



Toxicidad por metanol y su efecto sobre las vías visuales

Alina González-Quevedo Monteagudo ¹ .

¹Neurología aglez@infomed.sld.cu

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El envenenamiento por metanol y su asociación con toxicidad severa sobre el sistema nervioso central y ocular, constituyen un problema de salud en todo el mundo. Las características clínicas de la intoxicación aguda por metanol han sido minuciosamente detalladas, e incluyen acidemia fórmica, acidosis metabólica, toxicidad visual, coma y, en casos extremos, la muerte. No obstante, el efecto de la exposición crónica a bajas dosis de metanol ha sido poco estudiado. Entre 1992-1993, la aparición de una epidemia de neuropatía óptica y periférica que llegó a afectar a más de 50.000 personas en Cuba, hizo pensar a algunos investigadores en la posibilidad de que participara en el proceso una intoxicación crónica por metanol.

PALABRAS CLAVE: metanol, toxicidad, exposición aguda, exposición crónica, neuropatía óptica, neuropatía periférica.

INTRODUCCIÓN

El metanol es utilizado comúnmente como un solvente orgánico industrial, se ha desarrollado su uso como combustible alternativo y se encuentra a la disposición del público en una amplia variedad de productos. La utilización tan expandida de esta sustancia, incrementa la probabilidad de la exposición aguda o crónica al mismo y subraya la importancia de conocer

los mecanismos fisiopatológicos responsables de su toxicidad.

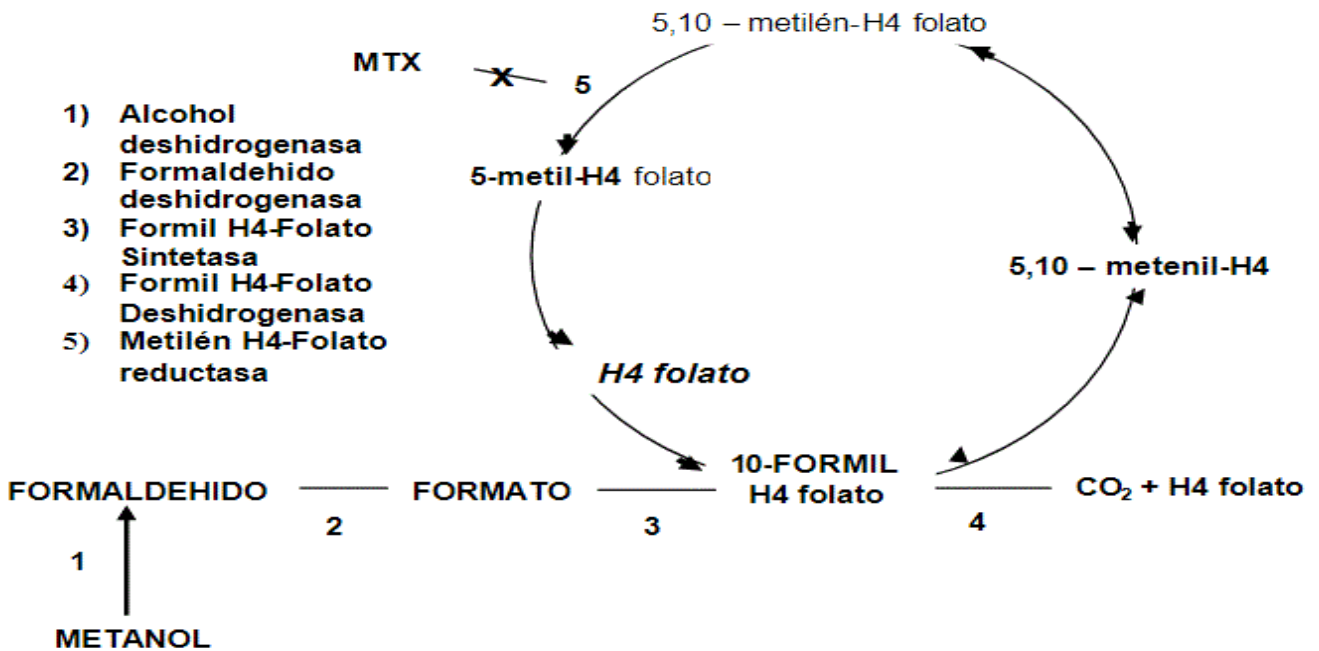
En la actualidad, son bien conocidos los efectos del envenenamiento por metanol en el sistema nervioso central (SNC) y especialmente en las vías visuales. La ceguera o déficit visual severo son posiblemente las secuelas más frecuentes en el hombre. Además, por su acción a nivel de la maquinaria energética mitocondrial, la intoxicación crónica por metanol ha sido utilizada experimentalmente como un modelo de neuropatía óptica.

