

INTOXICACIÓN POR METANOL

PROTOCOL
INTERSECTION DOCUMENT

2023

MSF EMACC-WG



VALIDATION PLATFORM AND DATE	Med, 20.01.2020
PUBLICATION STATUS	Internal
VERSIONS	2nd edition
LANGUAGES	EN, FR, SP , AR
FEEDBACK CONTACT	EMACC-Emergency Medicine Anaesthesia Critical Care Working Group amin.lamrous@barcelona.msf.org
IF ELECTRONIC FILE	Click here

1. ANTECEDENTES

El metanol es un alcohol orgánico común constituyente de muchos usos comerciales: como disolvente en tintas y tintes, en la síntesis química y como combustible para el transporte. La toxicidad del metanol es un problema común en muchas partes del mundo, especialmente entre los miembros de las clases socioeconómicas más bajas, y puede causar brotes de intoxicación masiva. Los brotes suelen producirse cuando se añade metanol (que puede adquirirse a bajo precio) a las bebidas alcohólicas, para diluirlas. El pico principal de víctimas suele aparecer a lo largo de unos días, con una "cola" de pacientes que pueden seguir intoxicándose durante semanas o incluso meses. Como los pacientes con intoxicación por metanol suelen necesitar cuidados médicos intensivos, los brotes pueden desbordar rápidamente las instalaciones médicas y los ministerios de sanidad. El personal a menudo no tiene la capacidad de diagnosticar y tratar adecuadamente. Los brotes se producen con frecuencia en todo el mundo y cada año mueren cientos, posiblemente miles, de intoxicación por metanol. En 2016 se registraron más de 50 incidentes en todo el mundo.

El metanol no es tóxico en sí mismo, sino que se metaboliza en el complejo ácido fórmico/formato, altamente tóxico (véase la figura 01), que puede causar acidosis metabólica, secuelas neurológicas (incluida la ceguera) e incluso la muerte. El ácido fórmico es el principal metabolito tóxico responsable de las alteraciones metabólicas, los trastornos oculares y los daños cerebrales observados en la intoxicación por metanol. La toxicidad del ácido fórmico/formato aumenta con el incremento de la acidosis. La intoxicación puede producirse tras la ingestión oral, la inhalación o incluso la absorción dérmica. Se ha informado de que tan sólo 30 mL de metanol puro causan muertes, y 10mL causan ceguera. El tratamiento se centra en bloquear la enzima (ADH) con etanol o fomepizol, amortiguar la acidosis metabólica con bicarbonato y, cuando esté disponible, utilizar la terapia de sustitución renal para eliminar el metanol, el formiato y corregir la acidosis metabólica. También debe administrarse ácido fólico (o folínico) para mejorar el metabolismo endógeno del formiato.

