

Diagnóstico clínico-patológico en intoxicación con etilenglicol: Informe de un caso

Clinical-pathological diagnosis of ethylene glycol poisoning: A case report

Luis Enrique García-Ortuño* Jan Bouda* Genaro Jardón Herrera* Elizabeth Morales Salinas*

Abstract

The objective of this study was to present the most important clinical-pathological findings of ethylene glycol poisoning for early diagnosis and adequate treatment. A clinical case of a female dog which consumed a toxic amount of ethylene glycol and presented tachycardia, tachypnea, seizures and vomiting, is described blood samples were taken for determination of acid-base equilibrium, hemogram and serum chemistry. The laboratory changes were: partially compensated metabolic acidosis, increased anion gap, relative erythrocytosis, leukogram response to stress, renal hyperazotemia and monohydrate calcium oxalate crystals in urine sediment. Calcium oxalate crystals in renal tubules and brain observed by histopathology confirmed ethylene glycol poisoning. The adequate use of laboratory tests and the early diagnosis, as well as the early treatment, determine the prognosis of the animal.

Key words: DOG, ETHYLENE GLYCOL, RENAL FAILURE, METABOLIC ACIDOSIS.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue dar a conocer los hallazgos clínico-patológicos más importantes de la intoxicación con etilenglicol, con el fin de diagnosticarla con prontitud y tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Se tomó como referencia el caso clínico de una perra, la cual consumió una cantidad tóxica de etilenglicol y presentó taquicardia, taquipnea, convulsiones y vómito. Se tomaron muestras de sangre para evaluar equilibrio ácido-base, hemograma y bioquímica sanguínea. Los cambios fueron: acidosis metabólica parcialmente compensada, elevación importante de ácidos orgánicos, eritrocitosis relativa, leucograma de estrés, hiperazotemia renal y cristales de oxalato de calcio monohidratado en sedimento urinario. Mediante histopatología se observaron cristales de oxalato de calcio en túbulos renales y encéfalo, y se confirmó el diagnóstico de intoxicación con etilenglicol. El diagnóstico oportuno con el uso adecuado de las pruebas de laboratorio, así como la terapia inmediata, determina el pronóstico en el animal.

Palabras clave: PERRO, ETILENGLICOL, INSUFICIENCIA RENAL, ACIDOSIS METABÓLICA.

Recibido el 10 de septiembre de 2005 y aceptado el 7 de marzo de 2006.

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F., Teléfono-Fax (+55) 56-22-58-88.

Correspondencia: Luis Enrique García Ortuño, Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, Tele-Fax: (+55) 56 22 58 88, correo electrónico: mvz_luisenrique@yahoo.com.mx

Introduction

Ethylene glycol (EG) is an organic solvent which formula is $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, it is colorless, odorless and water-soluble. It is widely used as an anti-freeze solution in cars,¹⁻⁵ as well as a solvent for manufacturing of detergents, cosmetic and pharmaceutical products.^{1,2,6}

EG poisoning is common in small animals and also has the highest mortality rate^{5,7} (over 80%) among common poisonings.^{2,5} Factors that promote high mortality are related to: a) wide product availability, b) pleasant taste that induces ingestion, c) minimum volume of lethal dose is 4.4 mL/kg, d) lack of knowledge of the owners about toxicity of the product and e) usually late diagnosis, associated with incomplete clinical history and inappropriate use of laboratory tests.⁸

EG has a sweet and nice taste.^{2,9} Lethal dose for dogs is 4.4 to 6.6 mL/kg of body weight;^{2,3-5,9,10} however, variation due to individual tolerance exists, which might be a determinant factor.¹ When EG is ingested, it is quickly absorbed in the gastrointestinal tract and distributed to all body tissues.^{5,6,11-14} EG metabolism occurs mainly in the liver.^{5,6,15} The first step is EG oxidation to glycoaldehyde by enzyme alcohol dehydrogenase.^{1,2,6} Later, it is immediately oxidized to glycolate by mitochondrial aldehyde dehydrogenase.¹ Oxidation of glycolate to glyoxylate delays metabolism allowing the accumulation of high glycolate concentrations in serum.¹ Once glyoxylate is formed, it is transformed to oxalate.^{1,2}

EG poisoning diagnosis is difficult because of its nonspecific clinical signs^{2,8,11} that might be confused with a lot of other disease syndromes. Besides, the information provided by the owner is usually scarce or incomplete.

The objective of the present paper is to describe a clinical case of EG poisoning in a female dog and to highlight the importance of clinical findings and proper use of basic laboratory tests, such as urinalysis, serum chemistry, hemogram and acid-base equilibrium determination, since success of the treatment in intoxicated dogs depends on rapid diagnosis and adequate therapy.