EL METANOL COMO SUSTANCIA NEUROTÓXICA

El envenenamiento por metanol y su asociación con toxicidad severa sobre el sistema nervioso central y ocular, constituyen un problema de salud en todo el mundo. Las características clínicas de la intoxicación aguda por metanol han sido minuciosamente detalladas, e incluyen acidemia fórmica, acidosis metabólica, toxicidad visual, coma y, en casos extremos, la muerte (Ingemansson, 1984).

En las especies de mamíferos el metanol es metabolizado a formaldehído en el hígado, y por pasos oxidativos subsecuentes, a través de una vía dependiente del tetrahidrofolato (THF) (Eells y col., 1982), se forman ácido fórmico y dióxido de carbono (Fig 1). Se ha identificado al ácido fórmico como el metabolito responsable de los efectos tóxicos del metanol, el cual inhibe la citocromo oxidasa, interfiriendo así directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria (Eells y col., 1996; Wallace y col., 1997). Existe evidencia de que el ácido fórmico inhibe la función mitocondrial en la retina y aumenta el estrés oxidativo. Su acción citotóxica se ejerce de manera diferenciada sobre los fotorreceptores, con una recuperación parcial de las respuestas dominadas por los bastones y ninguna recuperación sobre las respuestas mediadas por conos Ultravioleta (UV) (Semmes y col., 2001).

Fig 1: Metabolismo del metanol



No obstante, la susceptibilidad a la intoxicación por metanol es muy variable en los humanos, y aun más entre las diferentes especies de animales, dependiendo principalmente de la eficacia del ciclo de un carbono dependiente de tetrahydrofolato (THF). Los humanos y los primates no humanos son muy sensibles a los efectos tóxicos del metanol, mientras que los roedores, conejos y perros, entre otras especies, no lo son (Makar y col., 1990; Eells y col., 1996). Dos mecanismos han sido considerados para explicar la baja oxidación del formato en especies susceptibles a la intoxicación por metanol: niveles hepáticos más bajos de tetrahydrofolato (THF) y capacidad reducida de la 10-formiltetrahydrofolato deshidrogenasa (Cook y col., 2001).

Para estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación por metanol, se han utilizado modelos en no primates, en los cuales se ha inhibido la oxidación del formato, a través de la disminución de los niveles de folatos para incrementar la susceptibilidad de los animales a la acción neurotóxica del metanol. Esto se ha logrado con la administración de dietas deficientes en folatos (Lee y col., 1994; Sadun, 1998) o empleando sustancias químicas que interfieren con la regeneración del tetrahydrofolato: óxido nitroso (Eells y col., 1996; Seme y col., 2001) o metotrexate (Barford y col., 1980).

Los animales tratados con metanol a altas dosis, una vez inhibido el metabolismo del tetrahydrofolato (THF), acumulan formato a concentraciones tóxicas y desarrollan acidemia fórmica, acidosis metabólica y toxicidad visual, lo cual es análogo al síndrome de envenenamiento por metanol en humanos (Eells, 1996; Lee y col., 1994).

