

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Programa de Especialidades Médico Forenses

**INTOXICACIÓN POR METANOL: ESTUDIO MÉDICO LEGAL DE LAS  
AUTOPSIAS EFECTUADAS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL  
DEL ORGANISMO DE INVESTIGACIÓN JUDICIAL, DE DICIEMBRE DEL AÑO  
2017 A DICIEMBRE DEL AÑO 2020**

**Trabajo final de graduación  
para optar por el título de especialista en medicina legal**

**Autora:** María Soledad Gómez Paladino

Ciudad Judicial, San Joaquín de Flores

2021

Intoxicación por metanol: estudio médico legal de las autopsias efectuadas en el  
Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial, de diciembre  
del año 2017 a diciembre del año 2020

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

**Dr. Jorge Aguilar Pérez** \_\_\_\_\_

**Dra. Gretchen Flores Sandí** \_\_\_\_\_

**Dr. Edgar Madrigal Ramírez** \_\_\_\_\_

**Dr. Carlos Paniagua Barrantes** \_\_\_\_\_

**Dra. Sandra Solórzano Herra** \_\_\_\_\_

**Dr. Franz Vega Zúñiga** \_\_\_\_\_

## COMITÉ ASESOR

**Tutor: Dra. Emily Solano González** \_\_\_\_\_

**Lector: Dra. Sofía Cascante Cerdas** \_\_\_\_\_

**Lector: Dr. Jorge Aguilar Pérez** \_\_\_\_\_

## **DEDICATORIA**

A mis padres, quienes con su amor y ejemplo, me enseñaron que, para llegar a un equilibrio, debía buscar piedras firmes donde pararme en el camino.

A mis hijos, Francesca y Pietro que, por su edad, no entienden lo que es mañana, y por eso aprendemos juntos el hoy.

A Fabrizio, porque las cosas buenas suceden al lado de personas extraordinarias.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Emily Solano, quien estuvo en todo momento dispuesta a ayudarme mostrando su apoyo e impulso desde el comienzo, así como al Dr. Jorge Aguilar y a la Dra. Sofía Cascante. A los tres, porque el hacer circular los conocimientos y experiencia práctica estimula la voluntad a explorar.

A Gabriela y Daniela, amigas incondicionales, quienes fueron el gran sustento durante este camino y con tan solo su presencia hacen simple lo complejo.

A todos mis compañeros de residencia, y en especial a Kevin, quien sin esperar nada a cambio, me orientó en la elaboración de este trabajo.

Al cuerpo docente del Posgrado en Medicina Legal que formó parte de este proceso.

Agradezco la colaboración para este análisis estadístico, por la asesoría y supervisión a MSc. Yorlene Quirós Diaz, como parte del servicio de consultoría que imparte la Unidad de Servicios Estadísticos de la Universidad de Costa Rica y al Lic. Eduardo Rodríguez del Paso, Colegiado en Ciencias Económicas de Costa Rica.

## Tabla de contenidos

RESUMEN .....	x
ABSTRACT.....	xi
Lista de cuadros .....	xii
Lista de gráficos.....	xiv
Lista de figuras .....	xvi
Lista de abreviaturas.....	xvii
Introducción.....	18
Justificación .....	22
Problema.....	24
Objetivo general .....	24
Objetivos específicos.....	24
Marco metodológico.....	26
1. Enfoque de la investigación .....	26
2. Fuentes de Investigación.....	30
CAPÍTULO I. ANTECEDENTES .....	36

1.1 Antecedentes internacionales.....	37
1.2 Situación en Costa Rica .....	45
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEORICO.....</b>	<b>48</b>
2.1 Generalidades del tóxico:.....	49
2.2 Toxicocinética.....	51
2.3 Clínica.....	55
2.4 Fisiopatología.....	62
2.5 Dosificación del tóxico. ....	68
2.6 Imagenología. ....	73
2.7 Tratamiento. ....	74
2.8 Hallazgos en autopsias.....	77
2.9 Investigación en casos sospechosos por intoxicación por metanol .....	83
<b>CAPÍTULO III. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
3.1 Factores sociodemográficos de los casos valorados de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	92
3.2 Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	102

3.3 Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	108
3.4 Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos y su relación con tiempo de sobriedad de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	119
3.5 Búsqueda de atención médica en personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	105
3.6 Incidencia según trimestres y lugar de residencia de los fallecidos por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. ....	122
CONCLUSIONES.....	132
RECOMENDACIONES .....	138
BIBLIOGRAFÍA .....	139
Anexos .....	161



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, María Soledad Gómez Paladino, con cédula de identidad 185800035423, en mi condición de autor del TFG titulado Intoxicación por metanol: estudio médico legal de las autopsias efectuadas en el Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial, de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción:                      año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **RESUMEN**

La presente investigación estuvo dirigida a analizar, desde el punto de vista médico legal, las autopsias realizadas en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, con causas de muerte producidas por intoxicación por metanol.

Los objetivos planteados y las preguntas que orientan a la investigación se refieren a la evaluación del perfil del grupo en estudio, de acuerdo con las variables demográficas y geográficas, así como la descripción de los hallazgos anatomopatológicos y neuropatológicos macroscópicos y microscópicos, intentando identificar la relación entre estos últimos y el tiempo de sobrevida.

De esta forma, el trabajo de investigación está orientado a favorecer la comprensión del tema, pues contribuye a ampliar y actualizar el conocimiento de los fenómenos que provoca el metanol y sus metabolitos en el cuerpo humano. Así mismo ocurre con las alteraciones morfológicas de los órganos y tejidos encontradas, al favorecer el enfoque médico-clínico y médico-legal en lo que respecta a su óptimo manejo, y los criterios para poder establecer una causa de muerte de intoxicación por metanol, al contar con información verificada científicamente.

Con esta finalidad se realizó una investigación con enfoque cuantitativo, retrospectivo, descriptivo y correlacional de las autopsias con causa de muerte relacionadas con la intoxicación por metanol que se realizaron desde diciembre del año 2017 y diciembre del año 2020, en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

## **ABSTRACT**

The present investigation was aimed at analyzing, from the legal medical point of view, the autopsies carried out in the Forensic Pathology Section of the Department of Legal Medicine with causes of death that had been product for methanol poisoning.

The objectives set and the questions that guide the research refer to the evaluation of the profile of the group under study, according to the demographic and geographical variables, as well as the description of the microscopic and macroscopic anatomopathological and neuropathological findings, also identifying the relationship between the latter and the survival time.

In this matter, the research work contains a relevant aspect, being oriented to favor the understanding of the subject, contributing to expand and update knowledge, presenting the phenomena involved caused by methanol and its metabolites in the human body. It also studies the morphological alterations of the organs and tissues, contributing to the medical-clinical and medico-legal approach regarding its optimal management, and the criteria to establish a cause of death due to methanol poisoning and taking into account scientifically verified information.

For this purpose, an investigation was carried out with a quantitative, retrospective, descriptive and correlational approach of the autopsies with cause of death related to methanol poisoning that were carried out from December 2017 and December 2020, in the Forensic Pathology Section of the Department of Legal Medicine.