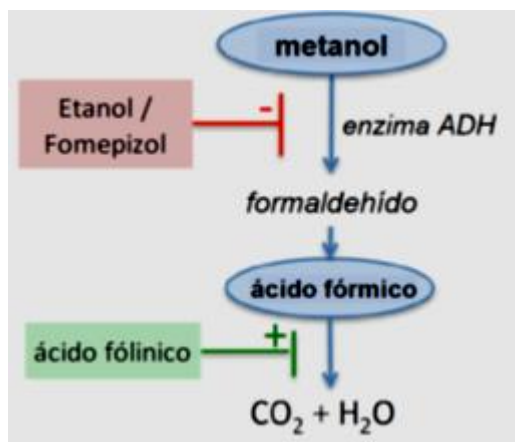


Figura 01 - Metabolismo del metanol

2. DIAGNÓSTICO

2.1 HISTORIA

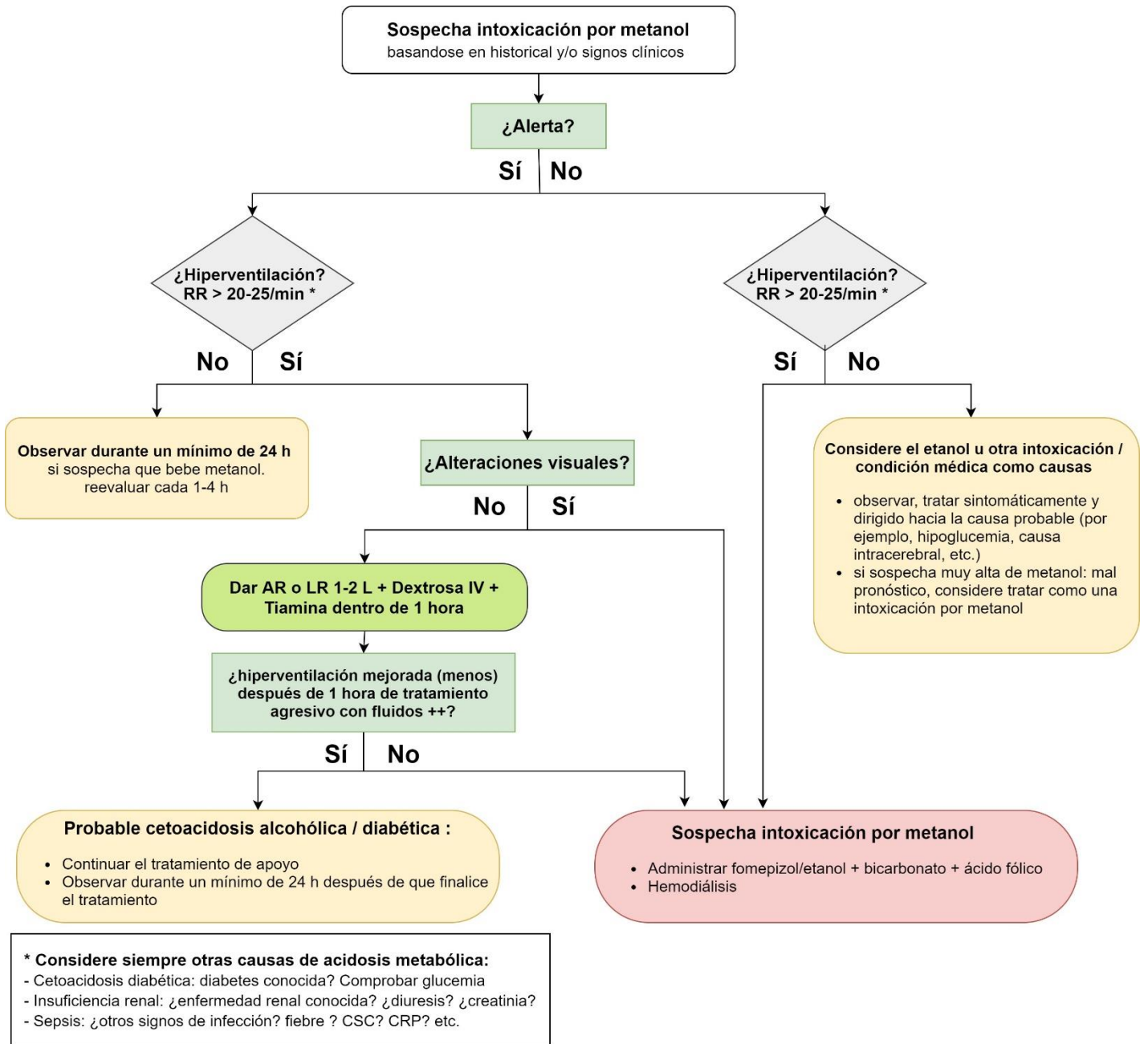
Es muy importante un historial detallado: "¿Puede ser metanol?": Ingesta de alcohol de contrabando, antecedentes de otros casos en el entorno/alrededores con intoxicación por metanol confirmada o sospechosa (enfermos graves, víctimas mortales, ceguera, etc.), intoxicación masiva.

2.2 SÍNTOMAS

Los síntomas aparecen después de >12-24 horas o más (dependiendo del etanol concomitante). Si es más corto: es poco probable que sea metanol¹.

- Signos de intoxicación: Los pacientes suelen quejarse de una "resaca" severa/inusual con somnolencia, problemas de concentración y mareos. El metanol por sí mismo no provoca síntomas de embriaguez (a diferencia del etilenglicol), pero una posible mezcla con etanol puede producir somnolencia, mareos (pero entonces no aparecerían otros signos de toxicidad).
- Signos respiratorios: La hiperventilación (RR > 20-25) se desarrolla gradualmente a medida que se produce la acidosis metabólica, pero puede desaparecer en las últimas etapas debido a que el paciente se descompensa (característica de mal pronóstico).
- Signos gastrointestinales: náuseas/vómitos, dolor epigástrico.
- Alteraciones visuales: desde visión borrosa, disminución de la agudeza visual hasta pérdida de visión.
- Signos neurológicos: Reducción gradual del nivel de conciencia que eventualmente progresa hacia el coma.
- Los pacientes suelen quejarse de una "resaca" severa/inusual con somnolencia, problemas de concentración, náuseas/vómitos, dolor epigástrico o torácico y mareos.

