

Management of Methanol Toxicity

Babak Mostafazadeh, MD, FACMT

Fellowship in Clinical Toxicology

Professor & Researcher, Toxicological Research Center

Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Toxic Alcohols

MANAGEMENT

- Immediate resuscitation of critically ill patients → Airway, Breathing and Circulation(Hypotension → Fluid resuscitation)
- GI decontamination → Rarely → Within 30 min → Rapid absorption + Limited binding to Activated Charcoal(Within 30 m)
- Alcohol Dehydrogenase(ADH) Inhibition
- Hemodialysis
- Adjunctive Therapy → Folate + Bicarbonate

Goal of Specific Treatment:

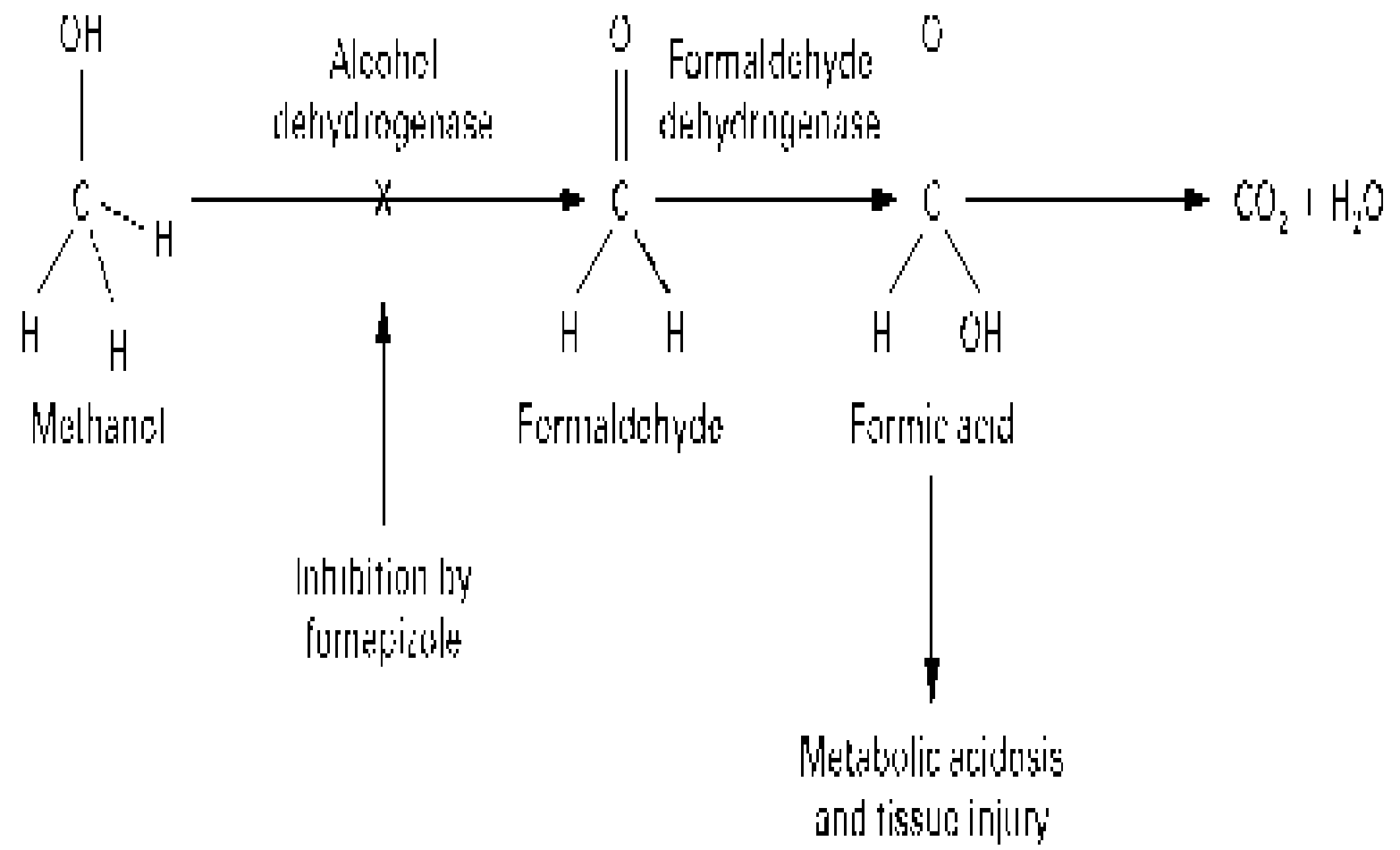
1. Prevent Further Metabolism of Toxic Alcohol
2. Eliminate Alcohol From Circulation