Clinical case

A female 18-month-old Poodle dog presented seizures and frequent vomiting (ten times) for 24 h. At physical exam tachypnea (50/min), tachycardia (160/min), hypothermia (37.3°C), miosis and 7% dehydration were observed. Serum glucose level was 2.2 $\mu\text{mol/L}$. When acid-base equilibrium was evaluated, partially

Introducción

El etilenglicol (EG) es un solvente orgánico de fórmula $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, tiene la característica de ser incoloro, inodoro e hidrosoluble. Es ampliamente utilizado como solución anticongelante en el automóvil,¹⁻⁵ y como solvente para la fabricación de detergentes, pinturas, cosméticos y productos farmacéuticos.^{1,2,6}

La intoxicación con EG es común en pequeñas especies y tiene el índice más alto de mortalidad dentro de las intoxicaciones más comunes,^{2,5} ya que excede 80% de los perros afectados.^{5,7} Los factores que contribuyen a la elevada mortalidad están relacionados con: a) amplia disponibilidad del producto, b) sabor agradable que induce su ingestión, c) dosis letal cuyo volumen mínimo es de 4.4 mL/kg, d) falta de conocimiento por parte de los propietarios sobre la toxicidad del compuesto y e) diagnóstico muchas veces tardío, asociado con una historia clínica incompleta y el uso inadecuado de pruebas de laboratorio.⁸

El EG tiene sabor dulce y agradable.^{2,9} La dosis letal en perros es de 4.4 a 6.6 mL/kg de peso corporal;^{2,3-5,9,10} sin embargo, ésta puede variar según la tolerancia de cada individuo, que puede ser un factor determinante.¹ Cuando se ingiere el EG, lo absorbe rápidamente el sistema gastrointestinal y se distribuye a todos los tejidos del cuerpo.^{5,6,11-14} El metabolismo del EG se realiza principalmente en el hígado.^{5,6,15} El primer paso es la oxidación de EG a glicolaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa.^{1,2,6} Luego, aquél es rápidamente oxidado a glicolato por la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial.¹ La oxidación de glicolato a glioxalato es un paso en el cual se retrasa el metabolismo al permitir la acumulación de altas concentraciones de glicolato en suero.¹ Una vez formado el glioxalato, se transforma rápidamente en oxalato.^{1,2}

El diagnóstico por intoxicación con EG se dificulta debido a que los signos clínicos que presenta el animal son inespecíficos^{2,8,11} y pueden confundirse con gran variedad de padecimientos que cursan con cuadros similares; asimismo, en la mayoría de los casos la información que proporciona el propietario suele ser escasa o incompleta.

El objetivo de este trabajo fue describir un caso clínico de intoxicación con EG en una perra y destacar la importancia en los hallazgos clínicos y el adecuado uso de las pruebas básicas de laboratorio, como urianálisis, bioquímica sanguínea, hemograma y determinación de equilibrio ácido-base, pues el éxito en el manejo de los perros intoxicados depende de un rápido diagnóstico y de tratamiento adecuado y oportuno.

compensated, severe metabolic acidosis was observed (Table 1).

Hartman solution was supplied as maintenance treatment 240 mL/24 h, plus 2.2 $\mu\text{mol/kg}$ sodium bicarbonate. Sodium pentobarbital was given due to seizures at dose 10 mg/kg.

Relative erythrosis caused by hemoconcentration was found in hemogram, as well as neutrophilic leukocytosis and lymphopenia resulted from the effects of endogenous steroid secretion secondary to stress (Table 2).

Results and serum chemistry interpretation were: renal hyperazotemia along with hyperphosphatemia and hyperamylasemia as a result from a decrease in their excretion; increase in aspartate aminotransferase (AST) and creatine kinase (CK) from a rise in muscle catabolism - resulted from seizures; increase in alkaline phosphatase (AP) due to endogenous corticoid effect; hyperalbuminemia attributable to hemoconcentration; hyponatremia and hypochloremia caused by vomiting; mixed acid-base disorder, mainly metabolic acidosis by gain of acids. Hypoglycemia was associated with acute renal failure and *in vitro* consumption (Table 3).

Presumptive diagnosis was ethylene glycol poisoning according to serum chemistry results and clinical signs. Since patient had anuric acute renal failure, it was not possible to obtain a urine sample, reason why diagnosis was not confirmed in that moment by the observation of monohydrate calcium oxalate crystals in urine sediment. The owners confirmed the possibility of antifreeze ingestion after being told of the results.

The second day the dog was still receiving Hartman solution and sodium pentobarbital. The owner decided to euthanize the dog using a pentobarbital overdose because of the serious clinical signs, poor condition and bad prognosis.

The most important findings at necropsy were: the intestinal wall was thickened by edema; in the urinary

Caso clínico

Se trata de una perra de raza Poodle, de 18 meses de edad, que presentó convulsiones y vómitos frecuentes (en diez ocasiones) durante 24 h. En el examen físico se observó taquipnea (50/min), taquicardia (160/min), hipotermia (37.3°C), miosis y deshidratación de 7%. Se realizó determinación de glucosa sérica, que se encontraba en 2.2 $\mu\text{mol/L}$. Al evaluar el equilibrio ácido-base se observó acidosis metabólica severa parcialmente compensada (Cuadro 1).