¹ La ingestión concomitante de etanol puede retrasar la aparición de las manifestaciones de la ingestión de metanol. La alcohol deshidrogenasa metaboliza más rápidamente el etanol, retrasando la producción de los metabolitos tóxicos del metanol.



AR: Acetato de Ringer; LR : Lactato de Ringer

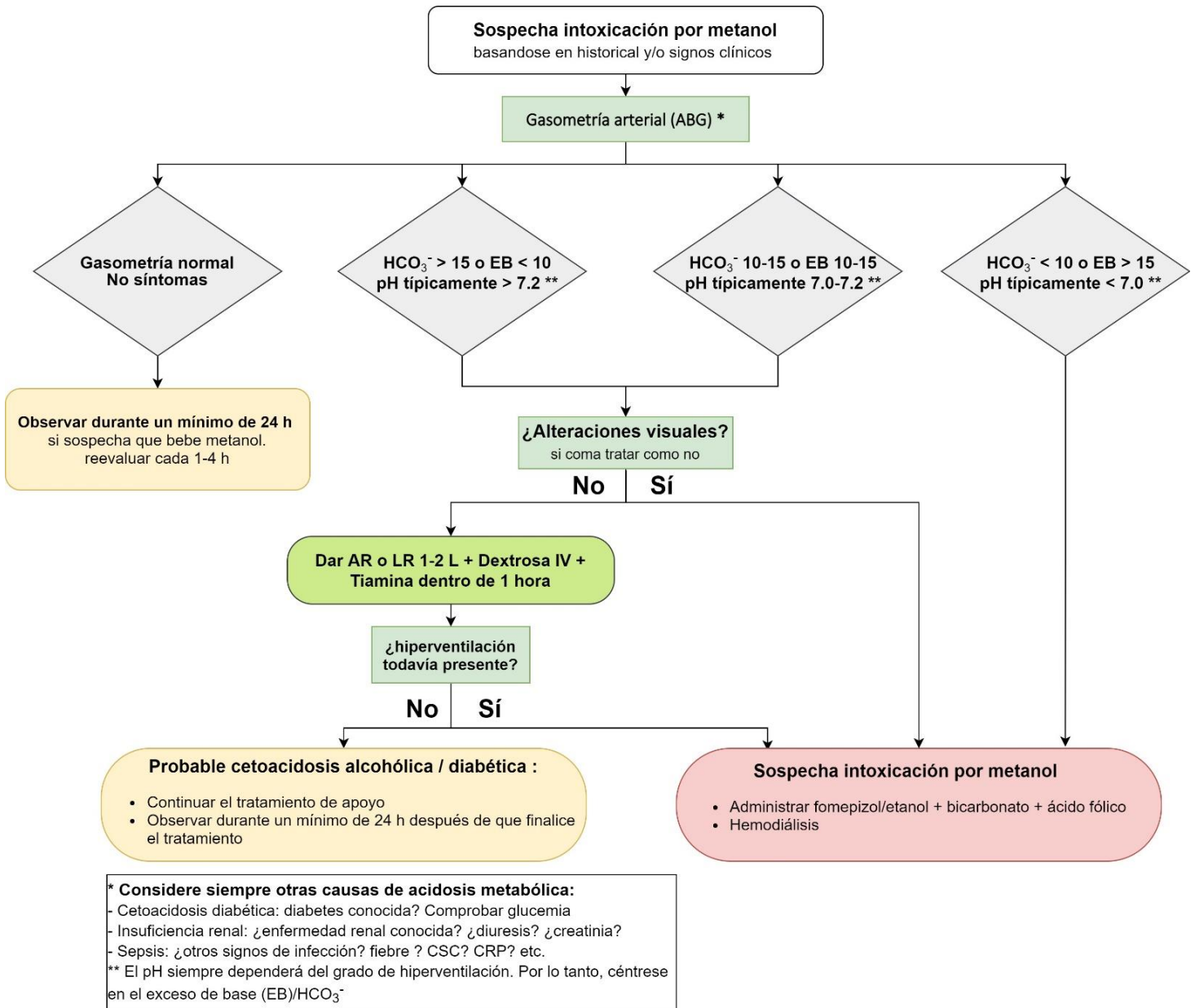
Figura 02 - Algoritmo de diagnóstico de la intoxicación por metanol sin ABG

2.3 HALLAZGOS

- Gasometría arterial: Acidosis metabólica² [a menos que haya ingesta concomitante de etanol o ingesta reciente (<6-12 horas)] con aumento de la brecha aniónica no explicable por el lactato. Aumento de la brecha osmolar³ (ABG **no se puede utilizar la osmolalidad de la ABG** siempre que haya más metanol no metabolizado en la sangre (si no, puede ser normal).
- El análisis de formiato (si está disponible) es muy sensible y específico: el aumento de formiato en suero puede detectarse varias horas antes de que comiencen los síntomas.