Toxic Alcohols

ADH Inhibition

Most important part of management Toxic alcohol poisoning
(after initial resuscitation) → Blockade of ADH

⇒⇒⇒ Although Hemodialysis should be anticipated in all cases, in some cases, ADH blockade may be the only therapy needed.



Toxic Alcohols

اندیکاسیون‌های درمان مسمومیت متانول با آنتی دوت (اتانول یا فومپیزول)

1. غلظت خونی متانول بیشتر از 20 mg/dL
2. شرح حال و شک قوی بالینی به مسمومیت متانول و حداقل دو مورد از سه مورد زیر:
 - (a) pH خون کمتر از 7.3
 - (b) بی کربنات کمتر از 20 meq/L
 - (c) در موارد همه‌گیری با هر میزان ظن بالینی به مسمومیت با متانول درمان شروع شود.

Toxic Alcohols

ADH Block → Ethanol + Fomepizole

↔ Although these 2 antidotes appear equally efficacious →

Fomepizole is much easier to use + Much more expensive

- Ethanol → Orally or IV → Maintain a serum concentration of approximately 100 mg/dl

Toxic Alcohols

Monitoring blood ethanol level is important → especially during Hemodialysis → Maintenance dose of Ethanol should be **doubled** during hemodialysis

If not → Methanol metabolism can resume when the ethanol level drops, resulting in worsening toxicity despite hemodialysis.

Toxic Alcohols

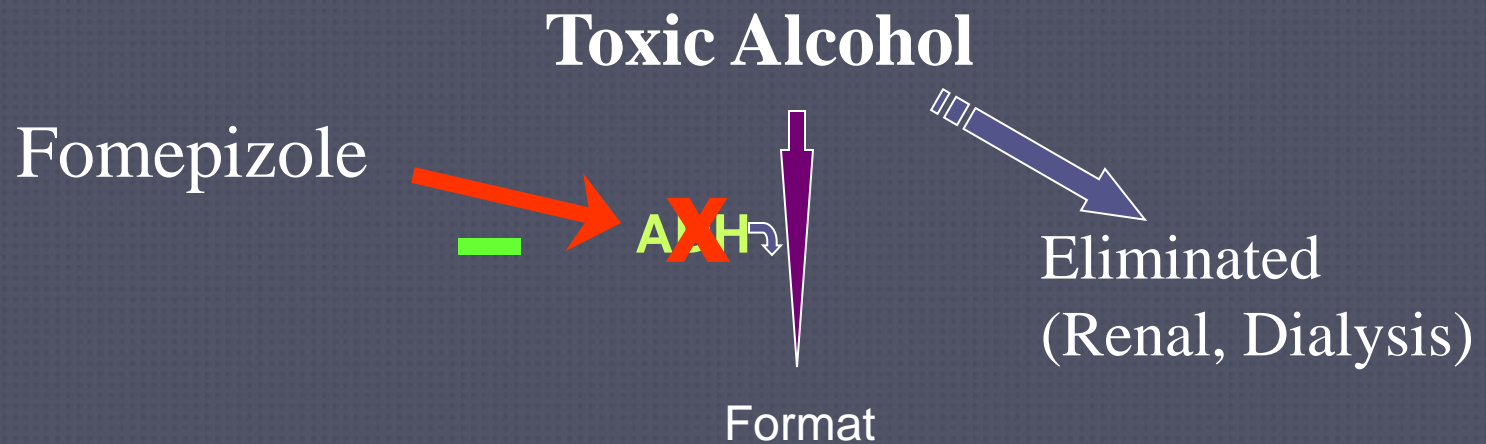
Fomepizole

- Fomepizole is a potent competitive inhibitor of ADH → prevent formation of toxic metabolites from ethylene glycol and methanol
- It may also have a role in halting the disulfiram–ethanol reaction.