El tratamiento consistió en aplicar solución Hartman como terapia de mantenimiento 240 mL/24 h, complementado con 2.2 $\mu\text{mol/kg}$ de bicarbonato de sodio. Debido a las convulsiones presentadas se administró pentobarbital sódico a dosis de 10 mg/kg.

En el hemograma se observó eritrocitosis relativa asociada con hemoconcentración; leucocitosis neutrofílica y linfopenia por acción de esteroides endógenos secundario a estrés (Cuadro 2).

Los resultados y la interpretación en la bioquímica sanguínea fueron: hiperazotemia renal con hiperfosforemia e hiperamilasemia por disminución en su excreción; incremento de aspartato aminotransferasa (AST) y creatina cinasa (CK) por aumento en el catabolismo muscular asociado con convulsiones; aumento de fosfatasa alcalina (FA) por acción de corticosteroides endógenos; hiperalbuminemia por hemoconcentración; hiponatremia e hipocloremia debido al vómito constante; desequilibrio ácido-base mixto con predominio de acidosis metabólica por ganancia de ácidos. La hipoglucemia se asoció con insuficiencia renal aguda y consumo *in vitro* (Cuadro 3).

De acuerdo con los resultados en la bioquímica sanguínea y los signos clínicos, el diagnóstico presuntivo fue intoxicación por etilenglicol. No fue posible obtener orina por ningún método, puesto que el animal cursaba con insuficiencia renal aguda anúrica, por lo cual el diagnóstico en ese momento no se confirmó a través de la observación de cristales de oxalato

Cuadro 1

DETERMINACIÓN DE EQUILIBRIO ÁCIDO BASE EN PERRA INTOXICADA CON ETILENGLICOL

BLOOD ACID-BASE VALUES IN A DOG WITH ETHYLENE GLYCOL POISONING

Analyte	Value	Reference value
pH	7.18	7.32 - 7.45
pCO ₂ (mmHg)	18	26 - 46
HCO ₃ ($\mu\text{mol/L}$)	6.3	17-24
BE ($\mu\text{mol/L}$)	-19.6	-5.8 to 3.6

BE: base excess

Cuadro 2

HEMOGRAMA EN PERRA INTOXICADA CON ETILENGLICOL
HEMOGRAM IN A DOG WITH ETHYLENE GLYCOL POISONING

Analyte	Value	Reference value
Hematocrit (L/L)	0.56	0.37 - 0.55
Hemoglobin (g/L)	183	120 - 180
Erythrocytes ($\times 10^{12}/L$)	8.8	5.5 - 8.5
MCV (fL)	62	60 - 77
MCHC (g/L)	327	320 - 360
Platelets ($\times 10^9/L$)	220	200 - 900
Plasma protein (g/L)	75	60 - 75
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	18.0	6.0 - 17.0
DIFFERENTIAL		
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	16.6	3.0 - 11.5
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	0.7	1.0 - 4.8
Monocytes ($\times 10^9/L$)	0.5	0.1 - 1.4
Eosinophils ($\times 10^9/L$)	0.2	0-0.9

MCV: mean corpuscular volume

MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration

tract both kidneys had corticomedullary congestion, corticomedullary rays were quite evident and the cut-surface was slightly granular.

Microscopic observation showed atrophy in the kidney, the tubular epithelium had diffuse acute hydropic degeneration and the tubular lumen contained large quantities of translucent amorphous crystals, compatible with calcium oxalate (Figure 1). This kind of crystals was seen in the brain blood vessels (Figure 2). Severe edema was observed in the muscle layer of the stomach.

Because of the anuric renal failure, urine was obtained only at necropsy by direct cystocentesis (2 mL). Urinalysis results (Table 4) yield a low specific gravity (below 1.030), which confirmed renal hyperazotemia. Proteinuria, glucosuria and hematuria, associated with acute renal failure, were also detected. The presence of monohydrated calcium oxalate crystals (Figure 3) confirmed the diagnosis of ethylene glycol poisoning.

Clinical signs of EG poisoning depend on the ingested dose. They are divided into three phases.² In the first one glycoaldehyde causes early signs between 30 minutes to 12 h^{1,7} depression of the central nervous system (CNS) followed by incoordination, paresis and somnolence.^{1,3,10} In this case, the dog presented constant vomiting, caused by irritation of the gastric mucosa attributable to poisoning,^{2,5} which also

de calcio monohidratado en el sedimento urinario. Cuando se comentó con los propietarios los resultados obtenidos, confirmaron la posibilidad de ingestión de anticongelante.

El día dos, la perra continuó canalizada con solución Hartman y pentobarbital sódico. Debido a los graves signos clínicos, a la mala condición corporal y al mal pronóstico, el propietario decidió la eutanasia, que se realizó mediante sobredosis de pentobarbital.

Los hallazgos más importantes a la necropsia fueron: en el sistema digestivo se observó la pared del estómago engrosada por edema, en el sistema urinario se encontró congestión corticomedullar en ambos riñones, los rayos corticomedulares eran muy evidentes y la superficie de corte ligeramente granular.