## **Lista de cuadros**

Cuadro 1: Conceptos de variables de los objetivos específicos

Cuadro 2: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol.

Adaptado de: Mittal BV, 1991

Cuadro 3: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol.

Adaptado de: Karayel, 2010

Cuadro 4: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol.

Adaptado de: Chng, 2020

Cuadro 5: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol.

Adaptado de: Andersen, 2008

Cuadro 6: Distribución según las provincias de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 7: Hallazgos microscópicos anatomopatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 8: Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 9: Hallazgos microscópicos y macroscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 10: Hallazgos microscópicos y macroscópicos neuropatológicos no relacionados de forma directa con la intoxicación, de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 11: Hallazgos a nivel de los nervios ópticos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 12: Relación entre hallazgos neuropatológicos y tiempo de sobrevida de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 13: Cantidad de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Cuadro 14: Variables de concentración de metanol en sangre periférica de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

## Lista de gráficos

Gráfico 1: Distribución de los casos analizados, según género, de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 2: Distribución de rangos de edad y sexo, de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 3: Nacionalidad de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 4: Distribución según Provincias de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 5: Empleo de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 6: Hallazgos macroscópicos y microscópicos anatomopatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 7: Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 8: Clasificación de las hernias cerebrales de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 9: Clasificación de la lesión en putamen de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 10: Búsqueda de atención médica de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, previo a agosto del 2019, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 11: Búsqueda de atención médica de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, posterior a agosto del 2019, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 12: Cantidad de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

Gráfico 13: Casos separados por cuatrimestre y cantón, en la provincia de San José, en las muertes por intoxicación por metanol, Costa Rica 2020

Gráfico 14: Casos separados por cuatrimestre y cantón, en la provincia de Alajuela, en las muertes por intoxicación por metanol, Costa Rica 2020

## Lista de figuras

Figura 1: Molécula de metanol

Figura 2: Vía de metabolización del metanol

Figura 3: Microfotografía de nervio óptico de un caso de intoxicación por metanol

Figura 4: Microfotografía de nervio óptico de un caso de intoxicación por metanol

Figura 5: TAC de cerebro en caso de intoxicación por metanol

Figura 6: Corte coronal de cerebro que muestra necrosis (evolucionada) de ambos putámenes

Figura 7: Corte coronal de cerebro con necrosis bilateral de putámenes

## Lista de abreviaturas

ATP	Adenosín Trifosfato
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social
DML	Departamento de Medicina Legal
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU.
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducida
NTA	Necrosis Tubular Aguda
<u>NIOSH</u>	Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacional de EE.UU.
OIJ	Organismo de Investigación Judicial-Costa Rica
OMS	Organización Mundial de la Salud
<u>OSHA</u>	Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de EE.UU.
RM	Resonancia Magnética
SAPF	Sistema Automatizado de Patología Forense
SPF	Sección de Patología Forense
TAC	Tomografía Axial Computarizada

## Introducción

Existe un avance vertiginoso de los conocimientos médicos y un creciente interés en la medicina forense por el constante estudio y la adecuada formación del perito en las diferentes ramas de la ciencia, con el fin de auxiliar en la administración de justicia de la manera óptima.

De manera inicial, es necesario definir entonces qué es la Medicina Forense o Medicina Legal:

“La Medicina Legal, en su papel integrador, conjuga el saber médico con otros conocimientos para poder así, resolver situaciones complejas que, ni la Medicina aislada, ni las otras Ciencias, por sí mismas, podrían hacerlo. En este sentido, la Medicina Legal toma elementos, fundamentalmente del Derecho y de otras Ciencias –Naturales, humanistas y exactas- y hace comprensibles aspectos biológicos, que de otra forma, no podrían interpretarse cuando las cuestiones de orden médico se debaten en el ámbito de la justicia” (Patitó, 2000, p.31)

Asimismo, Calabuig definió la Medicina Legal como “...el conjunto de conocimientos médicos y biológicos necesarios para la resolución de los problemas que plantea el Derecho, tanto en la aplicación práctica de las leyes como en el perfeccionamiento y evolución” (2004, p.4).

Según lo anterior, la especialización en Medicina Legal debe orientarse a la aplicación de las nociones científicas en la investigación judicial. Esto conduce al desarrollo de sus

diferentes áreas para, en resumidas cuentas, enfocar la recolección y el análisis sistemático de los datos esenciales en el proceso de investigación pericial.

Dentro de las grandes áreas de investigación, se encuentran la Toxicología Forense, que es la rama de la toxicología que estudia los métodos de investigación forense en los casos de envenenamiento y muerte (Locani et al., 2004) y la Patología Forense, que en términos generales es el área de la medicina legal que actúa auxiliando a la administración de justicia al buscar determinar las causas y circunstancias que envuelven los hechos en la muerte de las personas.

Estas dos disciplinas han estudiado múltiples hechos a lo largo del tiempo, entre otros aquellos relacionados con los distintos tipos de intoxicación, por ejemplo, las producidas por alcoholes, y en caso del presente trabajo de forma más específica el metanol.

Desde la perspectiva internacional, el artículo histórico de Wood y Buller en la Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA) en 1904 señala que ha habido una crisis constante y quizás cada vez mayor de incidentes de envenenamiento (Pressman et al., 2020). La incidencia de intoxicación por metanol y la mortalidad relacionada con éste, ha aumentado en todo el mundo en la última década (Ghorbani et al., 2018).

En Costa Rica, el 09 de agosto de 2019, se emitió por parte de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica, los “Lineamientos para la vigilancia de intoxicaciones con metanol”. Lo anterior con el objetivo general de establecer los procedimientos epidemiológicos que orienten al personal de salud para la detección oportuna

de casos de intoxicaciones por metanol, así como la toma de medidas de Salud Pública necesarias para su prevención y control.

Estos acontecimientos recientes en el campo de la Salud Pública en Costa Rica han involucrado al Departamento de Medicina Legal, tanto en la valoración de personas vivas como fallecidas. En el caso de estas últimas, dado que se trata de muertes consideradas violentas por tener una etiología por intoxicación, según el reglamento de autopsias vigente.

Lo anterior ha reavivado el interés en la comprensión de los casos de muerte por intoxicación por metanol para esta especialidad dado el impacto que ha producido en los últimos años en la Sección de Patología Forense.

De manera más específica, el metanol es considerado entonces como un tóxico, definiéndose este último como cualquier agente (físico o químico) que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, alterando sus equilibrios vitales (Giannuzzi L, 2018).

Asimismo, se define a la dosis como la cantidad de sustancia ingerida o administrada que produce un efecto tóxico, y este último se corresponde a cualquier desviación del funcionamiento normal del organismo producida por la exposición a una o más sustancias tóxicas (Giannuzzi L, 2018).

En la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, se realizan las autopsias médico legales obligatoriamente por orden expresa de la Autoridad Judicial siguiendo las indicaciones del Decreto Ejecutivo N°42249-S, emitido el 20 de marzo del 2020, con el “Reglamento de la autopsia hospitalaria y médico legal”, a todas las muertes violentas, es decir homicidios, suicidios y accidentes.

