

# ACIDOSIS METABOLICA DE ORIGEN TOXICOLOGICO

**DRA. VEGA ALEJANDRA**

**TOXIMED:** Cortese Silvia, Di Nardo Victoria, Neira Alejandra,  
Mathius Helena y Portela Mariana

# Caso Clínico

- Paciente masculino de 26 años de edad con antecedente de esquizofrenia en tratamiento con clozapina 200mg/día ingresa a la guardia en ambulancia el 23/12/2016 a las 9hs por deterioro del sensorio.
- Fue encontrado por su madre a las 6:30hs y la última vez visto despierto fue a la 1:30hs. Familiar refiere que en la habitación del paciente se encontraron 2 blisters vacíos de clozapina 100mg (2000mg) y 2 blisters vacíos de clonazepam 2mg (40mg)

# Examen físico

- Al ingreso: Glasgow 4/15 (O1-V2-M1), pupilas mióticas fotoreactivas, ROT conservados, sin clonus ni rigidez. Afebril, Regular mecánica ventilatoria, BEAB. Hemodinamicamente estable, normotenso, FC 90lpm, sin signos de falla de bomba. Abdomen blando, depresible, indoloro, RHA +. HGT 166mg/dl
- ECG: sinusal, FC 95, QTc 459mseg
- Se realizó IOT con propofol y midazolam y se conecta a ARM.
- Se colocó SNG y se realizó LG obteniendose restos de comprimidos
- Se realizó CA 1gr/Kg dosis única

# Estudios complementarios al ingreso

- TAC de encéfalo sin alteraciones
- Laboratorio: Hto 41, Hb 14.8, GB 11200, plaquetas 213000, TP 77, KPTT 26, BT 1.2, GOT 26, GPT 38, Fal 55, LDH 364, glucemia 192, Urea 33, Creatinina 1.18, Na 134, K 3.5, Cl 93, **CPK 290**, Mg 1.8, P 3.4, **pH 7.26**, **pCO2 29**, **pO2 96**, **BIC 13**, **EB -13**, **SAT 95%**, **lactato 3.1**
- **Anion GAP: 28**
- Screening de drogas de abuso de orina: negativo
- Rx de tórax: sin alteraciones pleuropulmonares

1. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?
2. ¿Qué otros estudios complementarios solicitaría?
3. ¿Tomaría alguna otra conducta?

# 1. Diagnósticos diferenciales

- Etanol
- Metanol, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol
- Acido acetil salicilico
- Sales de hierro
- Cianuro y otros gases tóxicos
- Metformina
- Paracetamol y acidosis piroglutamica

## Use of Anion Gap in the Evaluation of a Patient With Metabolic Acidosis

Alfred A. Vichot, MD, and Asghar Rastegar, MD

Am J Kidney Dis. ■(■):■-■. © 2014 by the National Kidney Foundation, Inc.

### Box 1. Causes of High Anion Gap Metabolic Acidosis

#### Common

- Lactic acidosis
- Ketoacidosis
- Acute kidney injury
- Chronic kidney disease
- Methanol poisoning
- Ethylene glycol poisoning
- Salicylate poisoning

#### Uncommon

- Diethylene glycol poisoning
- Propylene glycol poisoning
- 5-Oxoproline acidosis
- D-Lactic acidosis

# Case Files from the University of California San Diego Health System Fellowship Coma and Severe Acidosis: Remember to Consider Acetaminophen

J. Med. Toxicol. (2015) 11:368–376

Janna H. Villano<sup>1,2</sup> · Charles W. O'Connell<sup>1,2</sup> · Binh T. Ly<sup>1</sup> · Aaron Schneir<sup>1</sup>

A 28-year-old man was brought to the Emergency Department (ED) for evaluation of a depressed level of consciousness that developed while in jail. Sixteen hours previously, he had been arrested on charges of murder. The patient's mental status was