Fomepizole (4-methypyrazole)



- Introduced in 1986
- Competitive Inhibitor of Alcohol Dehydrogenase (ADH)



Toxic Alcohols

SAFETY AND ADVERSE EFFECTS

- Headache, Nausea, Dizziness, Phlebitis, Rash, Fever, Eosinophilia, transient elevation of aminotransferase
- Fomepizole is not approved for use in **children**, but has been used successfully in children who have ingested ethylene glycol and methanol.
- Fomepizole is listed as pregnancy category C.

Fomepizole - How to Give: 1.5g/1.5mL (1g/mL)

1. **Loading Dose** → 15 mg/kg
2. **Maintenance** → 10 mg/kg q12 h x 48 h

After 48 h of therapy, Fomepizole induces its own metabolism, so the dose must be increased to 15 mg/kg every 12 hours

Toxic Alcohols

• فومپیزول را تا کی ادامه بدهیم؟ دو حالت دارد:

1. اگر آسیب ارگانه‌های حیاتی بدن اتفاق نیفتد و اسید و باز بدن نرمال باشد، فومپیزول را تا زمانی ادامه می‌دهیم که غلظت سرمی متانول به کمتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر برسد.

2. اگر آسیب ارگانه‌های حیاتی بدن اتفاق افتاده باشد و یا اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا باشد، فومپیزول را تا زمانی ادامه می‌دهیم که غلظت سرمی متانول به کمتر از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر برسد.

نکته: هیچ دلیل علمی اثبات شده‌ای مبنی بر **استفاده همزمان** فومپیزول و اتانول بعنوان آنتی دوت وجود ندارد. لذا استفاده همزمان ممنوع می‌باشد.

Toxic Alcohols

COMPARISON TO ETHANOL

- Ethanol and Fomepizole work by inhibiting ADH.

Ethanol → inexpensive + many disadvantages compared to fomepizole → CNS depression + dosing difficulties + lack of ready availability of IV formulation + need to closely monitor serum concentrations + Hepatitis + Pancreatitis + Phlebitis + Fluid and Electrolyte abnormalities + Hypoglycemia

Toxic Alcohols

- **Fomepizole** dosing is much easier without a need for serum concentration monitoring → Thus fomepizole is preferred → Ethanol should only be used when fomepizole is not readily available ⇒ **Main Disadvantage: Cost!**

Toxic Alcohols

Ethanol

- ADH has a much higher affinity for ethanol than either methanol or ethylene glycol.
- Most authors recommend maintaining a serum ethanol concentration of 100 mg/dL.
- **AVAILABILITY**

IV Sterile Ethanol Solution 5% and 10%

Toxic Alcohols

PHARMACOKINETICS AND DOSING

- Ethanol can be given either Enterally or IV.
- Concentration of 20% (orally) and 5–10% IV are well tolerated.
- Advantages of IV → Complete absorption + Avoidance of GI symptoms + ability to be administered to an unconscious or uncooperative patient

Toxic Alcohols

- ✓ Disadvantages of IV ethanol → difficulty in obtaining + Hyperosmolarity + possibility of osmotic dehydration + venous irritation
- ✓ Enteral Ethanol → rapidly absorbed and achieves peak concentrations in about 1–1.5 hours.

Toxic Alcohols

- IV loading dose should be administered **over 20–60 min**
- 10% ethanol concentration is preferable to the 5% concentration → limit the volume of fluid administered + limit local venous irritation + avoid postinfusion phlebitis
- 10% solution → patient should be observed for **Hyponatremia**
- Ethanol is rapidly dialyzed → maintenance dose should be **Tripled** during hemodialysis and concentration must be checked to assure that adequate protection is maintained.

