. Seyffart G. Methyl alcohol. En: Seyffart G (ed.). *Poison index: the treatment of acute intoxication*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 1997: 457-464.
 22. Zhou L, Zabad R, Lewis RA. Ethylene glycol intoxication: Electrophysiological studies suggest a polyradiculopathy. *Neurology* 2002; 59: 1809.
 23. Jacobsen D, Hovda KE. Methanol, ethylene glycol, and other toxic alcohols. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, Haddad and Winchester's *Clinical management of poisoning and drug overdosis*. Philadelphia: Saunders; 2007.
 24. Factor SA, Lava NS. Ethylene glycol intoxication: a new stage in the clinical syndrome. *NY State J Med* 1987; 87: 179-180.
-