² Si no se produce formiato a causa de la intoxicación por metanol, no se producen síntomas, es decir, Cualquier paciente con acidosis metabólica debido a una intoxicación por metanol debe tener formiato rastreado.

³ La osmolalidad debe ser analizada por un método de depresión del punto de congelación, y no por el método de presión de vapor como se utiliza en las ABG, ya que este último no detectará los alcoholes volátiles y, por tanto, puede dar un resultado falso negativo.



AR: Acetato de Ringer; LR : Lactato de Ringer ; EB : exceso de base

Figure 03 – Algoritmo de diagnóstico de la intoxicación por metanol con ABG

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las condiciones a considerar en el diagnóstico diferencial de la intoxicación por metanol incluyen muchas causas de acidosis metabólica, especialmente la intoxicación por etilenglicol que comparte el mismo enfoque de tratamiento. Otras causas comunes de acidosis metabólica:

- Sepsis: (buscar otros signos de infección. ¿CSC? ¿CRP? ¿Fiebre?)
- Insuficiencia renal: ¿Insuficiencia renal conocida? ¿Creatinina? ¿Diuresis?
- Cetoacidosis diabética (o acidosis láctica asociada a la metformina): ¿Diabetes conocida? ¿Glucemia? ¿Glucosa en orina? ¿Consumidor de metformina?
- Cetoacidosis alcohólica: Esta es la más difícil de separar, pero 1-2L de fluidos intravenosos (Lactato de Ringer o Acetato de Ringer) 4+ tiamina (por ejemplo 100 mg) + glucosa (por ejemplo 1000 ml 5 mg/dl - 5 % o 10 mg/dl - 10 %) en 30-60 minutos (y si es necesario insulina) mejorará o corregirá la acidosis si es por esta causa, mientras que si es un alcohol tóxico la acidosis sólo empeora. **No dar primero bicarbonato** si se hace este reto, ya que disimulará la acidosis.

⁴ Idealmente, prefiera el acetato de Ringer si está disponible, pero evite el NaCl, ya que puede producir una acidosis metabólica hiperclorémica temporal.

4. PROGNOSIS

El coma al ingreso, la acidosis metabólica grave ($\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/l}$ ($< 10 \text{ mEq}$), $\text{BD} > 15 \text{ mmol/l}$, pH típicamente $< 7,0$) y la falta de hiperventilación a pesar de esta acidosis grave son las características de mal pronóstico más destacadas al ingreso. El S- metanol no es pronóstico.

5. TRATAMIENTO

Si hay pacientes con una fuerte sospecha de intoxicación por metanol, llame al hospital de referencia local para pedir consejo y discutir las posibilidades de intervención.

Una de las razones más importantes es la posibilidad de identificar el alcohol tóxico en el ambiente, iniciar un tratamiento temprano y poder advertir al público sobre el posible peligro: **Donde hay uno suele haber muchos.**

5.1 BICARBONATO DE SODIO

La acidosis metabólica durante la intoxicación por metanol hace que el ácido fórmico/formato sea más tóxico y disminuye la eliminación renal. Por lo tanto, debe tratarse agresivamente mediante la infusión de bicarbonato de sodio; tan pronto como sea posible en dosis suficientes (500-800 mmol; a menudo mucho más, con el fin de revertir potencialmente los déficits visuales, corregir la acidosis y aumentar la eliminación renal de formiato).

• Indicaciones

- Considerar la posibilidad de un tratamiento inmediato con bicarbonato en todos los pacientes con signos de acidosis metabólica grave ($\text{HCO}_3^- < 10$, $\text{EB} > 15$, pH típicamente $< 7,0$).
- Considerar el tratamiento con bicarbonato, tras una prueba inicial de líquidos/tiamina/glucosa para apoyar el diagnóstico, en todos los pacientes con signos de acidosis metabólica leve o moderada ($\text{HCO}_3^- > 10$, $\text{EB} < 15$, pH típicamente $> 7,0-7,2$).