Physical examination was notable for a depressed level of consciousness. His eyes remained closed to pain, he withdrew all extremities equally to pain, and he was non-verbal. He had no signs of trauma, and his pupils were normal in size and reactive. Rapid sequence tracheal intubation was performed for airway protection. An electrocardiogram was normal except for sinus tachycardia at a rate of 111/min. An initial peripherally drawn arterial blood gas obtained immediately after intubation revealed: pH 6.97, pCO<sub>2</sub> 40 mmHg, pO<sub>2</sub> 215 mmHg. A computed tomography scan of the brain was

- **Alcoholes tóxicos:**

- Ebriedad: no ayuda a excluir. Es más frecuente en metanol que en glicoles
- Síntomas oculares: su ausencia no excluye el diagnóstico. No es específico de metanol, ya que se presenta en intoxicación por metformina y cetoacidosis alcohólica
- Acidosis progresiva: la resolución rápida ayuda a excluir metanol y glicoles, pero no es una opción diagnóstica
- Lactato: aumenta por distintos motivos en todos los alcoholes tóxicos
- Osmol GAP: su ausencia no excluye el diagnóstico de alcoholes tóxicos
- Hipocalcemia, cristaluria de oxalatos de calcio e IRA progresiva: su ausencia no excluye el dx

- **Metformina**

- **Cianuro (acetónitrilos)**

- Hipotensión: generalmente ocurre asociada a acidosis grave. Pero su ausencia no excluye el dx
- Arteriolización venosa: se presenta siempre que exista disfunción mitocondrial con inhibición de la fosforilación oxidativa