Los estudios electrofisiológicos en estos modelos han arrojado fundamentalmente:

1) disminución del potencial evocado cortical por flash, lo cual indica una interrupción de la conducción neuronal a lo largo de la vía visual primaria (Eells, 1991).

2) disminución de la amplitud de la onda "b" del electroretinograma, seguida de una menor reducción de amplitud de la onda "a" (Murray y col., 1991). La onda "b" del electroretinograma es generada por la despolarización de las células gliales de Müller y refleja la actividad sináptica a nivel de las células bipolares. Esta onda es extremadamente sensible a condiciones que interfieren con el metabolismo energético retiniano (Wallace y col., 1997).

Las mediciones bioquímicas demuestran una reducción significativa de la actividad de la citocromo oxidasa y de las concentraciones de Adenosín Trifosfato (ATP) en la retina y cerebro de ratas intoxicadas con metanol, sin modificación de la actividad de la enzima a nivel hepático, renal, ni cardíaco (Eells y col., 1995).

Los estudios morfológicos combinados con histoquímica de la citocromo oxidasa han revelado edema retiniano generalizado, vacuolización de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario, hinchamiento de mitocondrias y reducción de la actividad de la citocromo oxidasa en las mitocondrias de los fotorreceptores (Murray y col., 1991; Eells y col., 1995). Los hallazgos anteriormente mencionados indican que el formato actúa como una sustancia tóxica mitocondrial retiniana y sugieren que las acciones retinotóxicas del formato pueden ser debidas a diferencias específicas de los tejidos, relacionadas con los mecanismos de transporte mitocondrial o con el metabolismo mitocondrial.

La susceptibilidad incrementada a la intoxicación por metanol del Sistema Nervioso Central (SNC) y, específicamente, del sistema visual es muy bien conocida (Wallace y col., 1997; Sadun, 1998). El tejido nervioso posee poca capacidad glicolítica y depende casi exclusivamente de la fosforilación oxidativa para la obtención de energía. Esto, unido a la alta demanda bioenergética, lo hace particularmente vulnerable a la disfunción mitocondrial (Wallace, 1997).

EPIDEMIA DE NEUROPATIA ÓPTICA Y PERIFÉRICA EN CUBA

El efecto de la exposición crónica a bajas dosis de metanol ha sido poco estudiado. Sin embargo, la aparición de una epidemia de neuropatía óptica y periférica en Cuba entre 1992-1993, que llegó a afectar a más de 50.000 personas (Sadun y col., 1994), hizo pensar a algunos investigadores en la posibilidad de que participara en el proceso una intoxicación crónica por metanol. No cabe duda de que en la presentación de esta epidemia influyeron múltiples factores, y que como ocurre en este tipo de enfermedades, no haya un solo agente causal. Las asociaciones epidemiológicas situaron entre los factores de riesgo más sobresalientes el tabaquismo, la ingestión de bebidas alcohólicas, la pérdida de peso, el ejercicio y la falta de alguna de las comidas del día.

Sadun y col. (1994) señalaron la presencia de aproximadamente un 1% de metanol en muestras de ron de destilación "casera" tomadas en la provincia de Pinar del Río. Posteriormente, se comprobó la presencia de un marcado déficit de folatos en más del 50% de un grupo de pacientes con neuropatía óptica epidémica e incremento de formato en el

25% (Eells y col., 2000). Teniendo en cuenta estos resultados, se sugirió que deficiencias nutricionales que conllevaron a la disminución de folatos y la ingestión de pequeñas cantidades de metanol en las bebidas alcohólicas, pudieran contribuir a la producción de estados energéticos deficitarios, que facilitarían la afectación del nervio óptico y pudieran contribuir a la aparición de neuropatía óptica epidémica en algunos pacientes.

