

Evento cerebrovascular y acidosis metabólica

Stroke and Metabolic Acidosis

Alejandra Salcedo Monsalve, MD, esp.¹

Resumen

Paciente de sexo femenino, de 59 años, educadora; llevada a institución hospitalaria por alteración súbita del estado de conciencia. Antecedente de hipotiroidismo en manejo con levotiroxina, 50 microgramos al día. Al examen físico de ingreso se encontraba en mal estado general, FC: 88 x min., TA 170/110, FR: 8 x min., temp.: 35 °C, Glasgow: 6/15; estuporosa, con apertura ocular al estímulo doloroso, sin respuesta verbal, movimiento de retirada en hemicuerpo izquierdo al estímulo doloroso. Plegia de miembro superior derecho, paresia 2/5 en miembro inferior derecho y Babinski bilateral. Las imágenes diagnósticas confirmaron evento cerebrovascular tipo hemorragia intraparenquimatoso, de extensión parietotemporal e insular del hemisferio cerebral izquierdo. Se le realizó cirugía de drenaje de hematoma intraparenquimatoso e intraventricular, sin complicaciones. En el primer día postoperatorio la paciente cursó con hipokalemia, que persistió a pesar de reposición de potasio y presentó acidemia metabólica sin causa aparente que empeoró a pesar de manejo médico.

Palabras clave: hemorragia intracerebral, acidosis metabólica.

Summary

A 59-year-old female, was brought at hospital with sudden loss of consciousness. Physical

exam showed a sick woman, her temperature was 35°C, pulse rate 88 beats/min, respiratory rate 8 breaths/min, blood pressure 170/110 mm Hg and the Glasgow Coma Scale was 6/15 with ocular opening to the painful stimulus, without verbal response and retire movement in left-handed to the painful stimulus. There was focal neurological deficiency with upper right extremity plegia and low right extremity paresia of 2/5. CT scan revealed parietotemporal and insular intracerebral hemorrhage in left hemisphere. Drainage surgery of intracerebral hematoma was successful, without complications. On the first postoperative day she showed hipokalemia, that persisted in spite of potassium replacement and she had severe metabolic acidemia, without apparent cause, that worsed in spite of medical therapy.

Key words: Intracranial hemorrhage, acidosis.

Recibido: 15 de mayo de 2007

Aceptado: 30 de julio de 2007

¹ Médica Especialista en Toxicología Clínica. Instructora de práctica, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Coordinadora de la Unidad de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario. Médica Toxicóloga adscrita a la Clínica del Country, Bogotá. Correo electrónico: asalcedo@urosario.edu.co

RESOLUCIÓN

Frente a las preguntas: ¿cuál sería su sospecha diagnóstica para explicar la acidemia metabólica marcada que presentaba la paciente? y ¿qué estudios complementarios solicitaría en este caso?, vale la pena recordar que se habla de acidemia metabólica cuando en un paciente se encuentran valores de pH por debajo de 7,35 (siendo el término acidosis reservado al proceso subyacente que produce ácidos o pierde bases, que puede o no modificar el pH); valores séricos de bicarbonato por debajo de 24 mEq/L a nivel de mar, 18 en Bogotá, normalmente acompañados de valores de pCO₂ menores de 40 mmHg a nivel del mar o de 30 en Bogotá.

Para el abordaje etiológico de la acidosis metabólica se calcula la brecha aniónica (*anion gap*) que es una aproximación a los constituyentes séricos eléctricamente activos, no medibles. Este valor se obtiene de la diferencia entre la suma de los cationes medibles y la suma de los aniones medibles, partiendo del principio de que el plasma permanece en un estado de neutralidad eléctrica y que la concentración de cationes debe ser igual a la concentración de aniones [1,2]. Bajo circunstancias normales, la brecha aniónica representa las proteínas cargadas negativamente, los ácidos grasos y los aniones inorgánicos como sulfatos y fosfatos; su valor oscila entre 12-16 mmol/L [2]. Se calcula empleando la siguiente fórmula:

$$\text{brecha aniónica} = [(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)]$$

Una vez establecida la brecha aniónica, las acidosis metabólicas se dividen en: de brecha aniónica normal o alta. Cuando es una acidosis metabólica con *anion gap* alto, podemos suponer que el proceso subyacente está determinado por la generación de ácidos, siendo su reflejo un cloro bajo. En caso de que el *anion gap* sea normal, el

fenómeno se explica más por la pérdida de álcali, y se encuentra un cloro elevado.