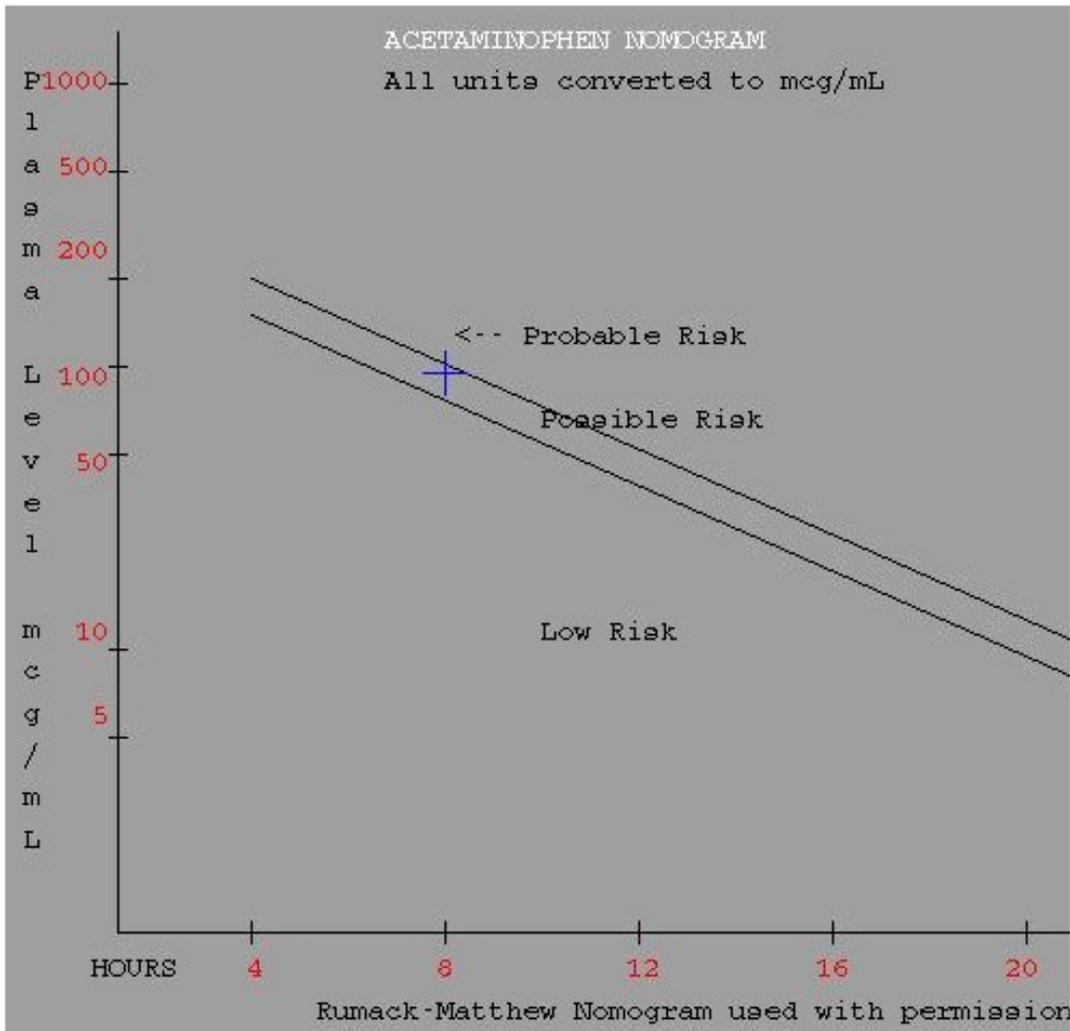
# Evolución

- Se reinterroga a la madre y padre (familiares convivientes) por medicamentos disponibles por el paciente
- La madre refiere ser asmática y estar medicada con teofilina
- El padre refiere que trajo del exterior comprimidos de ácido acetil salicílico
- Ambos concuerdan con la presencia de un tercer medicamento que no saben cuál es.
- Niegan disponibilidad de acceso a metanol, etilenglicol u otros alcoholes
- Se solicita sedimento urinario, osmolaridad medida, alcoholemia, cetonemia, dosaje de teofilina, dosaje de salicilatos, dosaje de paracetamol