Toxic Alcohols

Intravenous Administration of 10% Ethanol

- **Loading Dose** → 16 ml/kg over 1 h
- **Maintenance Dose** in without Chronic use history → 1.6-2.8 ml/kg every hours
- **Maintenance Dose** in Chronic Alcoholic → 3.2 ml/kg every hours
- During hemodialysis → Maintenance dose should be **Tripled**

Toxic Alcohols

Oral Administration of 20% Ethanol

- جهت آماده سازی الکل ۲۰٪ باید الکل ۹۶ درصد موجود در بیمارستان را با سرم قندی ۵٪ و یا نوشیدنی شیرین به نسبت یک به پنج رقیق کرد.
- Loading Dose: 1ml/kg of Ethanol 96% in 4-fold serum DW 5%
- **Maintenance Dose** in without Chronic use history → 0.2 ml/kg/h of Ethanol 96% in 5-fold serum DW 5%
- **Maintenance Dose** in Chronic Alcoholic → 0.6 ml/kg every hour of Ethanol 96% in 5-fold serum DW 5%
- During hemodialysis → Maintenance dose should be Tripled

Toxic Alcohols

- We generally recommend Fomepizole over Ethanol.
- **Ethanol may be preferable to Fomepizole** → If diagnosis is uncertain (no serum Methanol level available) and osmolal gap is only a little elevated (≤ 30 to 40 mOsm/kg) → Ethanol may be preferable if no visual disturbances are present, because it is Inexpensive.

Toxic Alcohols

Osmolal Gap

OG = measured serum osmolality(285) – calculated osmolality

CalculatedOsm \Rightarrow

$$2[\text{Na mmol/L}] + [\text{glucose mg/dL}] / 18 + [\text{BUN mg/dL}] / 2.8$$

Approximately 97% of osmolar gaps \rightarrow between -10 and +10

$$\text{Anion Gap} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) \rightarrow 12 \pm 8 \text{ mEq/L}$$

Toxic Alcohols

- Any patient with a **Reasonable History** of Methanol or ingestion → should be treated empirically until the definitive diagnosis is established
- Treatment should be considered for any patient with an Anion Gap Acidosis without another explanation or a markedly elevated Osmol Gap

Toxic Alcohols

- If Methanol level cannot readily be obtained and Anion and Osmolal gaps are difficult to interpret → Ethanol or Fomepizole therapy should be started in any patient →→→ Acidosis, Symptoms, or a History of a potentially toxic alcohol ingestion

Toxic Alcohols

Hemodialysis

- Definitive therapy for Toxic Alcohols → Hemodialysis
- Hemodialysis → Clears both Alcohols and Toxic Metabolites
+ Correct Acid–Base status disorder
- Indications for Hemodialysis → Controversial

Toxic Alcohols

Indications for Hemodialysis →

1. Toxic Alcohol Concentrations $\geq 50\text{mg}\%$
2. Severe Metabolic Acidosis → particularly if unresponsive to Bicarbonate and Ethanol therapy
3. **Visual impairment** → only absolute indication of any degree in a patient with metabolic acidosis or a detectable methanol level
4. Ingestion $\geq 1 \text{ g/kg}$ of Methanol
5. CNS (Seizure) signs and symptoms or Renal function abnormality

Toxic Alcohols

• اندیکاسیون ها:

1. غلظت سرمی متانول

- (a) غلظت سرمی متانول بالای 50 mg/dL بدون استفاده از اتانول و یا فومپیزول
- (b) غلظت سرمی متانول بالای 60 mg/dL در حضور استفاده از اتانول
- (c) غلظت سرمی متانول بالای 70 mg/dL در حضور استفاده از فومپیزول
- (d) در عدم دسترسی به غلظت سرمی متانول توصیه به استفاده از اسمولار گپ می شود. در تمامی الکلهای اسمولار گپ افزایش پیدا می کند. در صورت همزمانی اسیدوز متابولیک با اسمولار گپ بیشتر از ۱۰ مسمومیت با الکل های توکسیک مطرح می شود. لکن اسمولار گپ بالاتر از ۵۰ به همراه اسیدوز متابولیک قویاً تأیید کننده مسمومیت با الکلهای توکسیک است.