En el caso descrito, la paciente cursaba con acidosis metabólica de brecha aniónica alta; para el primer día postoperatorio se calculó en 22,3 mmol/L y el segundo día postoperatorio se elevó a 26,7 mmol/L.

Las principales causas de acidosis metabólica de brecha aniónica alta se recuerdan con la mnemotecnia MUDPILES y son:

- M** (intoxicación por metanol)
- U** (uremia)
- D** (cetoacidosis diabética)
- P** (intoxicación por paraldehído)
- I** (intoxicación por hierro)
- L** (acidosis láctica)
- E** (intoxicación por etilenglicol)
- S** (intoxicación por salicilatos).

Otras causas de acidosis metabólica de brecha aniónica alta son intoxicaciones por monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno, isoniazida, metformina, teofilina y tolueno [1].

Considerando que la paciente cursaba con importante acidemia metabólica sin causa aparente, en progresión a pesar del manejo, con *anion gap* alto, y pensando en las causas más comunes de acidosis metabólica, fue solicitada la determinación de metanol en sangre la noche de su segundo día POP.

Una vez conocido el reporte de metanol positivo, inmediatamente se inició terapia para su cuadro de intoxicación aguda severa con infusión intravenosa de etanol, buscando evitar el metabolismo del metanol, y hemodiálisis, dado que el metanol y el ácido fórmico son eliminados efectivamente por este método, además, para corregir el desequilibrio ácido-básico que comprometía la vida de la señora. La paciente mejoró su condición ácido-básica tras 24 horas de tratamiento; posteriormente fue posible su

extubación y traslado a piso. Por otra parte, la valoración oftalmológica informó disco óptico de aspecto normal en el fondo de ojo. La paciente fue dada de alta después de 11 días de hospitalización; en el momento del egreso se encontraba en buen estado general, con capacidad de deglución, obedecía órdenes, presentaba afasia, con afirmación y negación mediante movimientos cefálicos, identificación de objetos con la mirada, hemiplejía derecha, por lo cual requiere continuar de manera ambulatoria la rehabilitación de las secuelas del evento cerebrovascular.

DISCUSIÓN

Las intoxicaciones por metanol son raras pero potencialmente fatales. El alcohol metílico también se conoce como metanol, alcohol de madera, carbinol, alcohol industrial, hidroximetano, alcohol de reverbero, entre otros [3,4,5]. Es usado como solvente, como intermediario en la manufactura de otros químicos y en combustibles reformulados [2]. La mayoría de las intoxicaciones agudas ocurren por ingestión de la sustancia [2,4]. Los casos de intoxicación por metanol se deben generalmente a ingestión accidental o suicida del producto, el cual puede estar disponible en laboratorios químicos, industrias y algunas veces en el hogar [4]. En nuestro medio también se observan casos por ingesta de bebidas alcohólicas adulteradas. Según datos de la Asociación Americana de Centros de Control de Tóxicos (AAPCC por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos, entre 1990 y 1999, se presentaron 134 muertes relacionadas con metanol [1]; y durante el año 2000 se reportaron 2.418 casos de exposición a metanol, de los cuales 193 pacientes sufrieron intoxicaciones moderadas o severas, y 12 pacientes murieron [5]. En Colombia, a pesar de ser la intoxicación metílica un evento de reporte obligatorio, es difícil establecer con certeza su

frecuencia y su desenlace. El Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), del Instituto Nacional de Salud, registró que para el año 2005 fueron notificados 14.074 casos de intoxicaciones en el país, de éstos, 44 casos corresponden a intoxicación con metanol, de los cuáles 10 fueron reportados en Bogotá [6].

El metanol es absorbido por los tractos gastrointestinal y respiratorio y por vía percutánea. La absorción del metanol por vía oral es rápida, con una vida media de absorción de 5 minutos [2]. La distribución del metanol también es rápida, el pico de concentración sérica se logra a los 30-60 minutos [1,2,4].