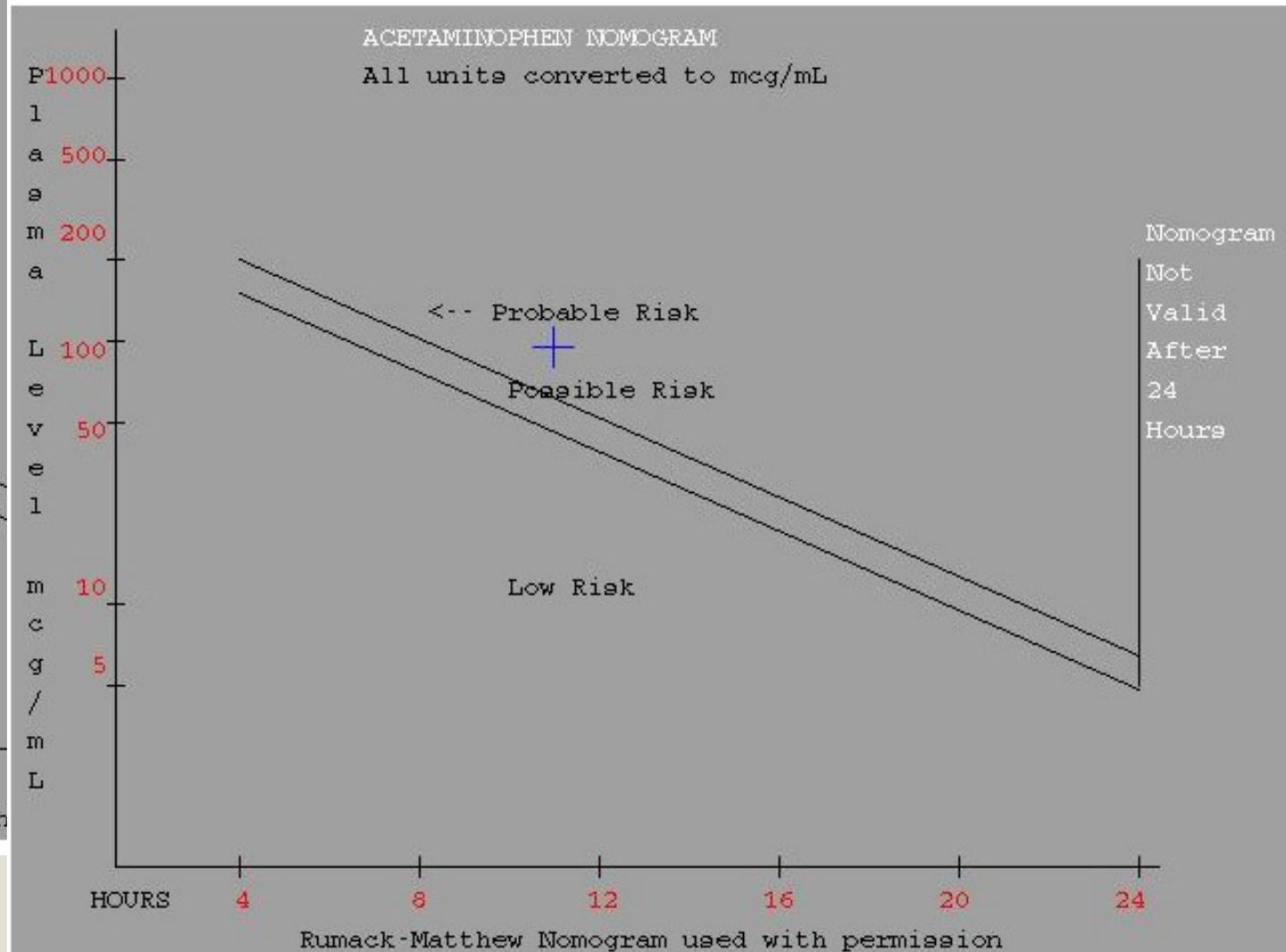
# Laboratorios

- Cetonemia: negativa
- Osmolaridad medida 282mosl/L
- Osmolaridad calculada 296-288
- Osmol GAP 14-6
- Alcohol en sangre: 0.06gr/L
- Orina: sin cristales, pH 5
- Teofilina < 0.05mcg/ml
- Salicilatos en sangre < 0.36mmol/L
- Paracetamol en sangre: 625mcmol/L = 94.4 mcg/ml

# ACETAMINOPHEN TOXICITY CHART



# ACETAMINOPHEN TOXICITY CHART



# Evolución

- Se inicio N-acetilcisteína al 20% solución: 63ml de dosis de carga diluida en 100ml de Dx5% y luego dosis de mantenimiento 32ml en 50ml de Dx5% cada 4h hasta completar 17 dosis
- Se realizó weaning a las 48hs y extubación a las 72hs
- Al interrogatorio dirigido el paciente refirió ingesta de comprimidos de paracetamol además de medicación psiquiátrica
- Nunca presentó alteraciones del hepatograma, del coagulograma ni la función renal

	pH	pCO2	pO2	BIC	EB	SAT	Lactico	Na	K	Cl	AGAP
23/12 9hs	7.26	29.9	95.6	<b>13</b>	-12.8	95.4	3.1	134	3.5	93	<b>28</b>
12hs	7.35	22.5	126.6	<b>12</b>	-11.5	98.5	2	135	3.1	102	<b>21</b>
19hs	7.39	19	132	<b>11.2</b>	-11.3	99	1.3	137	3.4	105	<b>20.8</b>
23hs	7.32	23	122	<b>11.6</b>	-12.5	98		137	3.1	105	<b>20.4</b>
24/12 7hs	7.34	25.1	110.9	<b>13.1</b>	-10.9	97.7	1.2	138	3.6	107	<b>17.9</b>
18hs	7.37	30.1	42.3	<b>17</b>	-6.9	75	1.2	143	3.3	107	<b>19</b>
25/12	7.27	40.9	72	<b>18.7</b>	-7.6	91	2	143	4.1	113	11.3
26/12	7.28	43.8	160.8	<b>20.2</b>	-6.3	99		146	3.7	113	12.8
29/12	7.43	43.7	74.6	<b>28.6</b>	3.9	95.4	1.4	134	3	98	7.4

# Evolución

- Al 4to día presentó registro febril e hipvoentilación en base izquierda. Se inicio AMS que se roto a piperacilina tazobactam y vancomicina a las 24hs por persistencia de registros febriles y leucocitosis en ascenso
- Fue evaluado por Psiquiatría que inició risperidona y decidió derivación a institución psiquiátrica

- Paciente con sobreingesta medicamentosa



- Sme sedativo hipnótico



- Acidosis metabólica con AGAP sin Osmol GAP

- Deberíamos iniciar NAC antes de obtener resultado de dosaje?