Con observación microscópica en el riñón se apreció atrofia glomerular, el epitelio tubular presentó degeneración hidrópica grave difusa y la luz de los túbulos tenía abundantes cristales traslúcidos y amorfos, compatibles con oxalato de calcio (Figura 1). Este tipo de cristales se observaron en los vasos sanguíneos del encéfalo (Figura 2). En el estómago se observó edema grave en la capa muscular del órgano.

Debido a que la paciente presentaba insuficiencia renal anúrica, la orina sólo se obtuvo durante la necropsia (2 mL) a través de cistocentesis directa. En los resultados del urianálisis (Cuadro 4) se encontró densidad urinaria por debajo del punto crítico (1.030), que confirma la hiperazotemia de tipo renal.

Cuadro 3

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA EN PERRA INTOXICADA CON ETILENGLICOL
 SERUM CHEMISTRY IN A DOG WITH ETHYLENE GLYCOL POISONING

	Analyte	Value	Reference value
Glucose	($\mu\text{mol/L}$)	2.0	3.88 - 6.88
Urea	($\mu\text{mol/L}$)	52.2	2.1 - 7.9
Creatinine	($\mu\text{mol/L}$)	635	60 - 132
Total bilirubin	($\mu\text{mol/L}$)	5.7	1.7 - 5.16
Conjugated bilirubin	($\mu\text{mol/L}$)	3.5	0 - 4.2
Non-conjugated bilirubin	($\mu\text{mol/L}$)	2.2	0 - 2.5
ALT	(U/L)	63	< 70
AST	(U/L)	91	< 55
Alkaline phosphatase	(U/L)	344	< 189
Creatine kinase	(U/L)	722	< 213
Total proteins	(g/L)	74	55 - 75
Albumin	(g/L)	41	29 - 40
Globulin	(g/L)	33	23 - 39
Calcium	($\mu\text{mol/L}$)	2.60	2.17 - 2.94
Phosphorus	($\mu\text{mol/L}$)	6.53	0.80 - 1.80
Potassium	($\mu\text{mol/L}$)	4.08	3.8 - 5.4
Sodium	($\mu\text{mol/L}$)	136	141 - 152
Chloride	($\mu\text{mol/L}$)	67	108 - 117
Bicarbonate	($\mu\text{mol/L}$)	7.0	17 - 25
Anion gap	($\mu\text{mol/L}$)	66	12 - 24
SID	($\mu\text{mol/L}$)	69	30 - 40
Osmolality	(mOsm/kg)	316	280-305
Amylase	(U/L)	4686	700 - 1110

ALT: Alanine aminotransferase

AST: Aspartate aminotransferase

SID: Strong ion difference

is believed to be responsible for the severe edema observed macro and microscopically in the intestinal wall. Hypothermia secondary to CNS depression and hypoperfusion was also seen.¹ When large amounts of EG are consumed, signs may rapidly evolve to seizures, coma and death.^{2,10} Polyuria-polydipsia may be present since the first hour after ingestion,^{5,11} this is due to osmotic diuresis by EG and stimulation of the thirsty mechanism by plasmatic hyperosmolality;⁵ however, it was not confirmed in the clinical history.

Tachypnea and tachycardia observed in the dog, are clinical signs that frequently occur in the second phase associated with cardiac and pulmonary abnormalities caused by severe metabolic acidosis,² this may happen 12 to 24 h after EG ingestion.^{1,2,7}

Además, se detectó proteinuria, glucosuria y hematuria, asociadas con insuficiencia renal aguda. Los cristales observados de oxalato de calcio monohidratado (Figura 3) confirman el diagnóstico de intoxicación con etilenglicol.

Los signos clínicos de intoxicación por EG dependen de la dosis consumida, se dividen en tres fases.² En la primera, el glicolaldehído causa los primeros signos, que se presentan entre los 30 min y las 12 h:^{1,7} depresión del sistema nervioso central seguido de incoordinación, paresis y somnolencia.^{1,3,10} En este caso, la perra presentó vómitos constantes, esto último se asocia con irritación de la mucosa gástrica por efecto directo del tóxico,^{2,5} a lo cual se atribuye también el

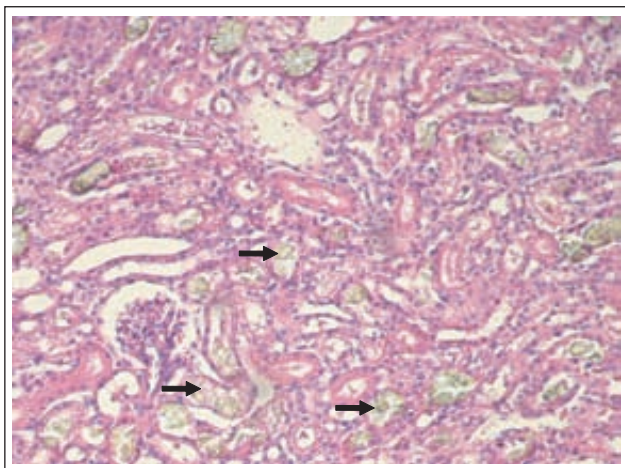


Figura 1: Cristales de oxalato de calcio (flecha) en túbulo renales 200 X. Tinción H y E.