Toxic Alcohols

2. مسمومیت شدید براساس یافته های بالینی و پاراکلینیک:

(a) کما

(b) تشنج

(c) هرگونه نقص بینایی جدید

(d) اسیدوز متابولیک: pH کمتر از ۷.۱۵ و یا اسیدوز متابولیک مقاوم علی رغم دریافت

آنتی دوت و درمانهای حمایتی مدیکال

(e) آنیون گپ بیشتر یا مساوی ۲۴

3. در زمینه اختلال عملکرد کلیه ها

- نکته ۱: زمان پیشنهادی برای هر نوبت دیالیز حداقل ۴-۶ ساعت می باشد.

Toxic Alcohols

- End-organ Toxicity or Severe Acidosis → ADH blockade + Emergent Hemodialysis
- Minimal signs of toxicity + Normal Renal function → ADH blockade alone
- Some patients will require multiple courses of hemodialysis.

Toxic Alcohols

همودیالیز را تا کی ادامه می دهیم؟

دو حالت وجود دارد:

الف- اگر آسیب ارگانهای حیاتی بدن اتفاق نیفتد و اسید و باز بدن نرمال باشد، تا زمانی

ادامه می دهیم غلظت سرمی متانول به کمتر از 20 mg/dL برسد.

ب- اگر آسیب ارگانهای حیاتی بدن رخ داده باشد و یا اسیدوز متابولیک ایجاد شده باشد،

تا زمانی ادامه می دهیم بهبودی بالینی قابل قبول ایجاد شود و اسیدوز متابولیک اصلاح

گردد.

• نکته ۳: بعلت توزیع مجدد متانول، ممکن است علایم بالینی و اختلال در اسیدو باز بعد

از اتمام همودیالیز رخ بدهد.

Toxic Alcohols

- Serum Formate concentration → may also be used as a guide to hemodialysis
- Continuous venovenous hemodialysis(CVVH) and Peritoneal dialysis may also remove methanol but not as effectively as hemodialysis.
- Hemoperfusion is **ineffective**.

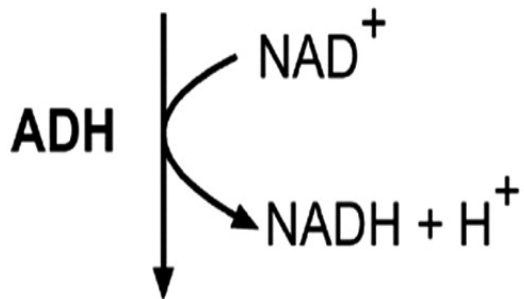
Toxic Alcohols

- Continuous renal replacement therapy (CRRT) such as venovenous hemodiafiltration has occasionally been used in patients with toxic alcohol poisoning.
- Hemodialysis is much more efficient at clearing xenobiotics than CRRT.

Toxic Alcohols

- Folate and Leucovorin enhance the clearance of Formate.

Ethanol



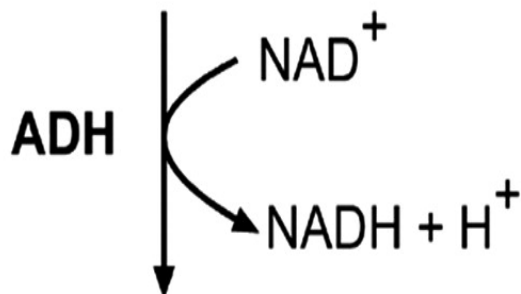
Acetaldehyde

ALDH

Acetic acid

Acetyl Co-A

Methanol



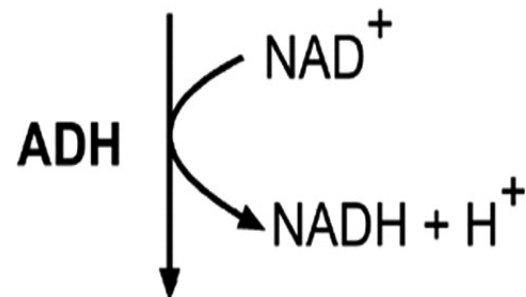
Formaldehyde

FMD

Formic acid

CO₂
+
H₂O

Ethylene glycol



Glycoaldehyde

ALDH

Glycolic acid

Glyoxylic acid

α -hydroxy- β -
keto adipate

Oxalic acid

Glycine

Toxic Alcohols

Leucovorin (folinic acid)

Folate and Leucovorin enhance the clearance of Formate.