Al tener en cuenta el concepto médico legal de lesión como toda modificación anatómica y/o funcional producida en el organismo mediante el empleo de una fuerza exterior, y que toda lesión se puede clasificar de acuerdo con el agente que lo produce, como físico, biológico o químico (Vargas, E 2012) se entiende entonces que, considerando al metanol como un agente químico, una muerte con sospecha (y/o confirmación toxicológica antemortem) de intoxicación por metanol tiene indicación obligatoria de realización de autopsia médico legal según la reglamentación supracitada.

Por todo lo aludido previamente y tomando en cuenta que la mayoría de los estudios basados en la intoxicación por metanol se han centrado en el campo clínico y toxicológico, se tiene certeza de que este estudio podría proporcionar evidencia y contribuir al incremento del conocimiento, para poder orientar los procedimientos post mortem y facilitar todas las herramientas disponibles para los médicos forenses en el análisis médico legal de estos casos.

Asimismo, se hace énfasis en la importancia y el rol que juega el médico forense, en la situación epidemiológica actual a nivel nacional, como parte de un equipo multidisciplinario, basado en políticas públicas, legales y sanitarias, sustentadas de manera científica y de trascendental importancia en la investigación judicial. Lo anterior con el fin de visualizar la importancia y el potencial riesgo que conlleva el consumo de metanol, en la morbimortalidad de la población costarricense.

## Justificación

El consumo de alcohol incrementa el riesgo de provocar una amplia variedad de problemas sociales y sanitarios. Los efectos del alcohol adulterado como, por ejemplo, los brotes de consumo de metanol, representan un desafío importante para los sistemas de salud y las áreas de investigación forense, las cuales ocurren con mayor frecuencia en el mundo en desarrollo. De igual forma, muestran una incidencia de intoxicación por metanol y en la mortalidad que ha aumentado en todo el mundo durante la última década.

El conocimiento del perfil epidemiológico de las muertes relacionadas a la intoxicación por metanol es imprescindible para el estudio de este tipo de casos y relevante en lo que respecta a la vigilancia epidemiológica del país. Esto con el propósito de prevenir y alertar a la población de eventuales futuras intoxicaciones individuales y/o colectivas, sirviendo de apoyo a las políticas nacionales que combaten las consecuencias sanitarias que acarrea el consumo de metanol, con un gran impacto social en la actualidad.

En este sentido, esta investigación permitirá demostrar la prevalencia y los eventos nacionales de mayor incidencia de casos por esta causa de muerte, sirviendo entonces de herramienta y como recurso complementario para otras instituciones de salud. Asimismo, aportará información que servirá de base para la valoración de políticas públicas enfocadas en disminuir el riesgo del consumo de bebidas que contengan metanol.

En cuanto a la importancia de esta investigación para la medicina legal, la misma busca brindar las herramientas necesarias para el análisis de los casos de muertes secundarias a la intoxicación por metanol que se trabajan en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, contribuyendo con el correcto manejo médico-legal de estos. Esto al tener en cuenta que en la actualidad existe poca información objetiva y de base científica a nivel mundial y ninguna a nivel nacional para el manejo de estos casos en el ámbito forense.

Finalmente, esta investigación contiene un valor teórico, pues desde el punto de vista médico legal el análisis exhaustivo de los casos incluidos en este trabajo, sus hallazgos neuropatológicos, anatomopatológicos y toxicológicos y su correlación con el tiempo de sobrevida desde la ingesta, permite sustentar los procedimientos post mortem disponibles en la actualidad en la Sección de Patología Forense Departamento de Medicina Legal. De igual manera faculta respaldar el estándar de trabajo propuesto como parte del Sistema de Gestión de Calidad de la Sección de Patología Forense, con base en información objetiva, científica, internacional y actualizada.

## Problema

¿Cuáles son las características de la población más afectada por intoxicación por metanol y qué hallazgos se encuentran a nivel macro y microscópico en los órganos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, a las que se les realizó autopsia en el Departamento de Medicina Legal?

## Objetivo general

Analizar desde el punto de vista médico legal la muerte asociada a la intoxicación por metanol en las autopsias efectuadas en el Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial, de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020, para la recopilación de información objetiva, científica y actual en el tema.

## **Objetivos específicos**

1.1- Determinar el perfil epidemiológico de los casos con causa de muerte secundarias a intoxicación por metanol en el Departamento de Medicina Legal, en el periodo comprendido entre diciembre del año 2017 y diciembre del año 2020.

1.2- Describir los hallazgos anatomopatológicos microscópicos y macroscópicos post ingesta de metanol en los casos con sobrevida identificada, en las autopsias realizadas en el Departamento de Medicina Legal.

1.3- Identificar los hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos, así como su correlación con el tiempo de sobrevida post ingesta de metanol en los casos con sobrevida identificada, en las autopsias realizadas en el Departamento de Medicina Legal.

1.4- Evaluar si la Guía de estándares de trabajo propuesta como parte del Sistema de Gestión de Calidad, de los casos con causa de muerte secundarias a intoxicación por metanol en el Departamento de Medicina Legal, cumple con los requerimientos, según los hallazgos macroscópicos y microscópicos evidenciados en este estudio.

## **Marco metodológico**

### **1. Enfoque de la investigación**

El estudio se realizó con un enfoque cuantitativo y alcance retrospectivo, descriptivo y correlacional de los hallazgos de las autopsias con causa de muerte vinculadas con la intoxicación por metanol que se efectuaron desde diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020, en el Departamento de Medicina Legal. Esto permitió el análisis estadístico de aspectos sociodemográficos, así como de los hallazgos macroscópicos y microscópicos a nivel de autopsia, como neuropatológicos, y el tiempo de sobrevivencia, en los casos que este último se pueda documentar.

Para efectos del trabajo se establecieron las siguientes definiciones:

- Enfoque cuantitativo: Es aquel que “utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación” (Hernández, 2014,p.7).
- Alcance descriptivo: Es el que “...busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis... únicamente pretenden medir o recoger

información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren...” (Hernández, 2014, p. 92)

- Estudios correlacionales: Son aquellos que tienen como finalidad conocer “...la relación o grado de asociación que exista entre dos o más conceptos, categorías o variables en una muestra o contexto en particular.” (Hernández, 2014, p. 93)
- Tiempo de sobrevida: Lapso de tiempo que existió entre la sintomatología inicial que aquejó el occiso, ya sea documentada en el Informe Sobre Muerte en Investigación, así como en el análisis de la documentación médica.

Con respecto a la extracción de la información, se creó un registro de datos y se construyó una base de datos en planilla Excel alimentados con la información obtenida del Sistema de Automatización de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, así como del estudio del legajo del caso médico legal, de los dictámenes médico legales y de las pericias conexas realizadas. Además, se tomaron diferentes variables como las sociodemográficas, anatomopatológicas, neuropatológicas y tiempo de sobrevida.