Por qué se produce la acidosis metabólica con AGAP aumentado en la intoxicación por paracetamol?

**Acetaminophen Toxicity and 5-Oxoproline (Pyroglutamic Acid): A Tale of Two Cycles, One an ATP-Depleting Futile Cycle and the Other a Useful Cycle**

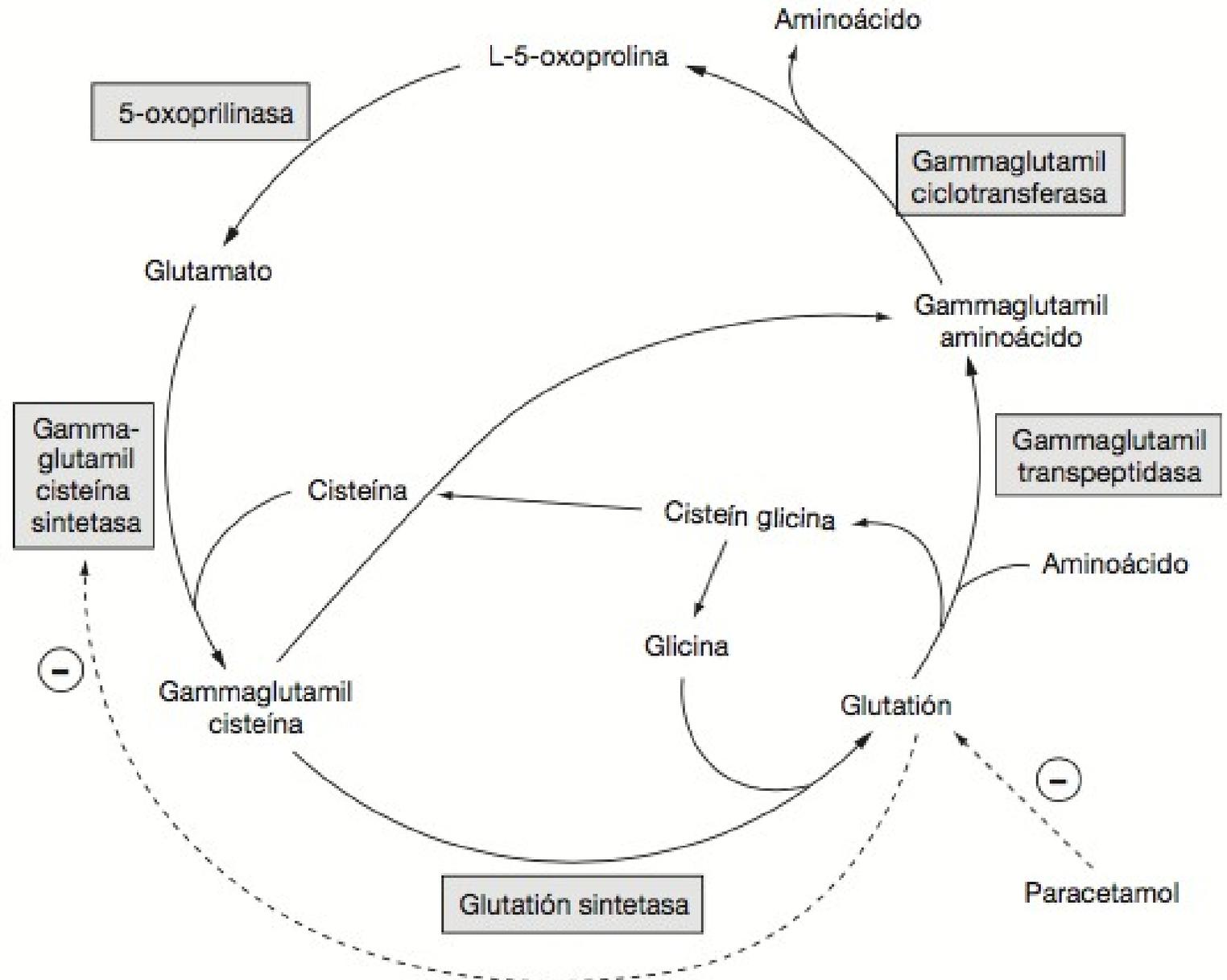
*Michael Emmett*

