

Intoxicación por etilenglicol

Ethylene glycol poisoning

Dra. Sonia Pérez Rodríguez, Dra. Dianelys Díaz Rodríguez, Lic. Maura Tamayo Rodríguez, Lic. Ivonne Rivero Vázquez

Centro Nacional de Toxicología. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Se presentan tres casos de intoxicación aguda por ingestión de etilenglicol, con espectro clínico que varía entre ligero y grave, los cuales fueron notificados al Centro Nacional de Toxicología entre noviembre de 2010 y marzo de 2011. Esta sustancia de amplio uso industrial es causa relativamente frecuente de intoxicación y puede provocar un cuadro clínico similar al ocasionado por metanol. Se señalan las características toxicocinéticas y toxicodinámicas del producto. Se concluye que la toxicidad del etilenglicol depende de la dosis ingerida, del estado de salud previo del paciente y de la rapidez y calidad de la actuación médica.

Palabras clave: etilenglicol, intoxicación aguda.

ABSTRACT

Three cases of acute intoxication with ethylene glycol are reported. Their clinical spectrum varies between mild and severe. They were notified to the Centro Nacional de Toxicología (National Center of Toxicology), on November 2010 and March 2011. This substance of wide industrial use is a relatively frequent cause of poisoning and can provoke a clinical picture very similar to that of methanol. The toxicokinetic and toxicodynamic characteristics of this agent are pointed out. It was concluded that, the

toxicity of ethylene glycol depends upon the ingested dose, the previous health conditions of the patient and the rapidity and quality of the medical assistance.

Key words: ethylene glycol, acute poisoning.

INTRODUCCIÓN

El etilenglicol (1,2 etanediol) con una estructura química $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$ y un peso molecular de 62,7 g/mol, es un alcohol de estructura similar al alcohol etílico, pero con la adición de un grupo hidroxilo en cada carbono. Es un líquido incoloro, inodoro y no volátil, de amplio uso industrial, como intermedio de síntesis, componente de solventes, soluciones descongelantes, limpiadores y como agente anticongelante en los automóviles.¹

La intoxicación y envenenamiento por etilenglicol no constituye un evento raro; el Centro de Control de Envenenamientos de los Estados Unidos, informó en 1998 una incidencia de 6 000 casos, de los cuales 22 fueron fatales.^{2,3}

La dosis tóxica en adultos es de 1 a 1,5 mL/kg (0,7 mL/kg en niños) y la dosis letal en adultos de 100 mL (1,5 mL/kg en niños).²⁻⁴ Concentraciones plasmáticas mayores de 0,2 g/L son tóxicas, y superiores a 2 g/L resultan potencialmente mortales y pueden determinarse en sangre de forma cuantitativa mediante técnicas de cromatografía de gases.⁵ Tiene una rápida absorción oral (menos de 30 min) con tasas de absorción más bajas por piel y pulmón; posee baja afinidad por las proteínas plasmáticas debido a su hidrosolubilidad, lo que favorece una alta tasa de distribución hística; su volumen de distribución es bajo (0,5 a 0,8 L/kg). El 80 % del etilenglicol absorbido se metaboliza en el hígado y el resto se excreta inalterado por vía renal, con una vida media de eliminación de 3 h, la cual se prolonga a 17, al inhibir la deshidrogenada alcohólica (ADH). El etilenglicol en sí mismo no es tóxico, pero sí lo son sus metabolitos. Del 0,5 al 10 % de la dosis de etilenglicol se elimina a nivel renal como oxalato de calcio.^{6,7}

La ADH es la enzima fundamental en el metabolismo y determinante de toxicidad en la intoxicación por etilenglicol. Los productos metabólicos del etilenglicol son: glicolaldehído, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido oxálico y oxalato de calcio. La conversión de ácido glicólico a glioxílico constituye el paso limitante en el proceso. El ácido glicólico que se acumula es inductor de acidosis metabólica por la elevada relación NADH/NAD que induce. El glicolaldehído, el glioxilato y su metabolito, el ácido oxálico, son los más tóxicos. Los órganos blanco en la intoxicación por etilenglicol son: sistema nervioso central y periférico, riñones, pulmón, corazón, hígado, músculos y retina.⁸⁻¹⁰