Durante el análisis de los casos se aplicó el siguiente criterio de inclusión: Caso con causa de muerte que incluya la intoxicación por metanol, tanto en la causa directa de muerte, o en las causas antecedentes (causas I a, b o c), según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud, ingresado desde el 01 de diciembre del año 2017 y hasta el 31 de diciembre del año 2020, en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

Dicho criterio permitió identificar que de un total de 9758 autopsias practicadas en el periodo definido de estudio, se detectó 142 casos con causa de muerte asociada a la intoxicación por metanol. Esto se estimó como un número considerable para examinar (universo), y emplearlo en su totalidad como análisis de instrumentos estadísticos, por lo que no se utilizó un proceso de muestreo para la realización de este trabajo final.

Una vez identificados todos los casos con causa de muerte asociada a intoxicación por metanol, se aplicaron además los siguientes criterios de exclusión:

1.- Que la concentración de metanol fuera de 0 g/kg en la muestra post mortem y no existiera muestra positiva ante mortem, cumpliendo los siguientes criterios:

I.- Que todos los hallazgos de autopsia macro y microscópicos encontrados en la autopsia fueran inespecíficos y no considerados como comunes a la evolución documentada en otros casos de intoxicación por metanol.

II.- Que contara con otra posible causa de muerte documentada en el expediente médico o hallazgos de autopsia que pudiera explicar la clínica o hallazgos inespecíficos de cada caso.

Al aplicar estos criterios, del análisis exhaustivo de las 142 autopsias, se excluyó para este estudio un total de cuatro casos, pues se consideró que la causa de muerte no podría correlacionarse de forma directa con una aparente intoxicación con metanol dado que:

- El primer caso tenía descrita la presencia de la cetoacidosis diabética documentada en expediente médico asociada a un infarto reciente a nivel del sistema nervioso central que podría explicar la causa de su muerte.
- El segundo caso tendría hallazgos de autopsia de infección pulmonar y shock séptico documentados en la cartilla de autopsia, pero no el dictamen final del caso.
- El tercer caso, tenía datos de una descompensación metabólica por su hepatopatía crónica evolucionada (Child Pugh C) en el expediente médico.
- El último caso mostró solamente hallazgos inespecíficos de autopsia y un tiempo de sobrevida no correlacionable con la evidencia toxicológica.

## 2. Fuentes de investigación

Con el propósito de obtener la información necesaria para el desarrollo de este trabajo, se utilizaron las siguientes fuentes de investigación:

- 1) Base de datos del Sistema de Automatización de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, durante el periodo comprendido entre diciembre del año 2017 y 2020, que tengan como causa de muerte intoxicación por metanol.
- 2) Estudio del legajo del caso médico legal y de los dictámenes médico legales, ubicados en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, de las 142 autopsias realizadas en el periodo comprendido entre diciembre del 2017 a diciembre del 2020, la cual constituye la totalidad de las 9758 autopsias realizadas en el periodo supracitado.
- 3) Estudio de las pericias conexas de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, constituidas por reportes de Neuropatología, reportes de Histopatología y Dictámenes Periciales de reportes toxicológicos del Departamento de Ciencias Forenses.
- 4) Bibliografía actualizada de revistas con base científica, utilizando las bases de datos de PubMed, BINASSS, bases de datos suscritas del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica y textos de la Biblioteca del Departamento de Medicina Legal. Las publicaciones serán revisadas en idioma inglés y español.

Cuadro 1: Conceptos de variables de los objetivos específicos

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Instrumentación</b>
<p>Determinar el perfil epidemiológico de los casos con causa de muerte secundarias a intoxicación por metanol en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, en el periodo comprendido</p>	<p>Perfil epidemiológico de los casos con causa de muerte secundarias a intoxicación por metanol.</p>	<p>Caracterización sociodemográfica de la población en un periodo de tiempo determinado, que se relaciona con la mortalidad por consumo de metanol.</p>	<p>-Edad -Sexo -Ocupación -Lugar de residencia -Nacionalidad</p>	<p>- Estudio del legajo del caso médico legal -Estudio de los dictámenes médico legales.</p>

entre diciembre del año 2017 y diciembre del año 2020.				
Describir los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos post ingesta de metanol en los casos con sobrevida identificada, en las autopsias realizadas en el Departamento	Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos post ingesta de metanol.	Descripción del aspecto, a simple vista, de los órganos e histológicos del tejido de órganos en estudio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edema y congestión pulmonar.</li> <li>-Petequias subpleurales.</li> <li>-Hemorragia pulmonar.</li> <li>-Necrosis hepática.</li> <li>-Erosión o sangrado de la mucosa gástrica.</li> <li>-Congestión multivisceral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estudio de los dictámenes médico legales.</li> <li>-Estudio de las pericias conexas.</li> </ul>

de Medicina Legal.				
Identificar los hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos, así como su correlación con el tiempo de sobrevida post ingesta de metanol en los casos con sobrevida identificada, en las autopsias realizadas en el	Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos.	Descripción del aspecto a simple vista e histológicos del tejido del sistema nervioso central.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edema cerebral</li> <li>-Congestión cerebral</li> <li>-Necrosis isquémica y hemorragia de los ganglios basales.</li> <li>-Hemorragias petequiales / Hemorragia perivascular.</li> <li>-Hemorragia subaracnoidea.</li> <li>-Hemorragia / Isquemia tallo cerebral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estudio de los dictámenes médico legales.</li> <li>-Estudio de las pericias conexas.</li> </ul>

Departamento de Medicina Legal.			-Hernias del uncus, hernias del giro hipocámpico y hernias amigdalinas.	
	Tiempo de sobriedad post ingesta de metanol en relación con hallazgos de autopsia.	Tiempo transcurrido entre la sintomatología inicial aquejada por el occiso y la hora de la muerte.	-Tiempo en horas y/o días (en los casos que sea posible establecerlo con certeza).	-Estudio de los dictámenes médico legales.  -Estudios de documentos médicos aportados.



# CAPÍTULO I

## ANTECEDENTES

## CAPÍTULO I. ANTECEDENTES

### 1.1 Antecedentes internacionales

Las intoxicaciones por metanol históricamente se encuentran con poca frecuencia en la práctica de la medicina forense. Sin embargo, se han notificado casos esporádicos, así como casos epidémicos (por alcohol de contrabando y destilación inadecuada) en diferentes países a lo largo de la historia, los cuales en su mayoría son incidentes aislados (Ashurtz et al., 2020).

Los primeros casos descritos de intoxicación por metanol se remontan a 1870. Durante la primera mitad del siglo XX se describieron grandes series de epidemias debidas fundamentalmente al consumo de alcohol adulterado.

Según la bibliografía consultada, se han tenido en los últimos 20 años casos importantes de brotes a nivel mundial, entre ellos, se distinguen:

1. Un gran brote de metanol en Noruega entre los años 2002-2004, donde 51 pacientes fueron hospitalizados por intoxicación aguda por metanol y el 67% de ellos falleció (Hovda et al., 2005).
2. En 2007 en Estonia, 154 pacientes debieron ser ingresados al hospital con intoxicación por metanol y 68 (44%) murieron (Paasma et al., 2007).
3. En 2009 se produjo un brote de intoxicación por metanol en Ahmedabad, India, con un total de 63 personas y 20 fallecidos (Shah et al., 2012).
4. En el 2011, en Honduras hubo más de 400 intoxicados y 24 fallecidos (Espinoza Aguirre, A. et al., 2019).