• Dosificación

- El bicarbonato de sodio puede estar disponible en diferentes concentraciones ⁵
 - > 8.4% (1 mmol/ml) generalmente ampollas de 10mL **STD DINJSODB8A1** o 20 ml **STD DINJSODB8A2**.
 - > 4.2% (0.5 mmol/ml) ampolla de 20 ml o frascos de 250 ml.
 - > 1.4 % en 500 ml de solución.
- Pueden ser necesarias grandes dosis durante las primeras horas
- Se trata de corregir por completo el déficit de base calculado con la siguiente fórmula:

$$(0.3 \times \text{peso} \times \text{exceso de base (EB)}) = \text{mmol de tampón (bicarbonato)}$$

- Si el déficit de base > 20 - dar un mínimo de 500 mmol durante 0,5-1 hora
- Si no se dispone de análisis de gases en sangre - Administrar una infusión de 150-250 mmol o más durante 1-2 horas hasta que se corrija la hiperventilación ($\text{RR} < 20/\text{min}$), repetir si es necesario.
- Si sólo se dispone de tratamiento oral: Comprimidos de 500 mg de bicarbonato (= 6 mmol), 6-10 comprimidos cada hora hasta que se corrija la hiperventilación ($\text{RR} < 20/\text{min}$).

5.2 ANTÍDOTOS

Los inhibidores de la alcohol deshidrogenasa son el fomepizol (4-metilpirazol) y el etanol. La administración del antídoto está condicionada principalmente por su disponibilidad y el pronóstico de la intoxicación.

5.2.1. FOMEPIZOL

El fomepizol actúa de forma similar al etanol. Es un inhibidor competitivo más fuerte de la ADH y, además, no causa hipoglucemia, sedación/inebriedad. El fomepizol es más fácil de administrar que el etanol (dosis basada únicamente en el peso del paciente). No requiere la monitorización de las concentraciones séricas y el paciente no se emborracha. En casos seleccionados, el fomepizol puede posponer la necesidad de diálisis o incluso hacerla innecesaria (pero esto requiere un tratamiento prolongado).

• Indicaciones

El fomepizol debe considerarse como antídoto de primera línea cuando esté disponible, en caso de intoxicación probada o sospechada con criterios de administración de antídotos.

• Dosificación

- El sulfato de Fomepizol, **STD DINJFOME1A-** está formulado como solución inyectable de 5 mg/ml en ampollas de 20 ml.
 - > puede administrarse por vía oral o intravenosa

⁵ Preferir cuando esté disponible el 4,2% en solución de 250mL (0,5 mmol/L) para evitar volúmenes extremos con bajas concentraciones y grandes consumos con altas concentraciones (ampollas).

- > Dosis de carga de 15 mg/kg en infusión IV durante 30 minutos, luego
- > 10 mg/kg IV q12hr durante 4 dosis, LUEGO
- > aumentar a 15 mg/kg q12hr después de la 5ª dosis (induciendo su propio metabolismo)
- > Dosificación durante la hemodiálisis (HD): ver tabla 01.

Dosificación de fomepizol durante la diálisis

Dosis de mantenimiento durante la HDI	10 mg/kg cada 4h
Dosis de mantenimiento durante la CRRT	10 mg/kg cada 8h

HDI: hemodiálisis intermitente; CRRT: Continuous renal replacement therapy/tratamiento renal sustitutivo continuo

Tabla 01 - Régimen de dosificación de fomepizol sugerido durante la hemodiálisis

• Duración

Duración del antídoto: Administrar el antídoto hasta 12-24 horas después de terminar la diálisis. Si no hay diálisis disponible: Dar al menos 5-7 días - suspender y evaluar después de 24 horas; reiniciar si se desarrolla una nueva acidosis.

5.2.2. ETHANOL

El etanol compite con el metanol por la ADH, impidiendo así el metabolismo del metanol en sus subproductos tóxicos. La ADH tiene una afinidad de 10 a 20 veces mayor por el etanol que por el metanol. Al inhibir la degradación del metanol, el etanol ha demostrado prevenir la acumulación de ácido fórmico. Debido a su propensión a causar efectos adversos en el paciente, así como a su metabolismo errático y específico del paciente, el etanol debe considerarse como terapia de segunda línea si no se dispone de fomepizol.