El objetivo de este trabajo es presentar y comparar el comportamiento clínico y la evolución de 3 pacientes intoxicados por ingestión de etilenglicol informados al Centro Nacional de Toxicología.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Paciente No. 1

Paciente del sexo masculino de 43 años de edad con historia de ser saludable, hasta que accidentalmente ingirió un trago de líquido de freno. Se provoca un vómito en la casa y unos amigos médicos le sugieren que tome un trago de ron. Acude de emergencia al hospital de base donde se corrobora un examen físico negativo, gasometría normal y cristales de oxalato de calcio en orina: negativo. Se mantuvo en observación por 24 h, siempre asintomático, y se egresa.

Paciente No. 2

Paciente del sexo masculino de 54 años de edad con antecedentes de infarto cerebral isquémico y síndrome depresivo. Ingirió con fines suicidas aproximadamente una botella (750 mL) de líquido de freno. Es atendido en el policlínico de su área 1 h después de la exposición, donde llega con astenia, sudación y vómitos, y se le realiza de emergencia lavado gástrico. Se traslada al hospital donde se detecta acidosis metabólica, hiperazoemia e hipocalcemia. Se le realiza tratamiento sintomático y de apoyo a las funciones vitales; hemodiálisis (HD) a las 20 h posingestión con regresión de los parámetros de laboratorio después de esta, y se le inicia tratamiento con etanol que se mantiene por 24 h, el cual se suspende por mejoría clínica. Se egresa a los 7 días tras evolución satisfactoria.

Paciente No. 3

Paciente del sexo masculino de 70 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, alcoholismo, que 3 días antes del ingreso tomó una bebida de procedencia dudosa, luego de lo cual comenzó con náuseas y vómitos. El día antes del ingreso «dejó de orinar». Es recibido en el hospital en anuria y acidosis metabólica, con azodados, transaminasas, amilasa y anión gap elevados; además en hipoglicemia e hipocalcemia. Prueba de metanol en sangre y tomografía axial computadorizada de cráneo negativos. Considerado grave se traslada a terapia. Se le realizan 5 hemodiálisis en días consecutivos, la última de menos tiempo por inestabilidad hemodinámica. Se sospecha intoxicación por etilenglicol y se considera improcedente el uso de etanol como antídoto, por el tiempo transcurrido entre la exposición y la asistencia médica. Biopsia renal: depósito de cristales de oxalato de calcio en los túbulos renales. Evoluciona tórpidamente y fallece 8 días después del ingreso en fallo multiorgánico.

COMENTARIOS

Las intoxicaciones agudas por etilenglicol son poco frecuentes en nuestro medio. No obstante, su importancia se debe a que tiene una elevada morbilidad y una mortalidad

de hasta un 50 %, pero las manifestaciones clínicas y la evolución de los pacientes intoxicados depende proporcionalmente de la dosis ingerida, así como del estado de salud previo y de la calidad de la actuación médica.

La tríada sugerente de intoxicación por etilenglicol es depresión del sistema nervioso central, insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica de anión gap ensanchado. La hipocalcemia se presenta en estados avanzados y es secundaria a la producción de oxalato de calcio.^{2,4}

Se describen estadios clínicos evolutivos en la intoxicación por etilenglicol que son:^{2,4,9,10}

Estadio 1: neurológico (30 min a 12 h).

Estadio 2: cardiopulmonar (12 a 36 h).

Estadio 3: renal (24 a 72 h).

La Academia Americana de Toxicología Clínica estableció criterios diagnósticos de intoxicación por etilenglicol que son:^{8,11} concentración en plasma de etilenglicol mayor que 20 mg/dL (3 mmol/L), o documentación reciente (horas) o historia de ingesta de cantidades tóxicas de etilenglicol (1-1,5 mL/kg), y gap osmolar mayor que 10 mOsm/kg y alta sospecha clínica de intoxicación por etilenglicol y al menos dos de los siguientes criterios:

1. pH arterial menor que 7,3.
2. Niveles séricos de bicarbonato menor que 20 mEq/L (20 mmol/L).
3. Gap osmolar mayor que 10 mOsm/kg.
4. Presencia de cristales de oxalato de calcio en orina.