5. La hoja informativa de la OMS más reciente, fechada en julio del 2014, mencionó varias muertes por intoxicación por metanol en países como Irán, República Checa, Estonia, Noruega, Kenia y Libia con brotes de 20 a 800 víctimas y una tasa de mortalidad de más del 30% en algunas ocasiones (Askarian et al., 2020).
6. En 2015, más de 100 personas murieron en Bombay después de beber alcohol ilegal con metanol (Pressman et al., 2020).
7. En el 2015, Nicaragua reportó 800 casos y 48 muertes (Espinoza Aguirre, A. et al., 2019).
8. En Irán, se ha documentado 84 muertes en un brote en 2018 (Pressman et al., 2020).
9. En George Town, la capital de Penang, Malasia, se reportó 6 muertes en dos meses durante 2019 debido a intoxicación por metanol (Mohdali et al., 2019).
10. En República Dominicana se documentó en el Boletín Epidemiológico Semanal N° 17, 211 casos reportados hasta la Semana Epidemiológica 17 (año 2020) y de estos 142 fallecieron.

Aunque a menudo ocurren como eventos esporádicos más pequeños, los brotes epidémicos no son infrecuentes en diferentes partes del mundo debido a la fabricación y venta ilícitas de bebidas alcohólicas. Esto representa un desafío muy importante.

Además, la literatura internacional indica que las poblaciones desfavorecidas con un nivel socioeconómico más bajo parecen tener un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad asociadas al alcohol (Probst et al., 2014; Arslan et al., 2015), así como en personas con menor educación (Lang et al., 2006). El mercado ilegal puede tener un papel dominante en lugares

donde el consumo de alcohol está prohibido o es controvertido, por lo cual, controlar el contenido y la propagación puede ser aún más desafiante.

Igualmente, en los países industrializados donde el precio del alcohol es alto puede ocurrir un mercado ilegal y aumentar el riesgo de intoxicación por metanol, generando la aparición de brotes en estos países (Rostrup et al., 2017). Esto puede atribuirse en parte al consumo de bebidas alcohólicas ilícitas y de calidad inferior, debido a su precio comparativamente más bajo. Allí ocurre principalmente debido al metanol utilizado en la producción de bebidas alcohólicas en lugar del alcohol, lo cual incluye productos fraudulentos que imitan marcas conocidas, infringiendo la propiedad intelectual de dichas marcas y engañando a los consumidores con respecto a la naturaleza y a la calidad de estos productos.

Asimismo, los productos fabricados ilegalmente, fraudulentos y falsificados normalmente no cumplen con las pautas sobre los límites de sustancias tóxicas y, por lo tanto, muchos contienen altos niveles de adulterantes no deseados y sustancias como el metanol. Si se tiene en cuenta que sus características fisicoquímicas intrínsecas: incoloro, volátil, con aroma y sabor semejantes a los del etanol (González Seguí et al., 2020), aunado al hecho de que es más barato y de muy fácil acceso, generan el potencial de que pueda venderse en lugar de etanol o agregarse intencionalmente a las bebidas para fortalecer los efectos del alcohol y obtener más ganancias (Zamani et al., 2019).

Otro dato alarmante se encuentra asociado a las tasas de letalidad, las cuales superan el 30-40% en algunos casos, y la morbilidad suele ser significativa en los supervivientes. La alta mortalidad y morbilidad se debe principalmente al importante retraso de las víctimas en la búsqueda u obtención de atención médica eficaz, porque el efecto del tratamiento médico se

reduce notablemente en las presentaciones tardías (Hossein Hassanian-Moghaddam et al., 2019).

Por último, es interesante conocer que desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV2 a nivel mundial, han surgido falsas creencias sobre el potencial efecto preventivo del metanol frente a la infección viral. En marzo del año 2020, se reportó que más de 300 iraníes murieron y 1000 debieron ser hospitalizados después de consumir metanol con la “esperanza de protegerse contra el nuevo coronavirus” (Pressman et al.,2020). Esto debido a las siguientes causas:

- a) En primer lugar, existe una idea errónea entre el público de que consumir bebidas a base de alcohol puede proteger contra la enfermedad COVID-19.
- b) En segundo lugar, en ese país se fabricaron bebidas ilegales con metanol para su venta.
- c) En tercer lugar, las personas compraron desinfectantes de manos a base de alcohol comerciales y algunas han comprado por error soluciones industriales a base de metanol en lugar de etanol.

Todo esto en conjunto resultó en un brote de neuropatía óptica inducida por metanol en medio de la pandemia de la COVID-19 con consecuencias catastróficas para la función visual de los pacientes que finalmente resultó en una discapacidad visual permanente en muchos de ellos (Reza et al., 2020; Soltaninejad et al., 2020).

Por otra parte, una considerable cantidad de literatura científica a nivel internacional ha sido publicada en lo que respecta a intoxicación por metanol desde el punto de vista médico clínico y toxicológico, a saber: las manifestaciones clínicas, los daños a nivel del sistema nervioso central y oftalmológico, los hallazgos de laboratorio e imágenes con respecto a la

toxicidad del metanol, así como las opciones de tratamiento efectivas. Sin embargo, hasta la fecha, ha habido escaso número de estudios a nivel internacional, diseñados en un enfoque de hallazgos morfológicos estructurales, que pueden evidenciarse en los diferentes órganos del cuerpo humano, en pacientes fallecidos intoxicados por metanol.

Reexaminando la literatura presente hasta el momento, se tiene lo siguiente:

Cuadro 2: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol. Adaptado de: Mittal BV, Desai AP, Khade KR. (1991) Methyl alcohol poisoning an autopsy study of 28 cases. J Postgrad Med;37:9 –13

<p>ESTUDIO:  28 AUTOPSIAS</p>	<p>Cambios macro y microscópicos detectados a nivel del sistema nervioso central y anatomopatológicos</p>	<p>Toxicología, sintomatología ante mortem y su relación con tiempo de sobrevida, hallazgos anatomopatológicos y neuropatológicos</p>
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia a partir de Mittal BV (1991, p 9-13)

Cuadro 3: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol. Adaptado de: Karayel, F., Turan, A. A., Sav, A., Pakis, I., Akyildiz, E. U., & Ersoy, G. (2010). Methanol Intoxication. Pathological Changes of Central Nervous System (17 Cases). *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 31(1), 34-36

<p>ESTUDIO:  17 AUTOPSIAS</p>	<p>Cambios morfológicos macro y microscópicos detectados a nivel del sistema nervioso central</p>	<p>Relación en términos de edad, sexo, tiempo de supervivencia y análisis toxicológicos sistémicos.</p>
---------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia a partir de Karayel (2010, p 34-36).