Figure 1: Calcium oxalate crystals (arrow) in renal tubules 200 X. H & E tinction.

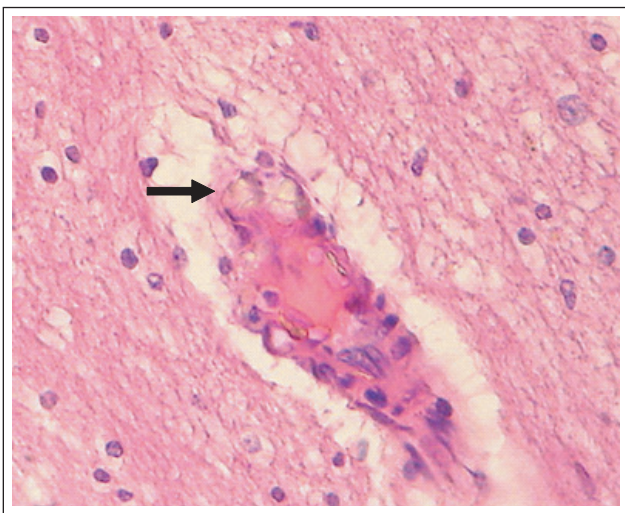


Figura 2: Cristales de oxalato de calcio (flecha) en encéfalo 400 X. Tinción H y E.

Figure 2: Calcium oxalate crystals (arrow) in brain 400 X. H & E tinction.

During the third phase, clinical signs were: serious depression or coma, seizures, anorexia, vomit, uremia, oral blisters and oliguria.^{1,2} These signs are attributable to oliguric or anuric renal failure that generally occur 24 to 72 h after ingestion.^{1,2,7} Because 24 h have passed after ingestion, the present case was in the third phase and signs were associated with anuric acute renal failure. The role that oxalate has in the poisoning process, and particularly in the acute renal failure, has not been explained yet.¹ When oxalate combines with serum calcium, it forms calcium oxalate compounds that are filtered through glomeruli and then precipitate in the lumen of renal tubules.^{1,5,7,9,10} Crystals are also present in blood vessels in several tissues, such as brain and heart among others.^{1,4,6,10} It has been suggested that lesion in renal tubular epithelium, and the following acute renal failure, is due to the precipitation of calcium oxalate crystals itself,^{1,4} which causes obstruction and tubular epithelium necrosis.^{9,14} Some authors^{2,5} think that the cytotoxic effects of oxalate and other metabolites produced by EG, are responsible for renal damage. The frequent seizures that the patient

edema severo observado de manera macroscópica y microscópica en la pared del estómago. También presentó hipotermia, que es secundaria a la depresión del sistema nervioso central y a hipoperfusión.¹ Cuando se consumen grandes cantidades de EG, los signos pueden evolucionar hasta convulsiones, coma y muerte en poco tiempo.^{2,10} Se puede presentar poliuria-polidipsia desde la primera hora de ingestión,^{5,11} la cual se debe a diuresis osmótica producida por el EG, y estimulación del centro de la sed por hiperosmolalidad plasmática;⁵ sin embargo, en este caso no se corroboró mediante historia clínica.

La taquipnea y la taquicardia que se observaron en la perra son signos clínicos que se presentan con frecuencia en la segunda fase de la intoxicación, y se asocian con anormalidades cardíacas y pulmonares originadas por la acidosis metabólica severa,² esto puede ocurrir entre 12 y 24 h después de la ingestión de EG.^{1,2,7}

En la tercera fase, los signos clínicos presentados fueron: depresión grave o coma, convulsiones, anorexia, vómito, uremia, úlceras orales y oliguria;^{1,2}

Cuadro 4

URIANÁLISIS EN PERRA INTOXICADA CON ETILENGLICOL URINALYSIS IN A DOG WITH ETHYLENE GLYCOL POISONING

<i>Physical exam</i>		<i>Microscopic exam</i>	
Appearance	Turbidity 3 +	Erythrocytes/field (400X)	Abundant
Color	Clear red	Leukocytes /field (400X)	0
pH	6	<i>Epithelial cells</i>	
Specific gravity	1.013	Renal/field (400X)	0
<i>Chemical exam</i>		Transitory/field (400X)	0
Protein (g/L)	5.0	Scales/field (400X)	1 – 3
Ketones	Negative	<i>Other findings</i>	
Glucose (μmol/L)	5.0	Casts/field (400X)	-
Bilirubin	Negative	Crystals/field (400X)	Monohydrate calcium oxalate 0-1
Urobilinogen	Normal	Bacteria	-
Blood (Eri/μL)	250	Lipids	-

