

Intoxicación por Etilenglicol e injuria renal aguda

Dres. Ana Guerisoli, Xosé González

Centro de Nefrología,

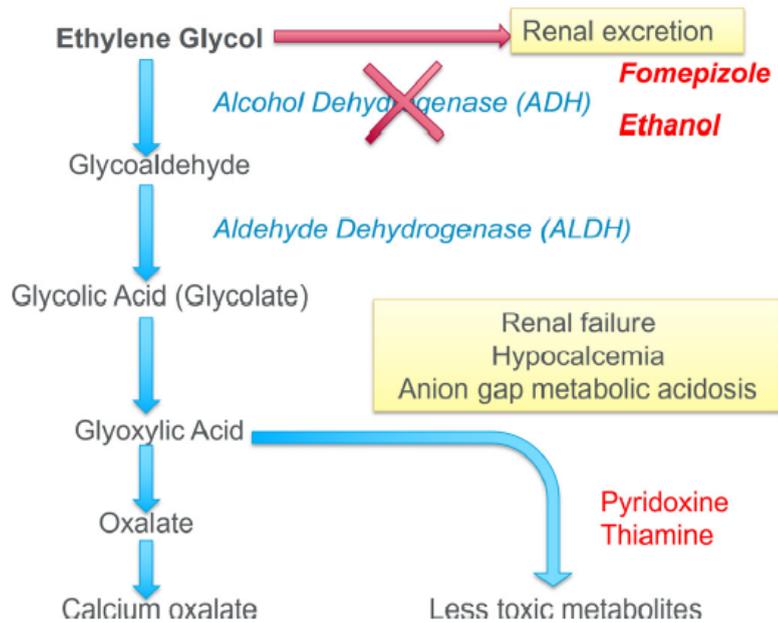
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

El etilenglicol (1,2-etanediol, etano-1,2-diol) es un alcohol con dos grupos hidroxilo, su masa molar es de 62.7 g/mol. En su forma pura, es un líquido sispuroso, incoloro, inodoro, con sabor dulce. Presente en líquidos refrigerantes, su ingestión puede ser accidental o deliberadamente en un intento de suicidio o como sustituto para beber alcohol (etanol). La mayoría de los envenenamientos con etilenglicol ocurren debido a la ingestión de anticongelante. En EE.UU hay un promedio de 3000-4000 casos de envenenamiento por año donde los niños son los más frecuentemente afectados.

El etilenglicol es absorbido rápida y completamente después de su ingesta por el aparato gastrointestinal y alcanza concentraciones pico entre 30 y 60 minutos con concentraciones máximas que se alcanzan de una a cuatro horas. El contacto con piel o su inhalación no producen efectos tóxicos. La vida media es de 2.5-4.5 horas, puede prolongarse hasta 17 horas en presencia de concentraciones terapéuticas de etanol (100-200 mg/dL). Tiene baja afinidad por proteínas plasmáticas debido a su hidrosolubilidad, lo que favorece una tasa alta de distribución tisular y su volumen de distribución es similar al agua corporal total.

Su metabolismo es principalmente hepático (80%) con vida media corta de tres a ocho horas. Es filtrado por el glomérulo renal y reabsorbido pasivamente; cerca de 20% es filtrado por los riñones, pero la tasa de excreción a través de esta vía es lenta, con vida media de 18-20 horas. La dosis tóxica letal es citada comúnmente como de 100 mL o de 1-1.5 mL/kg, pero también tiene una variabilidad interindividual considerable.

Metabolismo del Etilenglicol y metabolitos tóxicos (Figura 1)



Los ácidos glicólico, glioxílico y oxálico se disocian principalmente bajo condiciones fisiológicas, liberando iones hidrógeno de su ácido carboxílico. Los modelos animales y autopsias de humanos han revelado formación extensa de cristales visibles por microscopia de luz en varios tejidos, que incluyen túbulos renales, cerebro, meninges, vasos sanguíneos, hígado, bazo, pericardio y el sistema de conducción cardiaca. Estos cristales se han identificado como de oxalato de calcio. El oxalato de calcio no puede ser metabolizado y es un producto final del metabolismo del etilenglicol.

El mecanismo por el cual la intoxicación por etilenglicol causa insuficiencia renal se debe al extenso depósito de oxalato de calcio a nivel tubular, causando obstrucción de la luz o efecto tóxico directo en las células tubulares. Se observa además lesión tubular aguda por otros mecanismos, incluyendo depleción de ATP y toxicidad directa causado por el glicolaldehído y el glioxilato. Este último inhibe el transporte mitocondrial de electrones y bloque el ciclo de Krebs causando muerte celular.

En casi el 50 % de los pacientes que fallecen por esta causa se encuentran depósitos de oxalato de calcio a nivel renal y otros tejidos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones son variables y dependen del tiempo transcurrido luego de la ingestión de etilenglicol, estos pueden ser mínimos o incluso los que consultan tardíamente con disfunción mutiorgánica.