• Indicaciones

Antídoto de segunda línea cuando esté disponible, en caso de intoxicación probada o sospechada con criterios para la administración del antídoto. El etanol también puede considerarse después de 24 horas de tratamiento con fomepizol, o después de la interrupción de la hemodiálisis (6-8 horas de hemodiálisis intermitente), en el contexto de brotes y existencias limitadas de fomepizol. La hipoglucemia es una complicación conocida, pero infrecuente; vigilar estrechamente la glucemia y administrar dextrosa al 10% si es necesario.

• Dosificación

El objetivo de la terapia con etanol es alcanzar una concentración de etanol en sangre de 100 - 150 mg/dl⁶. El etanol puede administrarse por vía intravenosa, oral o por sonda nasogástrica con los mismos índices. Para la administración intravenosa debe utilizarse una solución de etanol al 10%. Cualquier solución de etanol puede administrarse por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, pero las concentraciones del 40% o superiores deben diluirse para evitar la irritación gástrica ⁷ (véanse las sugerencias de dosificación más adelante). Mantener la concentración sanguínea de etanol entre 100-150 mg/dl (si se dispone de análisis de etanol en suero) es difícil, especialmente durante la diálisis ⁸. La infradosificación es muy frecuente. El tratamiento puede ser parcialmente controlado con/apoyado por gases sanguíneos consecutivos y el cálculo del gap aniónico (el bloqueo del metabolismo del metanol reducirá la acidosis y la contribución de aniones por parte del formiato).

• Duración

Tras la dosis de carga, el tratamiento con etanol debe mantenerse hasta 12-24 horas después de la finalización de la diálisis. Si no hay diálisis disponible: Dar al menos 5-7 días - parar y evaluar después de 24 horas; reiniciar si se desarrolla una nueva acidosis (ver tabla 02).

Dosificación de Etanol (IV, PO, NGT)	5% etanol	10% etanol	20% etanol	40% etanol
Dosis de carga	15mL/kg	7.5mL/kg	4mL/kg	2mL/kg
Dosis de mantenimiento (no bebedor habitual)	2mL/kg/h	1mL/kg/h	0.5mL/kg/h	0.25mL/kg/h
Dosis de mantenimiento (bebedor habitual)	4mL/kg/h	2mL/kg/h	1mL/kg/h	0.5mL/kg/h
Dosis de mantenimiento durante la HD (no bebedor habitual)	4mL/kg/h	2mL/kg/h	1mL/kg/h	0.5mL/kg/h
Dosis de mantenimiento durante la (bebedor habitual)	6mL/kg/h	3mL/kg/h	1.5mL/kg/h	0.8mL/kg/h

HD: hemodiálisis

Tabla 02 - Régimen de dosificación de etanol sugerido

⁶ La velocidad de infusión debe aumentarse entre un 50% y un 100% si el paciente es un bebedor habitual y/o está en hemodiálisis.

⁷ Los alcoholes disponibles en el mercado deben utilizarse con precaución en contextos de MSF. Regla general: La cerveza contiene un 5%, el vino un 12-14% y los licores un 40-45% de etanol.

⁸ El tratamiento con etanol podría resultar difícil de alcanzar y mantener las concentraciones séricas de etanol deseadas, debido a sus diferencias individuales de metabolismo.

5.3 ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico o folínico es un agente coadyuvante en la intoxicación por metanol y puede ser útil para mejorar el metabolismo dependiente del folato del ácido fórmico a dióxido de carbono y agua, reduciendo así los metabolitos tóxicos del metanol.

En los pacientes con hipoglucemia relacionada con el etanol, especialmente los desnutridos o alcohólicos, puede ser útil el tratamiento previo con tiamina (vitamina B1) ⁹.

- **Indicaciones**

El ácido fólico debe administrarse durante al menos 24-48 horas para mejorar el metabolismo dependiente del folato del ácido fórmico a dióxido de carbono y agua.

- **Dosificación**

- PO: Ácido folínico (o ácido fólico, vitamina B9) - 50 mg (10 comprimidos de 5 mg) cada 6 horas durante al menos 24-48 horas.
- IV: Ácido fólico o ácido folínico 1 mg/kg (normalmente 50 mg) cada 4-6 horas, por vía intravenosa en dextrosa al 5% durante 30-60 minutos

5.4 TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

El pequeño tamaño de la molécula, el bajo volumen de distribución (VD) y la baja unión a proteínas del metanol hacen que sea fácilmente dializable. Cuando está disponible, la terapia de sustitución renal: hemodiálisis intermitente (IHD) o terapia de sustitución renal continua (CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy), es una modalidad eficaz para eliminar el metanol y los metabolitos y para corregir la acidosis metabólica. Puede utilizarse la diálisis peritoneal, pero su eficacia es menor en comparación con los métodos anteriores.