Cuadro 4: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol. Adaptado de: Chng, LAI S, Siew S.F, Md Yaro S.W, Mahmood M.S. (2020). Methanol related death in National Institute of Forensic Medicine, Hospital Kuala Lumpur: A case series. *Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 99-105.

ESTUDIO:  11 AUTOPSIAS	Hallazgos anatomopatológicos  y neuropatológicos	Hallazgos en las  concentraciones de  metanol en sangre  periférica, humor vítreo y  orina.
------------------------------	--------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia a partir de Chng (2020, p 99 – 105)

Cuadro 5: Estudio de autopsias con causas de muerte por intoxicación por metanol. Adaptado de: Andresen, H., Schmoldt, H., Matschke, J., Flachskampf, F. A., & Turk, E. E. (2008). Fatal methanol intoxication with different survival times—Morphological findings and postmortem methanol distribution. *Forensic Science International*, 179 (2-3), 206–210

<p>ESTUDIO:  3 AUTOPSIAS</p>	<p>Hallazgos neuropatológicos  y toxicológicos</p>	<p>Hallazgos de las concentraciones de metanol, hallazgos macro y microscópicos neuropatológicos y tiempo de sobrevida</p>
--------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Elaboración propia a partir de Andersen (2008, p 206-210)

Por otro lado, de los estudios relacionados con la toxicología forense, se cuenta con los siguientes:

- a) Hashemy-Tonkabon (1975, p1-3) publicó en la revista *Forensic Science* 17 casos de muertes provocadas por metanol.
- b) Ferrari (2003, p 152-158) publicó en la revista *Forensic Science International* 15 casos en total.
- c) Jones (2007, p 1376-1382) publicó en la revista *Journal of Forensic Sciences* el estudio de la concentración de metanol y formiato en todas las muertes ocurridas en Alberta entre 1986 y 2005; se revisó en total 153 casos.
- d) Collado (2012) publicó en su tesis para optar por el grado académico de Magíster en Toxicología un estudio de la variación de la concentración de metanol en 45 cadáveres intoxicados por metanol, en función del tiempo.

Los supracitados se enfocaron en el estudio de cuantificación toxicológico de metanol y sus metabolitos, sin hacer referencia a los hallazgos morfológicos en las autopsias.

## **1.2 Situación en Costa Rica**

En Costa Rica, en el mes de julio del año 2019, el Ministerio de Salud emitió la primera alerta sanitaria a la población mediante una publicación a través de su sitio *web* sobre la venta de licor adulterado con la sustancia metanol en el país. Por lo cual, desde la fecha se realizaron operativos en todo el territorio nacional con el fin de reducir la exposición de los

consumidores a los productos adulterados y así disminuir la morbimortalidad en la población costarricense.

En agosto del año 2019 se publicaron los “Lineamientos para la vigilancia de intoxicaciones con metanol” por parte de la Dirección Vigilancia de la Salud. Esto con el fin de guiar las acciones de detección e intervenciones de brotes ocasionados por intoxicaciones con metanol de forma oportuna y eficiente dentro del Sistema Nacional de Vigilancia de Costa Rica, con acatamiento de carácter obligatorio para el Sistema de Salud Pública y Privada en el ámbito nacional (Espinoza et al., 2019).

Se han realizado operativos durante estos últimos años que han detectado bebidas alcohólicas adulteradas, con análisis de laboratorio efectuados por INCIENCIA que evidenciaron resultados positivos por metanol en el producto etiquetado de varias marcas a la venta. El Ministerio de Salud trabaja de forma conjunta con el Organismo de Investigación Judicial, la Caja Costarricense del Seguro Social, la Policía Municipal de San José, el INCIENCIA y Policía de Control Fiscal, para lograr la detección de productos contaminados con metanol, así como el abordaje oportuno de los pacientes intoxicados.

Ante el peligro para la vida que representa el consumo de este producto, el Ministerio de Salud solicitó a la población no comercializar ni consumir licor que contenga metanol y alertar a través del 911 cualquier indicio de establecimiento, persona o empresa que sospechen esté comercializando productos alcohólicos adulterados.

Asimismo, instó a acudir a un servicio de salud en caso de haber ingerido una bebida alcohólica y presentar síntomas característicos. Además, emitió una advertencia de la

suspensión del permiso sanitario de funcionamiento a los comercios que se encuentren distribuyendo este tipo de productos dentro de la alerta sanitaria, e incluso a aquellos que no brinden información sobre el origen de adquisición del producto adulterado.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Generalidades del tóxico:

El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos de América (NIOSH, por sus siglas en inglés) indica que el metanol (alcohol metílico =  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) es un líquido incoloro, volátil e inflamable, cuyo sabor es muy similar al del etanol (amargo) y con un fuerte olor (González Seguí et al., 2020). Al tener en cuenta estas características fisicoquímicas, se deduce que puede ser fácilmente confundido o incluso sustituido por los alcohólicos crónicos, en momentos de ingesta excesiva o incluso durante programas de rehabilitación alcohólica.

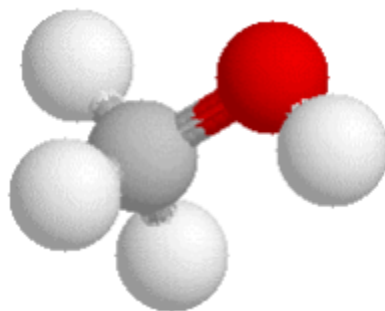


Figura 1: Molécula de metanol

Fuente: Imagen tomada de The International Association of Forensic Toxicologists, 2013.

La fuente de metanol importante más antigua es la destilación seca de madera a  $350^{\circ}\text{C}$ , que fue empleada de 1830 a 1930 aproximadamente, razón por la cual se llamaba alcohol de madera, proceso en el cual se calienta madera para formar carbón y vapores, así los vapores se

condensan y se acumulan para formar un líquido de color parduzco, creando el metanol, sustancia química orgánica, líquida y transparente que es soluble en agua y fácilmente biodegradable.

Todos los materiales carbonáceos como coque, gas natural, petróleo y fracciones obtenidas del petróleo (asfalto, gasolina, compuestos gaseosos) se pueden emplear como materias primas para la producción de gases de síntesis; considerando que en países industrializados como Estados Unidos se obtiene principalmente a partir de gas natural.

Se utiliza como solvente o anticongelante en pinturas en aerosol, pinturas de pared, limpiadores para carburadores, compuestos para limpiar parabrisas de automóviles, barnices, disolventes y se utiliza tanto para desnaturalizar el etanol como fuente de combustible alternativa (Olivier Pascual N et al., 2003).

El compuesto normalmente está presente en mamíferos en cantidades mínimas y fisiológicas, debido a la degradación de aminoácidos y fuentes externas como la dieta (Viinamäki, J, 2011).

La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de EE. UU. (OSHA) supervisa y regula la exposición a metanol en los entornos industriales. Asimismo, la OSHA establece los límites de exposición a metanol permitidos en los entornos industriales para proteger la seguridad de los trabajadores (NIOSH, 2019).