1 mg/kg IV up to 50 mg every 4 minimum for 24 h

If folinic acid is unavailable, folic acid, in the same dose, can be used.

Toxic Alcohols

Sodium Bicarbonate administration:

- هدف حفظ بیکربنات سرم در حد 15 meq/L می باشد.

لذا در اسیدوز متابولیک بایستی HCO_3^- deficit از فرمول زیر محاسبه شود.

$$\text{HCO}_3^- \text{ deficit} = [15 - \text{serum HCO}_3^-] \times [\text{total body weight (kg)} \times 0.5]$$

نصف مقدار محاسبه شده طی ۳-۴ ساعت و مابقی طی ۸ تا ۲۴ ساعت تجویز شود.

در طی درمان با بیکربنات سدیم باید به هیپوکالمی و اورلود حجم مایعات بدن توجه شود.

Toxic Alcohols

- استفاده از کورتیکواستروئید و اریتروپوئین:

در صورت داشتن علائم چشمی تجویز متیل پردنیزولون با دوز ۲۵۰mg هر ۶ ساعت بصورت انفوزیون به مدت ۳ تا ۵ روز و سپس قرص پردنیزولون ۱ میلی گرم به ازاء کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز به همراه استفاده از آنتی اسید جهت محافظت معده و اریتروپوئین با نام تجاری EPREX با دوز ۱۰۰۰۰IU هر ۱۲ ساعت به مدت ۳ تا ۵ روز بصورت زیر پوستی (SC) توصیه می شود. اما دلایل قوی در خصوص تجویز آنها وجود ندارد.