*Clin J Am Soc Nephrol* 9: 191–200, 2014. doi: 10.2215/CJN.07730713

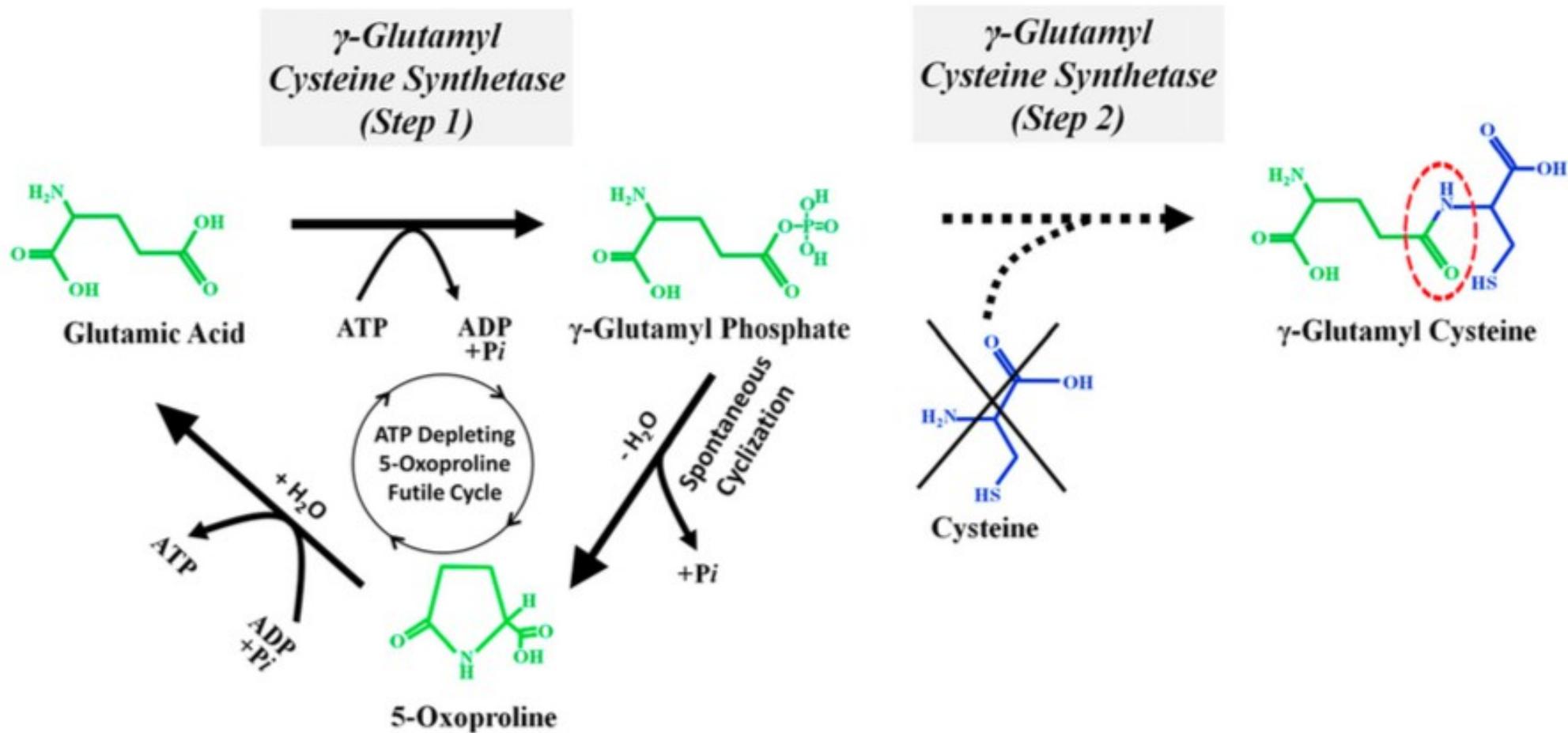
- Pacientes que se encuentran medicados crónicamente con paracetamol y en sobreingestas agudas por paracetamol puede desarrollarse acidosis metabólica con AGAP aumentado por ácido piroglutámico o 5 oxoprolina