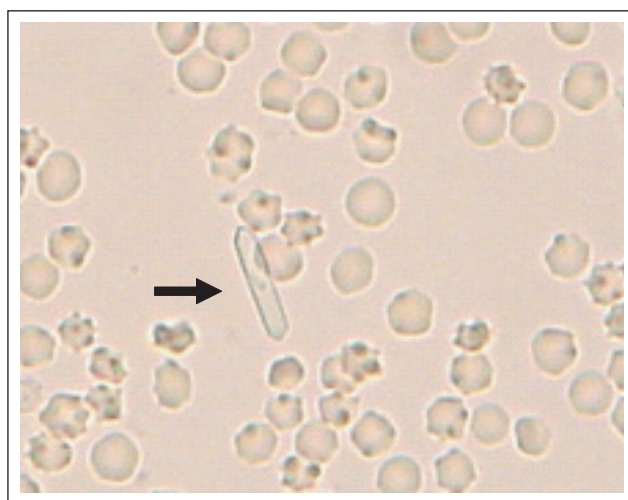


Figura 3: Cristales de oxalato de calcio monohidratado (flecha) en sedimento urinario, 400 X.

Figure 3: Monohydrate calcium oxalate crystals (arrow) in urinary sediment, 400 X

had might be related to severe metabolic acidosis as well as to the uremic process;¹ however, crystals deposited in the brain (Figure 3) may affect normal nervous functions.⁶

Laboratory findings yield valuable information for the diagnosis of this pathology.⁸ When acid-base equilibrium was assessed, partially compensated severe metabolic acidosis was observed. This is the result from EG metabolites, specially glycolate and lactate.^{4,5,7,11,13} Blood pH and bicarbonate concentration were decreased, which happens 1 to 3 h after EG ingestion,^{1,7,11} 12 h later these parameters may be extremely low and remain like that the whole poisoning process.⁵ Anion gap was quite elevated, that occurs about 3 h after ingestion, a maximum is reached within 6 h and this increase remains approximately for 48 h.⁵ The

estos signos se asocian con insuficiencia renal oligúrica o anúrica, que generalmente ocurren entre 24 y 72 h después de la ingestión.^{1,2,7} El caso que se presenta se encontraba en esta fase, pues habían transcurrido más de 24 h a partir de la ingestión, por lo cual presentaba signos asociados con insuficiencia renal aguda anúrica. El papel del oxalato en la intoxicación y, particularmente, en el desarrollo de la insuficiencia renal aguda no ha sido clarificado.¹ La combinación de los oxalatos con el calcio sanguíneo forma complejos de oxalato de calcio que se filtran por el glomérulo y luego se precipitan en la luz de los túbulos renales;^{1,5,7,9,10} también se observan en vasos sanguíneos de diversos tejidos, como el del cerebro, corazón y otros órganos.^{1,4,6,10} Se ha sugerido que la lesión del epitelio tubular renal y la subsecuente insuficiencia renal

strong ion difference was elevated, that points out hypochloremic metabolic alkalosis caused by chloride loss resulted from constant vomiting; therefore, mixed acid-base disorder. Nevertheless, metabolic acidosis due to acid gain is the most important component.

In the hemogram, relative erythrosis resulted from hemoconcentration caused by dehydration from constant vomiting.^{1,5} Leukogram showed leukocytosis, due to neutrofilia and lymphopenia, associated to the effect of endogenous corticoids from chronic stress;^{1,5,11} this finding relates to AP increase, without evident hyperbilirubinemia in serum chemistry.

Serum chemistry yield renal hyperazotemia. When renal damage starts, glomerular filtration rate decreases, which elevates creatinine and urea serum levels, usually 24 to 72 h after EG ingestion.^{5,10} Hyperphosphatemia may be observed during the early stages of the intoxication, as it was seen in this case, because a lot of the antifreeze products use phosphates as rust inhibitors.^{7,11} After that, phosphate levels may increase along with amylase, until renal failure occurs for a diminishing secondary secretion.

Another alterations that might be present include: hyperkalemia secondary to metabolic acidosis or as a consequence of anuria in the final stages of the renal failure;⁵ hypocalcemia due to calcium oxalate chelation;^{1,6} hyperglycemia that may be attributable to the effects of EG metabolites, increase in epinephrine or corticosteroid synthesis by stress.^{1,7,5} In contrast to literature reports, this case showed, hypoglycemia, probably associated with acute renal failure,¹⁶ high glucose consumption during seizures¹⁷ and acidemia, that causes glycolysis inhibition.¹

Urinalysis is a simple and economic test that can be performed quickly and provides valuable information for the diagnosis of this disease. In this case, the dog presented low urine specific gravity (below 1.030) and proteinuria secondary to acute renal failure (Table 4). It is important to highlight that serum chemistry was done approximately 36 h before urinalysis; proteinuria may occur because of the time elapsed between tests, in spite of hyperalbuminemia being present. Hematuria was a consequence of the physical damage, caused by crystals in the renal tubules. The dog presented glucosuria, despite the presence of hypoglycemia; this condition may be attributable to acute renal failure; therefore, to the inability of renal tubules to reabsorb glucose, secondary to the massive necrosis of the tubular epithelium produced by crystal deposition.^{1,17,18}