También se documentó la deficiencia de tiamina en la población, el déficit de sustancias antioxidantes, y la presencia de un virus en el líquido cefalorraquídeo. Los estudios de aminoácidos en pacientes con neuropatía óptica epidémica (González-Quevedo y col., 2001) no presentaron un patrón típico de desnutrición, sino deficiencias selectivas de taurina y treonina.

Estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que la administración crónica de metanol provoca cambios histológicos y bioquímicos en retina y nervio óptico. Sadun (1998) encontró cambios en la retina, dados por degeneración axonal, vacuolización y zonas de edema, así como alteraciones a nivel de las mitocondrias. González-Quevedo y col. (2002) observaron incremento de la concentración de aspartato en el nervio óptico sin modificaciones histológicas.

En base a que muchos agentes tóxicos pueden producir daño histológico definitivo en el nervio óptico y de que la mayoría de éstos ejercen su acción a través de una disrupción de la función mitocondrial, Sadun (1998, 2002) postuló una hipótesis para explicar cómo y por qué en el contexto de una insuficiencia mitocondrial podría producirse un daño neurológico selectivo. Teniendo en cuenta que la lesión mitocondrial crónica conlleva una insuficiencia de Adenosín Trifosfato (ATP) y que el transporte axoplásmico de las mitocondrias es un proceso altamente dependiente de energía (Siegel y col., 1999), llega a producirse un círculo vicioso (Fig. 2): disfunción mitocondrial - reducción de ATP - afectación del transporte axoplásmico de mitocondrias - más reducción de ATP, que finalmente provoca una claudicación mitocondrial, con la consiguiente muerte neuronal.