# Ciclo gamma glutamil

- La intoxicación por paracetamol:
  - agota las reservas de glutatión
  - genera NAPQI que provoca disfunción mitocondrial con depleción de ATP (entre otros)



## The ATP Depleting Futile 5-Oxoproline Cycle



- Es activado por la presencia de paracetamol

# Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup

S. GOSSELIN,<sup>1</sup> D. N. JUURLINK,<sup>2</sup> J. T. KIELSTEIN,<sup>3</sup> M. GHANNOUM,<sup>4</sup> V. LAVERGNE,<sup>5</sup> T. D. NOLIN,<sup>6</sup> R. S. HOFFMAN,<sup>7</sup>  
and on behalf of the extrip workgroup\*  
*Clinical Toxicology* (2014), **52**, 856–867

**Table 2.** Physical chemical and toxicokinetic parameters of acetaminophen.

Molecular weight	151.2 Daltons
Volume of distribution	0.8–1.0 L/kg
Protein binding	25%
Oral bioavailability	60%–95%
Therapeutic range	8–20 mg/L (55–133 µmol/L)
Conversion factor	1 mg/L = 6.62 µmol/L
Toxic exposure	Single acute ingestion > 150 mg/kg (adults) > 200 mg/kg (children)
Half-life (therapeutic)	1–2 h
Lethal dose	> 500 mg/kg

- Sugieren realizar tratamiento extracorporeo en intoxicación grave por paracetamol.  
**Recomendacion 2D** (Muy baja evidencia y de débil fuerza de recomendación)

**Table 8.** Executive summary of recommendations.

General Recommendation

- **ECTR is suggested in severe APAP poisoning (2D)**

ECTR is recommended:

- If the [APAP] more than 1000 mg/L (6620  $\mu$ mol/L) and NAC is **NOT** administered (1D).
- If the patient presents with altered mental status, metabolic acidosis, with an elevated lactate, and an [APAP] is more than 700 mg/L (4630  $\mu$ mol/L) and NAC is **NOT** administered (1D).
- If the patient presents with an altered mental status, metabolic acidosis, an elevated lactate, and an [APAP] is more than 900 mg/L (5960  $\mu$ mol/L) even if NAC *is* administered (1D).

ECTR is not recommended

- On the basis of the reported ingested dose if NAC is administered (1D).

ECTR is not suggested

- On the basis of reported ingested dose alone even if NAC is **NOT** administered (2D).
- Solely on the basis of the [APAP] if NAC is administered (2D).

Cessation of ECTR

- ECTR is recommended until sustained clinical improvement is apparent (1D).

Choice of ECTR

- Intermittent hemodialysis is the preferred ECTR in patients with APAP poisoning (1D).
- The following are acceptable alternatives if HD is not available:
  - Intermittent HP (1D)
  - CRRT (3D)
  - Exchange transfusion in neonates (2D)

Miscellaneous

1. NAC therapy should be continued during ECTR at an increased rate (1D).

***MUCHAS GRACIAS POR LA  
ATENCIÓN SOSTENIDA!!***

# Efectos adversos de NAC

## Common

- **Dermatologic:** Pruritus (1% to 3% ), Rash (4% to 5% ), Urticaria
- **Gastrointestinal:** Diarrhea, Nausea (2% to 7% ), Vomiting (9% to 12% )

## Serious

- **Cardiovascular:** Decreased cardiac function, Electrocardiogram abnormal, Hypervolemia
- **Immunologic:** Anaphylactoid reaction (0.1% to 0.2% ), Hypersensitivity reaction (Adult, 8% to 18%; pediatric, 10% )
- **Neurologic:** Status epilepticus
- **Respiratory:** Bronchospasm, Respiratory distress