## **2.2 Toxicocinética**

### ***2.2.1 Vía de absorción***

#### a- Vía digestiva:

Debido a su muy bajo coeficiente de partición de aceite-agua, el metanol es absorbido eficientemente por el tracto intestinal, cuando se ingiere, en menos de 10 minutos. La ingestión es la forma más común de toxicidad (por bebidas adulteradas con metanol); sin embargo, también ocurren exposiciones dérmicas e inhalatorias (ya que se absorbe fácilmente a través de la piel y el tracto respiratorio), pero rara vez se documentan (Mojica et al., 2020; Shafi et al., 2016; Jeffrey et al., 2018).

#### b- Vía inhalatoria:

Choi J.H y colaboradores (2017) presentaron 3 casos clínicos de intoxicación accidental inhalada por metanol en el trabajo, por la utilización de un desinfectante en aerosol que contenía 99% de metanol. Los 3 pacientes presentaban atrofia óptica, alteraciones mentales, ataxia, parkinsonismo y necrosis putaminal bilateral como complicaciones derivadas de la intoxicación por metanol (Choi et al., 2017).

Los estudios sobre la exposición crónica al metanol, particularmente a través de la vía inhalatoria, son raros y solo se observan en informes de casos limitados (McCormick et al., 1990).

Se describe que la toxicidad crónica por metanol puede tener secuelas neurológicas, como pérdida de la visión, que potencialmente puede ser irreversible (Mojica et al., 2020). Asimismo, pueden provocar cefalea, mareos, vértigo, insomnio, náuseas y alteraciones gástricas ([www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)). Los estudios ocupacionales y los informes de casos ofrecen información valiosa sobre los efectos de metanol después de exposiciones humanas agudas, pero la cantidad relativamente pequeña de datos para las exposiciones humanas subcrónicas, crónicas e incluso intrauterino no son concluyentes.

c- Vía cutánea:

Se ha documentado que la intoxicación transdérmica es poco frecuente y que en la absorción cutánea, el metanol puede entrar en la circulación sistémica después de 4 horas de exposición (Adanir et al., 2005).

Aunque muy pocas veces se informa, ocasionalmente, se pueden encontrar en el mercado ungüentos para manos a base de alcohol con metanol como ingrediente no declarado que acarrea una grave amenaza para la salud. El grado y la velocidad de absorción cutánea del metanol depende de muchos factores, incluida su forma (vapores, líquido o solución), tiempo de contacto, dosis, concentración y tamaño del área de exposición. En pieles que presentan alteraciones, como descamación y dermatitis, tanto la estructura como la función de barrera se ven comprometidas, lo cual permite que el metanol y otras sustancias químicas se absorban aún más fácilmente (Chan et al., 2018).

Sahbudak Bal y colaboradores (2016) informaron el caso de una infante de 19 meses, que falleció debido a una intoxicación por metanol, con un tiempo de 7 días de sobrevida, a pesar

de todo el tratamiento intensivo recibido en el hospital, debido a que su familia colocó un vendaje empapado en alcohol (96% de metanol) durante tres días, en el área de una inyección de un antibiótico intramuscular (Sahbudak et al., 2016).

Oguz y colaboradores (2019) publicaron el caso clínico de una mujer de 58 años con historia de intoxicación por metanol debido a que 4 días previo a sus síntomas se había cubierto la rodilla con un vendaje empapado en metanol, en un intento por aliviar un dolor de rodilla que padecía crónico. La paciente fue ingresada al hospital, y evolucionó con adecuada respuesta al tratamiento instaurado (Oguz et al., 2019).

### *2.2.2 Distribución y metabolismo*

Debido a su muy bajo coeficiente de partición de aceite-agua (es decir miscible en agua), el metanol se distribuye libremente en el agua corporal total (volumen de sangre, extracelular y líquido intracelular) sin tendencia a acumularse en los tejidos grasos. Debido a lo anterior, se alcanzan niveles ligeramente más altos en el humor vítreo del ojo, el líquido céfalo raquídeo y secreciones gástricas que en la sangre (Shafi et al., 2016).

El 90% del metanol absorbido que ha ingresado al cuerpo humano es metabolizado en el hígado mediante dos procesos enzimáticos:

- a) El primero de ellos lo constituye el paso de metanol a formaldehído mediante la enzima alcohol deshidrogenasa.
- b) Posteriormente, un segundo proceso oxidativo realizado por la aldehído deshidrogenasa permite el paso de formaldehído a ácido fórmico, el cual se elimina por vía urinaria.

En cuanto a los efectos de estos agentes, metanol y sus metabolitos, se describe que el metanol *per se* sólo produce depresión del sistema nervioso central, y son sus metabolitos los responsables del efecto tóxico. En este sentido, varios estudios indican que el formaldehído carece de efectos debido a su rápida biotransformación en ácido fórmico (Copaja et al., 2018).

El metabolismo que se produce principalmente en el hígado, a través de la oxidación por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa, genera que en cada uno de estos dos pasos de oxidación esté asociado con una reducción de NAD a NADH (Ashurst et al., 2020; Olivier Pascual et al., 2003).

### *2.2.3 Eliminación*

Únicamente alrededor del 10% del metanol es excretado sin cambios por el riñón y a través del pulmón (el 90% restante es metabolizado en el hígado mediante procesos enzimáticos).

El ácido fórmico no se elimina fácilmente y se acumula, mientras que una pequeña cantidad en su forma no protonada, el formiato, interactúa con el folato para crear dióxido de carbono y agua para la exhalación. El metanol no metabolizado se elimina a través de los riñones o los pulmones y tiene una vida media efectiva de aproximadamente 30 a 85 horas (Ashurst et al., 2020).

### *2.2.4 Dosis de letalidad*

Existen varios criterios publicados en relación con la dosis de metanol necesaria para generar sintomatología, así como su relación con la letalidad. La dosis letal del metanol en

humanos no está establecida con precisión, aunque la referencia por mucho tiempo ha sido que más de 20 ml pueden causar la muerte de una persona (González Seguí et al., 2020).

Entre los diferentes criterios, Shafi y colaboradores mencionan que la ingestión aguda de tan solo 10 ml de metanol puede causar ceguera permanente y 100 a 200 ml es mortal (Shafi et al., 2016). Para Moran Chorro, una dosis potencialmente letal de metanol es de aproximadamente 30 a 240 ml o 1 gramo por kilogramo y además puede ocurrir daño visual permanente con una ingestión mínima de 30 ml de metanol (Moran et al., 2011).

Se puede concluir que existe una gran variabilidad en la dosis que se considera tóxica y letal, aunque la mayoría de los autores consideran esta última como de 30 mililitros de metanol puro (Vélez Páez et al., 2019).

### **2.3 Clínica**

Los primeros signos de intoxicación por metanol son difíciles de diferenciar de los efectos normales del alcohol etílico, incluyendo síntomas leves como náuseas, vómitos y dolor abdominal, que se desarrollan en una hora y simulan una intoxicación por etanol. Los síntomas más significativos, como cefalea, mareos, vértigo y visión borrosa, se desarrollan después de 12-24 horas (Shafi et al., 2016; Kraut et al., 2018).