- **Indicaciones**

- Nuevos trastornos visuales (acidosis metabólica concomitante o nivel de metanol detectado)
- Acidosis metabólica grave ($\text{HCO}_3^- < 10$ o $\text{EB} > 15$, pH típicamente $< 7,0-7,1$).
- $> 30\text{mL}$ de metanol ingerido (o 1g/kg).
- Nivel de metanol en suero superior a 16 mmol/l (50 mg/dl).
- La lenta eliminación del metanol durante el tratamiento con el antídoto debe tenerse siempre en cuenta cuando se habla de la indicación.

- **Modalidades**

- **HDI**

La hemodiálisis intermitente utilizando un flujo sanguíneo alto ($300-400\text{ ml/min}$) - flujo de dializado alto ($750-1000\text{ ml/min}$) puede ser la modalidad extracorpórea de primera elección debido a su disponibilidad común, la rapidez de la eliminación de toxinas y el bajo peso molecular de los agentes comunes de intoxicación. Las sesiones de diálisis intermitente deben prolongarse más allá de las 4 horas (hasta 6-8 horas) para permitir la eliminación de todo el metanol. Idealmente, la duración de la terapia podría guiarse con el análisis de metanol o los cálculos de osmolalidad, pero en su ausencia, debería administrarse una duración de **6-8 horas**.

- **CRRT**

Aunque la CRRT proporciona un mejor aclaramiento de solutos a largo plazo (en el transcurso de varios días), es menos eficaz a corto plazo y no proporciona la rapidez de eliminación y corrección de la acidosis que ofrece la diálisis intermitente. La principal ventaja de la CRRT es su aplicabilidad en pacientes hemodinámicamente inestables (**CRRT durante 16 - 18 horas**).

- **Objetivos de la RRT**

- > normalización del estado ácido-base,
- > resolución de estados hiperosmolares,
- > disminución del nivel sanguíneo de los alcoholes tóxicos de origen (menos de 25 mg/dl)
- > si no se dispone de la tasa de alcohol tóxico, tratar durante 6-8 en IHD y 16-18 horas en CRRT