Uno de los indicios clínicos fundamentales para el diagnóstico de intoxicación por etilenglicol es la acidosis metabólica de anión gap ensanchado. Los cristales de oxalato de calcio se acumulan en múltiples tejidos y se presenta hasta en el 50 % de los intoxicados por etilenglicol. La formación de estos se encuentra en relación con la producción de ácido oxálico y con el consumo de calcio, lo que implica una dosis tóxica elevada de etilenglicol y se manifiesta como hipocalcemia.⁸

Estas intoxicaciones requieren un tratamiento temprano en un servicio de cuidados intensivos. El tratamiento convencional que se acepta en la actualidad, consiste en: 1) medidas generales de apoyo para mantener la estabilidad hemodinámica, oxigenación y ventilación correctas, tratamiento sintomático y de soporte vital; 2) prevención de la absorción digestiva; 3) medidas para frenar el metabolismo del etilenglicol: etanol o fomepizol cuya indicación está justificada en todo paciente con posibilidad de haber ingerido más de 50 mL de etilenglicol, que presente disminución del nivel de conciencia, y/o acidosis metabólica, o niveles de etilenglicol superiores a 2 g/L. El bloqueo metabólico de la deshidrogenasa alcohólica (ADH) se consigue con valores plasmáticos de etanol entre 1 a 1,2 g/L (21,7 a 27,1 mmol/L); 4) medidas para aumentar la eliminación de etilenglicol, siendo la hemodiálisis (HD) muy eficaz, pero

debe iniciarse cuando existen criterios (valores plasmáticos mayores que 0,5 g/L, acidosis metabólica con pH arterial menor que 7,1 refractaria al tratamiento farmacológico con bicarbonato y la presencia de insuficiencia renal). La HD debe mantenerse hasta que el nivel plasmático de etilenglicol sea inferior que 0,1 g/L. También, la diuresis forzada puede ser útil por preservar la función renal al minimizar el bloqueo tubular por cristales de oxalato; 5) otras medidas incluyen dosis de tiamina y piridoxina durante al menos 48 h, ya que actúan como cofactores que favorecen la degradación de los metabolitos tóxicos (ácido glioxálico).¹²⁻¹⁴

Los pacientes que se describen en este reporte presentaron un amplio espectro clínico entre ligero y grave. Los antecedentes patológicos personales, la dosis ingerida y el tiempo de exposición entre la ingestión del tóxico y el tratamiento realizado marcaron la diferencia.

El primer paciente ingirió baja dosis de etilenglicol y presentó un cuadro ligero; sin embargo, un trago (25-30 mL) se considera potencialmente tóxico en un adulto, así como tres tragos pueden ser potencialmente letales;¹⁵ pero en este caso se realizó una descontaminación rápida y efectiva, se usó el antídoto en el hogar y la evolución fue satisfactoria. Dado que la biotransformación del etilenglicol es rápida con un tiempo de vida media corto, la administración temprana de antídoto es importante en la prevención de la bioactivación a metabolitos tóxicos.¹⁵

El segundo paciente presentó síntomas más significativos, probablemente relacionados con una mayor cantidad de tóxico ingerido, pero la recuperación fue rápida y progresiva, quizás por el inicio precoz de HD. La insuficiencia renal aguda (IRA) en la intoxicación por etilenglicol es de origen multifactorial, e influyen en el daño la toxicidad directa de los metabolitos del etilenglicol y el depósito de cristales de oxalato cálcico en el parénquima renal. La IRA aparece de 24 a 72 h después de la ingestión, pero suele ser reversible en la mayoría de las ocasiones aunque se han descrito casos de evolución muy prolongada, en relación con dosis subletal de etilenglicol.¹⁶