Los primeros síntomas luego de la ingesta son similares a los encontrados en una persona ebria (sin aliento alcohólico), con somolencia, alteraciones visuales como escotomas y ceguera. La toxicidad en el SNC es la primera manifestación, el inicio del tratamiento en esta etapa (primeras 12 horas) es efectivo y evita las complicaciones mayores. Las manifestaciones neurológicas pueden ser nistagmo, ataxia, parálisis, oftalmoplejías y mioclonias o convulsiones. En etapas tempranas se puede observar dolor abdominal por irritación gástrica y acidosis metabólica severa con polipnea compensatoria.

En una segunda etapa (12 a 24 horas) hay alteraciones a nivel cardíaco y respiratorio, con insuficiencia ventilo-respiratoria, bradicardia, taquicardia e incluso shock con una alta mortalidad en esta etapa.

Luego de las 24 horas de la ingesta frecuentemente se observa insuficiencia renal, puede ser con diuresis conservada e incluso anuria. Hasta en el 50 % de los pacientes se puede observar cristales de oxalato de calcio en el examen de orina. Hay relación entre la cantidad de oxalato depositada a nivel renal con la severidad de la insuficiencia renal. Los cristales de oxalato de calcio también son depositados en otros tejidos y presumiblemente son la causa de la toxicidad cerebral y de otros órganos.

Diagnóstico

Se puede identificar, frente a la sospecha de intoxicación etilenglicol en plasma, no se correlaciona de manera directa los niveles en sangre con la severidad de la intoxicación, ya que rápidamente se metaboliza y el período que se puede detectar el componente es muy estrecho.

Inmediatamente posterior a la ingesta (30-60 minutos) se observa aumento de la osmolaridad plasmática, se debe calcular el gap osmolar (osmolaridad medida – calculada), si esta diferencia es igual o mayor a 10 mOsm/Kg se explica por la existencia de un soluto no medible, en este caso el etilenglicol. A medida que es metabolizado la contribución a la osmolaridad plasmática disminuye y puede no encontrarse esta diferencia o gap osmolar.

En estos casos de intoxicación, hay correlación entre el glicolato plasmático (el principal anión ácido), es frecuente la acidosis metabólica severa con pH arterial $< 7,3$ y en casos severos < 7 con anión gap aumentado. Se describe en los casos más severos la presencia de concentraciones elevadas de lactato, debida al metabolismo anaerobio y al metabolismo del etilenglicol. Se han reportado casos en los que predomina la acidosis láctica con niveles de 20 a 30 mmol/L. Los niveles de lactato no se correlacionan con la severidad ya que pueden ser elevados incluso en situaciones clínicas de "poca gravedad". Estos niveles de lactato, muchas veces desproporcionados, se debe al mecanismo e laboratorio que se utiliza para su detección. Generalmente en los equipoa utilizados para medir gases en sangre, el ácido glicólico es detectado como lactato. El diagnóstico erróneo de la acidosis glicólica como acidosis láctica cuando se trata a un paciente con intoxicación por etilenglicol puede retrasar el diagnóstico.

Otras alteraciones de laboratorio pueden ser la hipocalcemia, aumento de amilasa, además de aumento de creatinina y urea.

Tratamiento

La clave del tratamiento es la administración de antídotos farmacológicos específicos para retardar la aparición de metabolitos tóxicos y permitir la eliminación del compuesto original y de los productos tóxicos.

Se basa en 3 pilares: dar apoyo general de los distintos órganos y sistemas, aporte de suero bicarbonatado para el tratamiento de la acidosis, tratamiento específico para la inhibición de la alcohol deshidrogenasa (ADH) con etanol (o fomepizol), y hemodiálisis en casos más graves (HD).

Etanol: La inhibición de la ADH bloquea la bioactivación del alcohol original a sus metabolitos ácidos tóxicos. El tratamiento temprano es crucial ya que la inhibición de la ADH no previene la toxicidad si ya se ha producido un metabolismo completo a especies ácidas.

Las indicaciones para iniciar tratamiento con etanol o fomepizol son las siguientes:

- a) concentraciones séricas de Etilenglicol mayores de 20 mg/dL.
- b) historia documentada de ingestión reciente de cantidades tóxicas de Etilenglicol en conjunto con gap osmolar mayor de 10 mOsm/kg.
- c) sospecha clínica de Etilenglicol, junto con al menos dos de los siguientes:

- 1) pH arterial menor de 7.3
- 2) bicarbonato sérico o CO₂ menor de 20 mmol/L;
- 3) gap osmolar mayor de 10 mOsm/kg;
- 4) cristaluria de oxalato de calcio.

La administración de etanol intravenoso se realiza en SG 5% 950 ml + 50 ml OH rectificado con el objetivo de lograr un nivel sérico de 100-150 mg/dl es generalmente suficiente para la inhibición competitiva del metabolismo del etilenglicol, incluso inhibiéndola completamente. La dosis debe titularse por mediciones de etanol sérico cada una a dos horas; una vez que se ha alcanzado la dosis para el mantenimiento, Si no está disponible o no es posible la administración de etanol se puede utilizar se describe la administración de whisky u otro licor con graduación alcohólica elevada.