El metanol tiene relativamente baja toxicidad, su metabolismo es principalmente hepático y es el responsable de la transformación del metanol en metabolitos más tóxicos [1,4,7]. Su primer metabolito, el formaldehído, es tóxico; sin embargo, dada su rápida conversión a ácido fórmico, no es detectado en fluidos corporales en casos de intoxicación con metanol. Por el contrario, el ácido fórmico es metabolizado más lentamente y su producción puede exceder la capacidad de eliminación, llevando a su acumulación [2,4]. La producción y acumulación de ácido fórmico causa directamente la aparición de acidosis metabólica [1,2]. Sumado a esto, el ácido fórmico puede unirse con el grupo hem e inhibir la actividad de la citocromo oxidasa c, llevando a hipoxia histotóxica por inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial [2]. La inhibición de la respiración celular promueve el metabolismo anaeróbico que origina producción y acumulación de ácido láctico. De esta manera, en fases más tardías de la intoxicación, la acidosis metabólica se debe tanto a la presencia de ácido fórmico como a la acumulación de ácido láctico [1,2,8].

Los signos y síntomas de la intoxicación con metanol usualmente se limitan al sistema ner-

vioso central (SNC), los ojos y el tracto gastrointestinal. El consumo de metanol típicamente genera depresión moderada del SNC, seguida de un periodo de latencia de 12-24 horas, dependiendo, en parte, de la dosis de metanol [2,9,10]. Lo anterior se debe a que su metabolismo no se hace evidente hasta 24 horas después de la ingesta (rango de 1-72 horas), retardando el desarrollo de acidosis y síntomas tóxicos [1]. Pasado el periodo de latencia, aparece un cuadro de acidosis metabólica descompensada con brecha aniónica elevada y síntomas visuales. Los síntomas comúnmente referidos son: desórdenes gastrointestinales (náuseas, vómito, dolor abdominal), hiperventilación, desórdenes oculares (visión borrosa, fotofobia, movimientos oculares dolorosos e incluso ceguera) y neurológicos (cefalea, aturdimiento, coma, convulsiones) [2,4,10].

Los efectos neurotóxicos del ácido fórmico se manifiestan comúnmente con edema y lesiones necróticas de los ganglios basales, más específicamente el putamen, y hemorragias en la sustancia blanca subcortical [2,11,12]. La intoxicación severa con metanol se caracteriza por lesiones necróticas y hemorrágicas bilaterales a nivel del putamen con edema perilesional, sin ser la necrosis bilateral del putamen un hallazgo específico de intoxicación con metanol [2,10]. Estos hallazgos en imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) son observados generalmente después de un intervalo de varios días y raramente han sido reportados durante las primeras 72 horas de la intoxicación [10].

Ante un paciente con ingesta conocida o confirmada de metanol o un paciente con alto índice de sospecha basado en la historia clínica, las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorios, se debe enfocar el manejo específico en tres pilares: 1) inhibir el metabolismo del metanol, en nuestro medio utilizamos el etanol,

2) aumentar el metabolismo del formiato con ácido fólico y, 3) aumentar la eliminación de las sustancias tóxicas y corregir anomalías metabólicas severas con hemodiálisis [1].

El etanol se administra a través de dosis de carga y dosis de mantenimiento. La dosis de carga es de 0,8 g de etanol/kg de peso (aprox. 1 mL de etanol al 100% por kg de peso del paciente). La dosis de mantenimiento es de 130 mg de etanol/kg de peso/hora (aprox. 0,16 mL de solución de etanol al 100%/ kg de peso/ hora), buscando mantener niveles de 100-150 mg/dL. La administración IV debe ser de una solución al 5-10%. La administración oral puede ser de una dilución al 20-30%. Los problemas de la administración de etanol incluyen hipotensión, hipoglicemia, hiponatremia, embriaguez, pancreatitis, gastritis y flebitis. La dosis debe ser monitorizada estrictamente cada 1 a 2 horas para evitar niveles supra o subterapéuticos [1,2,7].