A pesar de que se ignora la cantidad de etilenglicol ingerido por el paciente No. 3 que evolucionó con deterioro progresivo y desenlace fatal, este ya tenía un estado de salud dañado antes del evento tóxico y además buscó asistencia médica tardíamente, unas 72 h posteriores a la exposición accidental, cuando ya eran evidentes las manifestaciones de daño renal. A veces este producto se utiliza como un adulterante de bebidas alcohólicas o es ingerido por alcohólicos en sustitución del etanol. En pacientes con ingestión no intencional que intentaron consumir una bebida alcohólica, la terapia con etanol sola puede ser suficiente¹⁵ cuando se aplica antes de la formación de los metabolitos tóxicos.

En conclusión, la ingestión accidental o intencional de etilenglicol es causa frecuente de intoxicación. La toxicidad del etilenglicol depende de múltiples factores: individuales, del tóxico y de las circunstancias. El diagnóstico se hace sobre la base de la sospecha clínica y/o el antecedente de ingesta y el cuadro de deterioro neurológico, acidosis metabólica de brecha aniónica ensanchada e insuficiencia renal. La presencia de cristales de oxalato de calcio en la orina es característica de esta intoxicación. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno incrementan de manera significativa la sobrevida.

Se recomienda reforzar la toxicovigilancia de casos intoxicados por ingestión de etilenglicol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Pérez J. Alcoholes y glicoles. [citado 9 Jun 2011]. Disponible en: <http://wzar.unizar.es/stc/toxicologianet/pages/x/x01/09.htm>
2. Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs*. 2001;61:979-88.
3. Litovitz TB, Klein-Schwartz W, Caravati EM. 1998 Annual Report of the American Association of Poison Control Centres. *Am J Emerg Med*. 1999;17:435-87.
4. Dueñas Laíta A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Barcelona: Editorial Masson; 2002. p. 252-5.
5. To-Figuerasa J, Nogué Xarab S. Acidosis metabólica de origen tóxico. *JANO* [Internet]. 2007 Jul. [citado 4 Sep 2011]. 1659: Disponible en: <http://www.doyma.es/jano>
6. Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem*. 1998;44:168-77.
7. Walter AD, Tyler CKG. Ethylene Glycol antifreeze poisoning: three case reports and a review of treatment. *Anaesthesia*. 1994;49:964-7.
8. Carrillo Esper R, Aguirre González DM, Villanueva Quintana LA, Lelo de la Rea E, García Bravo LF. Intoxicación por etilenglicol. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Médica Grupo Angeles*. 2006 Oct-Dic;4:4-10.
9. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Editorial Elsevier; 1988. p. 805-9.
10. Goldfrank LR, Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7ma ed. New York: Editorial McGraw-Hill; 2007. p. 806-10.
11. 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;37:538-42.
12. Marruecos-Sant L. Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y por etilenglicol. *Med Intensiva*. 2002;26(5):248-50.
13. Peces R, González E, Peces C, Selgas R. Tratamiento de las intoxicaciones graves por alcoholes. *Nefrología*. 2008;28(4):369-72. [citado 4 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.senefro.org>
14. Roldán J, Frauca C, Dueñas A. Intoxicación por alcoholes. *Anales Sis San Navarra Pamplona*. 2003;26(Supl.1).11-7.

15. Krenova M, Pelclova D. Does unintentional ingestion of ethylene glycol represent a serious risk? Human Exper Toxicol. 2007;26:59-67.

16. Martínez Miguel P, Rengel MA, Ortega M, Rodríguez Ferrero M, Goicoechea M, Verde E, et al. Fracaso renal agudo prolongado y polirradiculopatía severa en paciente intoxicado con etilenglicol. Nefrología. 2006;26:6-12

Recibido: 2 de julio de 2011.

Aprobado: 8 de agosto de 2011.

Dra. *Sonia Pérez Rodríguez*. Centro Nacional de Toxicología (CENATOX). Calle 114 y Avenida 31, Gaveta Postal 1404, municipio Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: soniapr@infomed.sld.cu