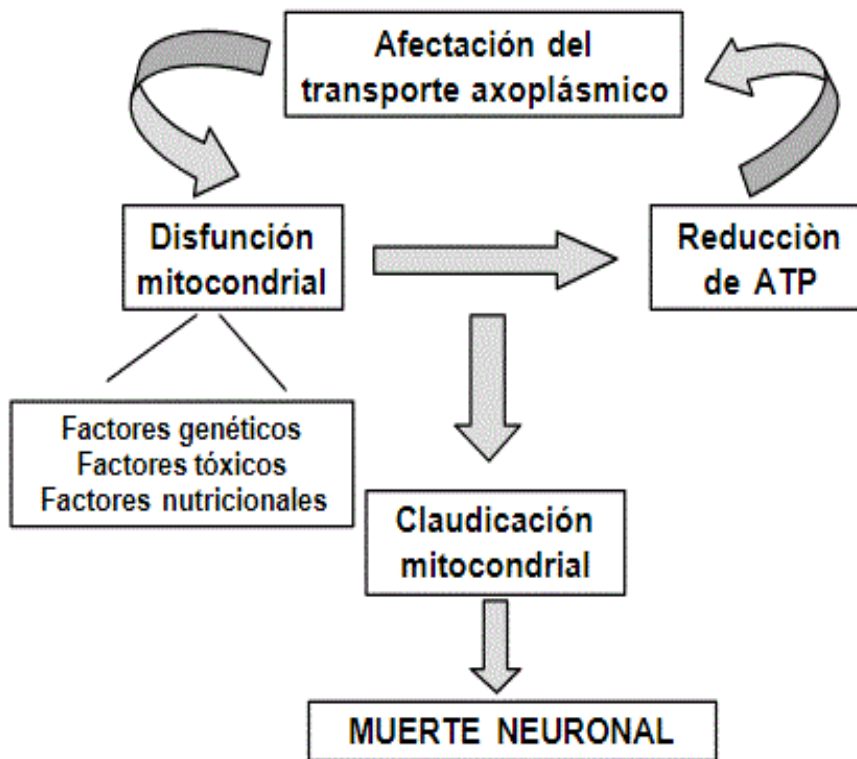


Fig 2: Círculo vicioso por déficit mitocondrial

La insuficiencia mitocondrial puede lesionar a cualquier célula del organismo. Sin embargo, todas las mitocondrias de las neuronas se forman en el soma y deben ser transportadas a los nódulos de Ranvier y a la terminación sináptica por transporte axoplásmico. Al estar afectada la fosforilación oxidativa se bloquea el transporte axoplásmico. Así, se comprometen más las fibras más largas, las más finas, las de disparo más frecuente, y aquellas con poca mielina o sin mielina, que son metabólicamente más ineficientes. Esto finalmente lleva a la interrupción completa del sistema de transporte, dando lugar a la disfunción y muerte celular. Las fibras nerviosas que reúnen estas características corresponden a las del haz papilomacular del nervio óptico, así como los nervios periféricos largos y sensitivos, pudiendo contribuir así a la aparición de la neuropatía óptica y periférica, observada en los pacientes con neuropatía epidémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barford P.A., Blair J.A., Malghani M.A. The effect of methotrexate on folate metabolism in the rat. Br. J. Cancer 1980; 41: 816 - 820.
2. Cook R.J., Champion K.M., Giometti C.S. Methanol toxicity and formate oxidation in

- NEUT2 mice. Arch Biochem Biophys 2001; 393: 192-198.
3. **Eells J.T.** Methanol induced visual toxicity in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991; 257: 56 63.
 4. **Eells J.T., Salzman M.M., Lewandowski M.F., Murray T.G.** Formate induced alterations in retinal function in methanol intoxicated rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996; 140: 58 69.
 5. **Eells JT, Salzman MM, Trusk TC.** Inhibition of retinal mitochondrial function in methanol intoxication. Toxicologist 1995, 15: 21.
 6. **Eells J.T., González-Quevedo A., Santiesteban R., Mc Martin K.E., Sadun A.A.** Folate deficiency and elevated serum and CSF formate concentrations in patients with Cuban epidemic optic neuropathy. Rev. Cubana Med. Trop. 2000; 52: 21 - 23.
 7. **González-Quevedo A., Obregón F., Fernández R., Santiesteban R., Serrano C., Lima L.** Amino acid levels and ratios in serum and cerebrospinal fluid of patients with Optic Neuropathy in Cuba. Nutr Neurosci. 2001; 4: 51-62.
 8. **González-Quevedo A., Obregón F., Urbina M., Roussó T., Lima L.** Effect of chronic methanol administration on amino acids and monoamines in retina, optic nerve and brain of the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2002 (en prensa).
 9. Ingemansson S. Clinical observations on ten cases of methanol poisoning with particular reference to ocular manifestations. Acta Ophthalmol. 1984; 62: 15 - 24.
 10. **Lee E.W., Garner C.D., Terzo T.S.** A rat model manifesting methanol induced visual dysfunction suitable for both acute and long term exposure studies. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1994; 128: 199 206.
 11. **Murray T.G., Burton T.C., Rajani C., Lewandowski M.F., Burke J.M., Eells J.T.** Methanol poisoning. A rodent model with structural and functional evidence for retinal involvement. Arch. Ophthalmol. 1991; 109: 1012 1016.
 12. **Sadun A. A., Martone J.F., Muci Mendoza R., Reyes L., Dubois L., Silva J.C., Roman G., Caballero B.** Epidemic óptic neuropathy in Cuba. Eye Findings. Arch. Ophthalmol. 1994; 112: 691 699.
 13. **Sadun A.A.** Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. Trans. Am. Ophth. Soc. 1998; 96: 881 - 923.
 14. **Sadun A.A.** Mitochondrial optic neuropathies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2002; 72: 423-425.
 15. **Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Fisher S.K., Uhler M.D.** Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects, 6th ed. Lippincott-Raven Publishers. 1999.
 16. **Wallace K.B., Eells J.T. Madeira V.M., Cortopassi G., Jones D.P.** Mitochondria-mediated cell injury. Symposium. 1997.