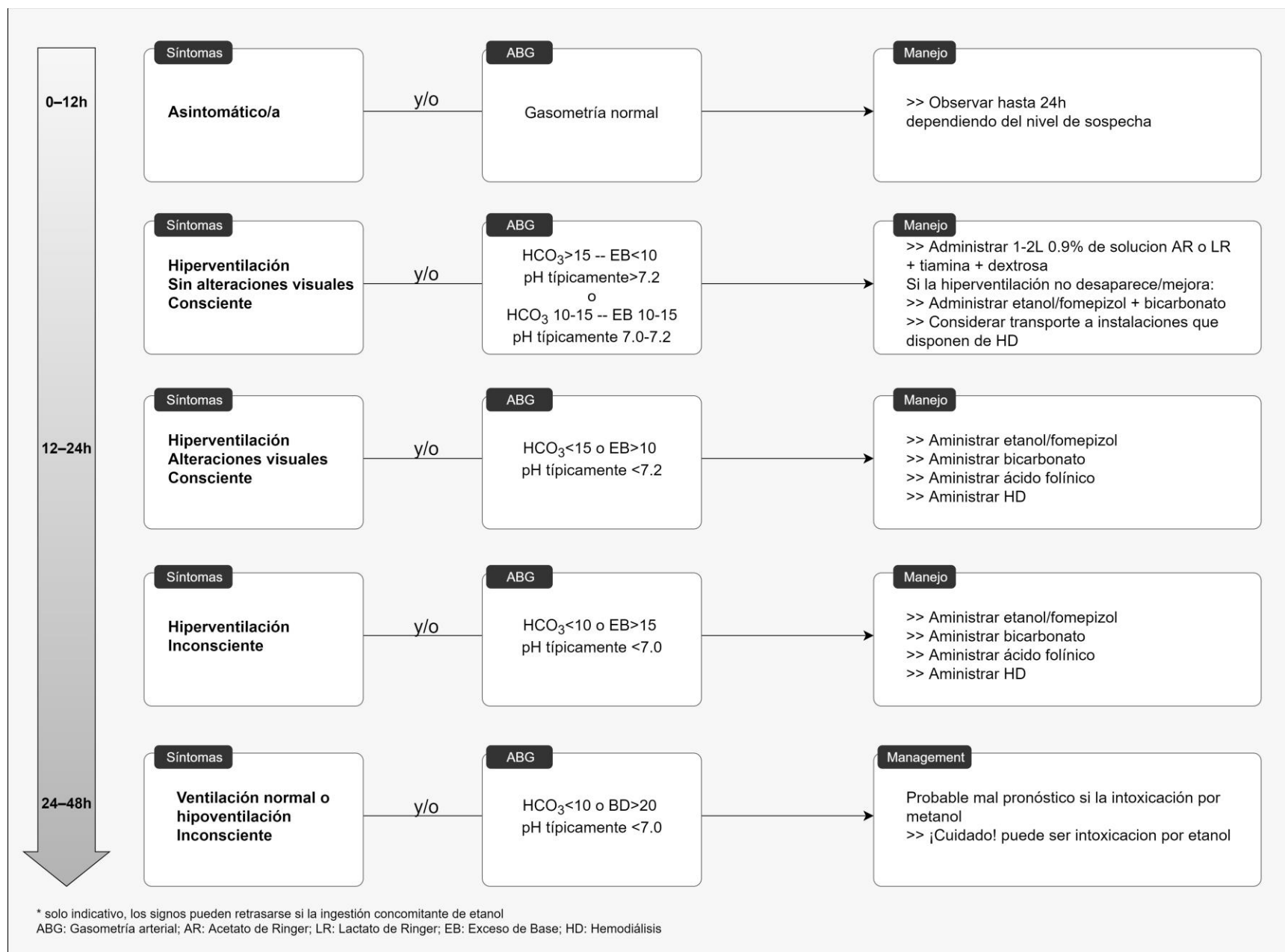
5.5 TERAPIA DE APOYO

La atención médica inmediata es clave para evitar las complicaciones secundarias a la intoxicación por metanol. La terapia de apoyo tiene como objetivo iniciar el manejo de las vías respiratorias, asegurar una circulación adecuada, corregir las alteraciones electrolíticas y proporcionar una hidratación adecuada. Todas estas acciones deben iniciarse tan pronto como sea posible, pero el antídoto/la depuración temprana es esencial, y debe preceder a todo excepto al ABC.

Si la intubación es necesaria: El paciente debe ser hiperventilado ($\text{RR} > 25/\text{min}$) hasta que se corrija la acidosis metabólica. Se recomienda el traslado a una unidad con instalaciones de diálisis y UCI.

⁹ Tiamina- 100 mg IV; luego 50-100 mg/día. Debe preceder SIEMPRE al tratamiento con glucosa para reducir el riesgo de síndrome de Wernicke.

5.6 ALGORITMO DE MANEJO



6. REFERENCIAS

- Hovda KE, McMartin K, Jacobsen D. Methanol and Formaldehyde. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 2017:1769-86.
- McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *British journal of clinical pharmacology*. 2016 Mar 1;81(3):505-15.
- Mégarbane B. Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: focus on fomepizole. *Open Access emergency medicine: OAEM*. 2010;2:67.
- Campion EW. Toxic Alcohols. *N Engl J Med*. 2018;378:270-80.
- Brent, J. (2009). Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *New England Journal of Medicine*, 360(21), 2216-2223.
- Hantson P, Wittebole X, Haufroid V. Ethanol therapy for methanol poisoning: duration and problems. *European Journal of Emergency Medicine*. 2002 Sep 1;9(3):278-9.
- Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clinical toxicology*. 2007 Jan 1;45(2):152-7.
- Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, Purssell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, Kennedy JR, Daws DE, Brignall JL. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Annals of emergency medicine*. 2009 Apr 1;53(4):439-50.
- Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS, Ghannoum M. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Critical care medicine*. 2015 Feb 1;43(2):461-72.
- Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pizar M, Rulisek J, Leps J, Zidek P, Kucera C, Bocek R. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2017 Feb 7;55(2):123-32.
- Zakharov S, Rulisek J, Nurieva O, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Pelclova D, Hovda KE. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. *Annals of intensive care*. 2017 Dec;7(1):77.
- Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, Kurcova I, Salek T, Latta J, Turek R, Bocek R, Kucera, Hubacek J, Fenclova Z, Petrik V, Hovda KE. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int*. 2014; 86(1): 199-207.
- MSF HK. About The Methanol Poisoning initiative (MPI) <https://methanolpoisoning.msf.org/en/splash-page/>