In the urinary sediment, scarce monohydrate calcium crystals were observed microscopically (Figure 3). These are birefringent, hexagonal long-prism shaped¹⁰ and are a constant and characteristic finding of this poisoning;^{1,7-9,11,12} besides, these crystals may appear 4 to 6 h after EG ingestion.^{5,7,10,11} Other possible findings

aguda pueden ser resultado de la precipitación de los cristales de oxalato de calcio por sí mismos,^{1,4} que causan obstrucción y necrosis del epitelio tubular.^{9,14} Otros autores^{2,5} opinan que la nefrotoxicosis la causan efectos citotóxicos, ya sea del oxalato o de otros metabolitos producidos por el EG. Las convulsiones constantes que presentó la perra pueden estar asociadas con la acidosis metabólica severa, así como con el proceso urémico por el que cursaba;¹ sin embargo, los cristales depositados en el encéfalo (Figura 3) pudieron afectar las funciones nerviosas normales.⁶

Los hallazgos en el laboratorio aportan información valiosa para el diagnóstico de esta patología.⁸ En la determinación del equilibrio ácido-base, la perra mostró acidosis metabólica severa parcialmente compensada, que se atribuye a los metabolitos del EG, especialmente glicolato y lactato.^{4,5,7,11,13} El pH de la sangre y la concentración de bicarbonato se encontraron disminuidos, esto último ocurre de 1 a 3 h después de ingerir EG,^{1,7,11} hacia las 12 h pueden estar notablemente bajos y permanecer así durante toda la intoxicación.⁵ Los ácidos orgánicos (anión gap) se encontraron marcadamente elevados, esto ocurre alrededor de 3 h después del consumo de EG, llegan al máximo en 6 h y permanecen aumentados hasta 48 h, aproximadamente.⁵ La diferencia de iones fuertes se encontró aumentada, lo cual indica alcalosis metabólica hipoclorémica producida por la pérdida de cloro asociada con el vómito constante y, por tanto, desequilibrio ácido base mixto; sin embargo, el componente más importante corresponde a la acidosis metabólica por ganancia de ácidos.

En el hemograma se observó eritrocitosis relativa, que se asoció con hemoconcentración debido a la deshidratación producida por el vómito constante.^{1,5} En el leucograma se encontró leucocitosis por neutrofilia y linfopenia, asociadas con la acción de corticosteroides endógenos por estrés de tipo crónico;^{1,5,11} este hallazgo se correlaciona con el incremento de FA, sin hiperbilirrubinemia marcada en la bioquímica sanguínea.

La bioquímica sanguínea de la perra mostró hiperazotemia de tipo renal; al iniciarse un daño renal, hay disminución subsecuente de la filtración glomerular, lo que aumenta las concentraciones séricas de creatinina y urea, generalmente entre 24 y 72 h después de ingerir EG.^{5,10} La hiperfosforemia presentada puede observarse de manera temprana en el transcurso de la intoxicación, debido a que muchos de los anticongelantes contienen fosfatos como conservadores;^{7,11} posteriormente, como se observó en este caso, puede incrementarse, junto con amilasa, a insuficiencia renal, por disminución en su excreción secundaria.

Otros cambios que se pueden presentar corresponden a hipercaliemia secundaria a acidosis metabólica

that might be found in the sediment are: granular and cellular casts, leukocytes and epithelial cells.^{1,9,11}

It is concluded that early diagnosis in EG poisoning is vital, since prognosis is inversely proportional to the length of time between ingestion and onset of therapy.^{4,11,13} With this aim, proper use of laboratory tests represents the most valuable and trusty tool, since clinical signs may be confuse and clinical history scarce. Urinalysis and careful observation of the sediment, looking for monohydrate calcium crystals, are recommended for the correct diagnosis. Evaluation of acid-base equilibrium by means of serum chemistry test (bicarbonate and anion gap) or by blood gas determination should be done as early as possible. For evaluation of renal function, urea, creatinine and urine specific gravity have to be determined.

Referencias

1. Gaynor AR, Drupa N. Acute ethylene glycol intoxication. Part I. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999;21:1014-1022.
2. Grauer FG, Thrall MA. Ethylene glycol (antifreeze) poisoning in the dog and cat. *J Am Anim Hos Assoc* 1982;18:492-497.
3. Khan SA, Schell MM, Tramel HL, Hansen SR, Knighy MW. Ethylene glycol exposures managed by the ASPCA National Animal Poison Control Center from July 1995 to December 1997. *Vet Human Toxicol* 1999;41:403-406.
4. Hewlett TP, Jacobsen DM, Collins TD, McMartin KE. Ethylene glycol y glycolate kinetics in rats and dogs. *Vet Hum Toxicol* 1989;31:116-120.
5. Thrall MA, Grauer GF, Dial S. Envenenamiento por anticongelante. En: Kirk WR, editores. *Terapéutica veterinaria de pequeños animales*. México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana, 1997:254-259.
6. Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary pathology*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1997.
7. Di Bartola SP. *Terapéutica de líquidos en pequeñas especies*. 2nd ed. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana, 2000.
8. Testerman WT. Ethylene glycol (antifreeze) poisoning: a diagnostic challenge. *Vet Med Small Anim Clin* 1983;75:77.
9. Coppo NB, Sandoval GL, Scorza SH, Pochón DO, Sánchez MN, Coppo JA. Fisiopatología de la necrosis tubular experimental en riñones de ratas y perros. *Vet Arg* 1991;78:533-541.
10. Nicholson SS. Toxicología. En: Ettinger SJ, Feldman EC, editores. *Tratado de medicina interna veterinaria*. Bogotá, Colombia: Inter-Médica, 2002:398-399.
11. Grauer GF, Thrall MA, Henre BA, Grauer MR, Hamar LW. Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol. *Am J Vet Res* 1984;11:2299-2303.
12. Thrall MA, Dial SM, Winder DR. Identification of calcium oxalate monohydrate crystals by X-ray diffraction in urine of ethylene glycol-intoxicated dogs. *Vet Pathol* 1985;22:625-628.