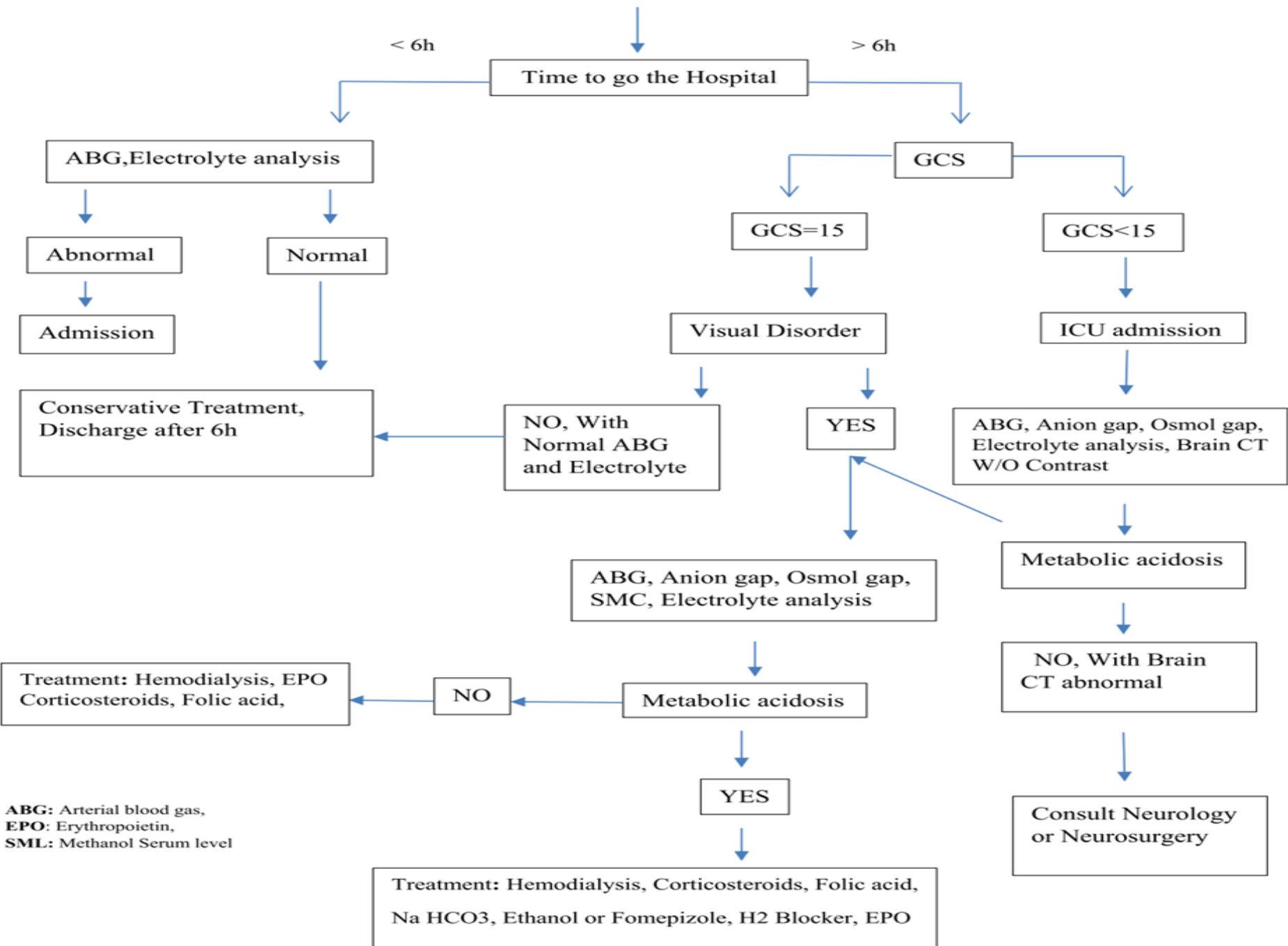
MANAGEMENT

Stem cell transplantation is an emerging therapy that shows promise for treating vision loss from methanol poisoning.

One case series of 5 patients with complete blindness from methanol poisoning between were treated with stem cells ranging from 1 week to 12 weeks after exposure.

All showed significant recovery of their vision.

Alcohol Ingestion History



ABG: Arterial blood gas,
EPO: Erythropoietin,
SML: Methanol Serum level

Toxic Alcohols

◇ اپیدمی و بیماریابی فعال

◇ براساس تعریف، بروز بیش از سه مورد از مسمومیت با متانول در یک منطقه در فاصله زمانی ۲۴ ساعت مطرح کننده بروز همه گیری است.

◇ از آن جا که داده های کیفی نشان می دهد در اغلب موارد مسمومیت با متانول در بزرگسالان متعاقب مصرف گروهی الکل آلوده رخ می دهد، برقراری رابطه درمانی مثبت، ایجاد اعتماد، آموزش و بیماریابی فعال از طریق بیمار، خانواده، و همراهان توصیه می شود.

◇ لذا در موارد همه گیری باید اطلاع رسانی و آموزش عمومی سریع در نظر گرفته شود.

◇ مرور تجربه دانشگاه های علوم پزشکی کشور در تامین پاسخ به بروز موارد همه گیری مسمومیت با متانول نشان می دهد تاخیر در اطلاع رسانی (بیش از ۲۴ ساعت) با افزایش قابل

توجه موارد مرگ و آسیب های دائمی همراه است

Toxic Alcohols

◆ از آنجا که تشخیص به موقع بروز همه‌گیری و اطلاع‌رسانی از طریق رسانه‌های گروهی محلی، نقش بسیار مهمی در کاهش موارد مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن دارد باید از کلیه پزشکان و پیراپزشکان خواسته شود که دقت زیادی در بیماریابی و تشخیص به موقع مسمومیت با الکل متانول داشته باشند.

◆ توصیه‌های لازم حین ترخیص:

◆ در صورت بروز هرگونه اختلال بینایی جدید از جمله تاری دید و یا احساس ناراحتی در نگاه کردن به نور(فتوفوبی) و یا ... و همچنین علایمی از جمله تهوع، سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی و یا تشنج سریعاً به اولین مرکز درمانی مراجعه نمایند.