El fomepizol (4 metil-pirazole), es un inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa, que previene la formación de metabolitos del etilenglicol. Es más efectivo cuando se administra de manera temprana, antes de que se formen cantidades significativas de los metabolitos tóxicos. La dosis recomendada es, inicialmente si el paciente no está en hemodiálisis de 15 mg/kg en 30 minutos, seguido de 10 mg/kg en 30 minutos cada 12 horas por 4 dosis y posteriormente 15 mg/kg en 30 minutos cada 12 horas.

El tratamiento con etanol o fomepizol se debe continuar hasta que las concentraciones de etilenglicol sean indetectables o alternativamente hasta que las concentraciones sean menores de 20 mg/dL y el pH del paciente sea normal.

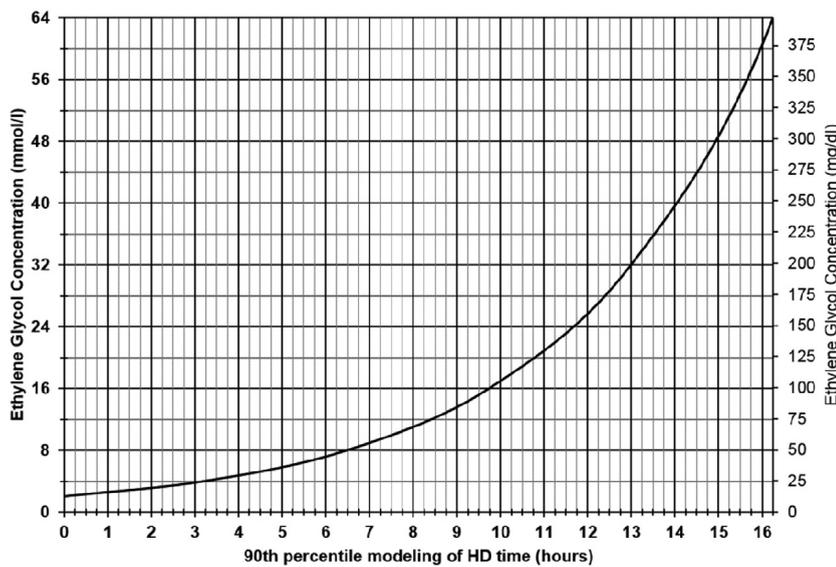
Tratamiento dialítico

Es el mejor método para eliminar rápidamente tanto los metabolitos ácidos tóxicos como los alcoholes originales, y desempeña un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con intoxicación grave. La terapia con inhibidores no detiene completamente la generación de productos tóxicos del etilenglicol, pero disminuye sustancialmente su producción.

Las indicaciones de hemodiálisis son: a) deterioro del estado clínico a pesar de terapia de apoyo; b) lesión renal aguda con creatinina sérica elevada; c) acidosis metabólica que no responden al tratamiento estándar. El inicio de diálisis se realiza incluso en los pacientes sin insuficiencia renal, como se mencionó anteriormente con el objetivo de eliminar el tóxico y sobre todo sus metabolitos.

No hay evidencia sobre la superioridad de las técnicas convectivas o híbridas HF o HDF) sobre la HD convencional. El tratamiento debe iniciarse de manera precoz y realizarse con un dializador o membrana de alto flujo y mayor superficie de intercambio, con flujo de bomba 300 ml/min y con baño de bicarbonato. La eliminación del tóxico depende del tiempo de tratamiento o duración de la diálisis. El tiempo de diálisis necesario ha sido objeto de estudio por múltiples equipos médicos. Hay varios modelos propuestos para calcular el tiempo de diálisis según los niveles de etilenglicol (Figura 2).

Para evaluar la efectividad del tratamiento se debe monitorizar de manera seriada los niveles de bicarbonato, lactato, iones y etanol. Los pacientes que además se les adminis



tra etanol o fomepizol se debe

aumentar la velocidad de infusión, incluso duplicar para mantener los niveles objetivos en plasma ya que son eliminados en el tratamiento extracorpóreo.

Figura 2.: Nomograma para la predicción del tiempo de hemodiálisis (HD) de alta eficiencia para la intoxicación por etilenglicol con sangre de diálisis flujo de > 300 ml / min, área de superficie de la membrana de > 2,0 m² y flujo de dializado de 500-800 ml / min (4).

La intoxicación por etilenglicol es una urgencia médica, el retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el inicio del tratamiento es de mal pronóstico. El inicio de la administración de etanol intravenoso o enteral cuando no se disponga del tratamiento parenteral. Debe asociarse con hemodiálisis para la remoción de los metabolitos tóxicos en los casos más severos o cuando el diagnóstico es tardío.

Referencias bibliográficas.

1. Cacelín-Garza JR, Cacelín-Miranda RS. Intoxicación por etilenglicol. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2017 Abr [citado 2021 Oct 16] ; 33(2): 259-284. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200259&lng=es.
2. Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. Am J Med Sci 2010;339:276-281.
3. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:537.
4. Iliuta IA, Lachance P, Ghannoum M, Bégin Y, Mac-Way F, Desmeules S, De Serres SA, Julien AS, Douville P, Agharazii M. Prediction and validation of the duration of hemodialysis sessions for the treatment of acute ethylene glycol poisoning. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):453-460. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.018. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412021.