Para el ácido fólico se recomienda una dosis de 1 mg/kg/ dosis, máximo 50 mg de folato IV cada 4 a 6 horas por 24 horas o hasta que hayan sido eliminados el metanol y el formiato. El ácido fólico puede ser diluido en dextrosa al 5% para administrar en 30-60 minutos [1,2].

La hemodiálisis debe ser considerada para las siguientes condiciones: acidemia metabólica significativa (pH <7,30), anomalías en la visión, deterioro de los signos vitales a pesar de soporte en cuidado intensivo, falla renal o desequilibrio electrolítico que no responde a terapia convencional [2].

La intoxicación con metanol puede llevar a la muerte o generar secuelas oftalmológicas y neurológicas permanentes. El alto riesgo de muerte ha sido asociado con la presencia temprana de convulsiones o coma y pH arterial menor a 7. Revisiones retrospectivas de pacientes intoxicados con metanol han reportado que el 22% de los

sobrevivientes tienen secuelas visuales, las cuales incluyen ceguera y disminución de la agudeza visual. Otras secuelas que han sido reportadas incluyen síndrome similar a Parkinson (*Parkinsonian-like syndrome*), alteraciones cognitivas, paraplejías y espasticidad [13].

CONCLUSIONES

El caso que ha sido presentado es inusual, considerando las manifestaciones clínicas de ingreso de la paciente, en especial el compromiso neurológico precoz y la extensión de las lesiones cerebrales observadas en la tomografía. Aunque las intoxicaciones severas por metanol pueden estar caracterizadas por lesiones necróticas y hemorrágicas bilaterales en el putamen,

este compromiso usualmente es observado en imágenes tomográficas después de varios días; pocos casos han sido reportados en las primeras 72 horas después de la intoxicación.

Este caso ilustra la potencial severidad de la intoxicación por metanol y la necesidad de considerar este diagnóstico ante un paciente con un evento cerebrovascular agudo, en presencia de coma y acidosis metabólica de origen desconocido.

La sospecha del evento tóxico y su confirmación con estudios de laboratorio de toxicología permitió realizar el manejo específico de la intoxicación; sin embargo, el severo compromiso neurológico inicial originó secuelas altamente incapacitantes para la paciente.

REFERENCIAS

1. Sharma AN. Toxic alcohols. Chapter 66 in: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 980-990.
2. Barceloux DG, Bond R, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(4):415-446.
3. IPCS International Programme on Chemical Safety. Environmental health criteria 196: Methanol. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 1997.
4. IPCS International Programme on Chemical Safety. Poison information monograph 335: Methanol. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety 2001.
5. Alejo H, Heredia P, Moreno C, Ramírez L. Vigilancia intensificada de licores e intoxicaciones por metanol durante la temporada de fin de año. Diciembre 2000-enero 2001. *Boletín Epidemiológico Distrital, Bogotá, D.C. Secretaría Distrital de Salud* 2001;6(1):7-10.
6. Semana Epidemiológica 52. Sistema de Vigilancia en Salud Pública-Sivigila. Disponible en: URL: http://www.ins.gov.co/pdf/vcsp/Tablas/2005/2005_semana_52.pdf. Consultado el 27 septiembre de 2006.
7. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001;344:424-9.
8. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986 Sep-Oct; 1(5):309-34.
9. IPCS International Programme on Chemical Safety. Health and safety guide No. 105: Methanol. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 1997.

10. Girault C, Tamion F, Moritz F, Callonec F, Droy JM, Bormanhand G *et al.* Fomepizole (4-methylpyrazole) in fatal methanol poisoning with early CT scan cerebral lesions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(6):777-80.
11. Cursiefen C, Bergua A. Acute bilateral blindness caused by accidental methanol intoxication during fire "eating". *Br J Ophthalmol* 2002;86:1064-1065.
12. Önder F, İlker S, Kansu T, Tatar T, Kural G. Acute blindness and putaminal necrosis in methanol intoxication. *Int Ophthalmol* 1998-1999;22(2):81-4.
13. Ford MD, McMartin K. Ethylene glycol and methanol. Chapter 93 in: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. *Clinical toxicology*. 1th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 757-767.