o como consecuencia de anuria en etapas finales de la insuficiencia renal;⁵ hipocalcemia por quelación del calcio a oxalato;^{1,6} hiperglucemia que puede asociarse con efectos de metabolitos del EG, incremento de la síntesis de epinefrina o corticosteroides por estrés.^{1,7,5} Contrariamente a lo que menciona la literatura, en este caso se encontró hipoglucemia, asociada posiblemente con insuficiencia renal aguda,¹⁶ elevado consumo de glucosa durante convulsiones¹⁷ y acidemia grave, la cual produce inhibición de la glucólisis.¹

El urianálisis es una prueba diagnóstica sencilla y económica que se realiza de manera rápida en la clínica y proporciona información importante para el diagnóstico de esta enfermedad. En este caso se observó densidad urinaria por debajo del punto crítico (1.030) y proteinuria secundaria a insuficiencia renal aguda (Cuadro 4). Es importante destacar que la bioquímica sanguínea se realizó aproximadamente 36 h antes que el urianálisis; el tiempo transcurrido entre las dos pruebas pudo ser la causa de que se presentara proteinuria, a pesar de tener hiperalbuminemia. La hematuria observada es consecuencia del daño mecánico producido por los cristales en los túbulos renales. La glucosuria que presentó la perra a pesar de observar hipoglucemia, se debe a la insuficiencia renal aguda y, por tanto, a la incapacidad del los túbulos renales para absorber glucosa del filtrado glomerular, secundaria a la masiva necrosis del epitelio tubular producida por la deposición de los cristales.^{1,17,18}

En el sedimento urinario se observaron, microscópicamente, escasos cristales de oxalato de calcio monohidratado (Figura 3), éstos son birrefringentes, tienen forma de prismas elongados, hexagonales¹⁰ y son un hallazgo constante y característico de esta intoxicación,^{1,7-9,11,12} además, pueden aparecer entre 4 y 6 h después de la ingestión de EG.^{5,7,10,11} Otros posibles hallazgos en el sedimento son: cilindros granulares y celulares, leucocitos y células epiteliales.^{1,9,11}

Se concluye que el diagnóstico temprano en intoxicación con EG es fundamental, ya que el pronóstico es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de la terapia.^{4,11,13} Para este propósito, el uso adecuado de las pruebas de laboratorio representan la herramienta más valiosa y confiable, ya que los signos clínicos pueden ser confusos y la historia clínica escasa. Para el diagnóstico oportuno se recomienda la realización del urianálisis y la observación detallada del sedimento urinario en busca de cristales de oxalato de calcio monohidratado. Es importante evaluar lo antes posible el equilibrio ácido-base a través de bioquímica sanguínea (bicarbonato y anión gap) y gasometría, en donde se observará acidosis metabólica severa con incremento importante en los ácidos orgánicos (anión gap). Para

13. Gaynor AR, Drupa N. Acute ethylene glycol intoxication. Part II. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999;21:1124-1133.
14. Confer AW, Panicera RJ. The urinary system. In: McGavin DM, Carlton WW, Zachary FJ, editors. *Thomson's special veterinary pathology*. Missouri: Mosby 2001:250-251.
15. Franklin FF, Cowell RL, Brobst DF, Moore MP. X-ray powder diffraction and microscopic analysis of crystaluria in dogs with ethylene glycol poisoning. *Am J Vet Res* 1985;11:2404-2408.
16. Nelson RW, Turnwald HG, Willard DM. Trastornos endocrinos, metabólicos y lipídicos. En: Willard MD,

evaluar la función renal es importante determinar urea, creatinina y densidad urinaria.

-
- Tvedten H, Turnwald GH, editores. *Diagnóstico clínico-copatólogico práctico en los animales pequeños*. Buenos Aires: Inter-Médica 2002:148.
17. Bush BM. Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeños animales. Barcelona: Harcourt, 1999.
 18. Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW. *Veterinary laboratory medicine. Clinical pathology*. 4th ed. Iowa: Iowa State Press, 2003.