Según Jeffrey y colaboradores (2018), el período en que el metanol se transforma en ácido fórmico y genera acidosis metabólica se denomina “período de latencia”, y el mismo oscila entre 12-24 horas (Jeffrey et al., 2018). Este lapso puede incluso, según varios autores, extenderse hasta 72 horas.

Es menester destacar que, en muchos casos, el período de latencia se alarga si se ingiere simultáneamente etanol, y además debido a la embriaguez y la depresión del sistema nervioso central, los consumidores pueden estar durmiendo durante este período, evento que aumenta aún más el potencial riesgo de muerte, debido al retraso que conlleva en la búsqueda de asistencia médica.

Se debe sospechar esta intoxicación por metanol cuando se encuentra acidosis metabólica con diferencia de brecha aniónica elevada de causa desconocida. La acidosis metabólica severa se explica inicialmente por la formación de ácido fórmico y luego por el aumento de lactato secundario a la inhibición de la citocromo oxidasa. Otra ayuda en el diagnóstico es la hiperosmolaridad, con diferencia de la osmolaridad medida y la calculada mayor de 25 mosm/ kgH<sub>2</sub>O (Robledo et al., 2018; Balcells et al., 2002).

Se debe tener en cuenta para el diagnóstico clínico presuntivo de un paciente con probable intoxicación por metanol que en ocasiones durante la fase cuando se desarrolla la acidosis profunda, la concentración de metanol en la sangre puede no ser elevada (incluso es factible que sea indetectable) porque ya ha sido metabolizado, y en este caso la gravedad de la intoxicación se evaluará sobre la base de la severidad de la acidosis, así como de la amplitud de la brecha aniónica y de la brecha osmótica.

Wiener y Goldfrank's (2015) describen varias fases clínicas, donde el compromiso sistémico es el factor común:

1- Primera fase: Primeras 8-24 horas posterior a la ingesta, con síntomas de embriaguez, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, vértigo, mínima alteración del estado de conciencia, debilidad e incoordinación motora.

2- Segunda fase (Compromiso sistémico y daño ocular): 30 horas posteriores a la ingesta, con los mismos síntomas que la fase previa, agregando taquipnea (Respiración Kussmaul), bradicardia e hipotensión, debilidad muscular y convulsiones. Puede progresar a colapso circulatorio, oliguria, coma y muerte debido a falla respiratoria. La lesión ocular puede iniciar 6 horas después de la ingesta y puede presentarse hasta 48 horas después, con síntomas como visión borrosa, fotofobia, fosfenos, escotomas y marcada disminución de la agudeza visual.

3- Tercera fase (Sistema nervioso central y óptica), aparece necrosis retiniana, lesión neuronal e isquemia cerebral bilateral de predominio en núcleos de la base, con sintomatología de rigidez muscular extrapiramidal y distonía. Es frecuente encontrar mialgias, hemiplejía, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC, hipotensión, bradicardia, shock, convulsiones, coma e incluso la muerte, principalmente cuando el tratamiento no se ha llevado a cabo.

Con el fin de sintetizar las alteraciones encontradas con mayor frecuencia, se obtiene lo siguiente:

### 2.3.1 *Alteraciones visuales*

Los síntomas de la intoxicación por metanol son inespecíficos, excepto por las alteraciones visuales. La pérdida visual es muy variable, puede ser parcial o completa y desarrollarse desde horas hasta varios días después de la ingestión de metanol. La neuropatía óptica es generalmente bilateral y grave, la cual evoluciona rápidamente, y la toxicidad

produciría visión doble, visión borrosa, cambios en la percepción del color, fotofobia, la característica "visión de campo de nieve", disminución del campo visual, pérdida total de la visión sin ninguna percepción de luz y escotoma central con la preservación del campo periférico, esta última es característica de la intoxicación por metanol (Schmidt-Erfurth et al., 2018).

Se ha informado que la ceguera permanente es inducida por la ingestión oral a niveles de 4-10 ml o 15 ml. Sin embargo, incluso después de ingerir de 500 a 600 ml de metanol, se reportó que un paciente recuperó completamente la visión. Las diferencias individuales podrían estar relacionadas, entre otras cosas, con la exposición simultánea al etanol (Moon et al., 2017).

La presencia de midriasis arreactiva es un signo de mal pronóstico e indica la pérdida irreparable de la visión (Robledo et al., 2018) y la atrofia óptica se desarrolla con frecuencia semanas después de una intoxicación grave (Pressman et al., 2020).

Si las medidas terapéuticas son inadecuadas o retrasadas, la discapacidad visual debido a los efectos tóxicos del ácido fórmico sobre las células ganglionares de la retina y los axones del nervio óptico puede conducir a una ceguera completa en los casos más graves (Rulisek et al., 2020).

### 2.3.2 *Alteraciones del sistema nervioso central*

Se describen como síntomas frecuentes la depresión del sistema nervioso central, la presencia de convulsiones y coma. En ocasiones se ha descrito parkinsonismo debido a intoxicación aguda por metanol, y se presenta en pacientes que caminan arrastrando los pies,

con inestabilidad postural, disartria e hipotonía, asociado a acinesia. Con menor frecuencia se han descrito temblores atípicos, trismus y espasticidad de miembros inferiores, eventos normalmente asociados con necrosis bilateral y simétrica de los ganglios basales (Doé de Maindreville et al., 2017). Además, también se menciona en sobrevivientes a largo plazo de intoxicación por metanol, una razón propuesta es que el ácido fórmico tiene la capacidad de dañar las vías dopaminérgicas (Plasencia Criollo et al., 2019).

La disfunción presináptica dopaminérgica puede ser un reflejo de la alteración neuronal de la sustancia negra, que rara vez se ha descrito en informes de autopsias (Doé de Maindreville et al., 20147).

### 2.3.3 *Alteraciones renales*

Hay pocos datos disponibles en la literatura sobre la lesión renal aguda (IRA) después de la intoxicación por metanol. Las principales etiologías de la IRA son isquemia, hipoxia o nefrotoxicidad (Chang et al., 2019). Al respecto, según el estudio de Verhelst (2004), las etiologías de la nefrotoxicidad por metanol pueden deberse a factores directos, como concentraciones elevadas de metanol y formiato en sangre, o factores indirectos, como hemólisis y mioglobinuria.

Por otro lado, se plantea la hipótesis de que la IRA sería inducida por una lesión pulmonar aguda, que se generaría porque el daño pulmonar libera mediadores inflamatorios que afectarían la función renal (Verhelst et al., 2004).

### 2.3.4 *Alteraciones cardiovasculares*

A nivel cardiovascular, se ha descrito que el electrocardiograma puede mostrar taquicardia sinusal o cambios inespecíficos de la onda T (Blumenthal et al., 2021). Zakharov y colaboradores (2019) estudiaron las posibles comorbilidades de los pacientes con intoxicación por metanol. Los autores escribieron que el efecto del abuso crónico de alcohol y el tabaquismo no fueron significativos en el seguimiento o la mortalidad total (Zakharov et al., 2019).

### 2.3.5 *Medio interno*

La intoxicación por metanol produce acidosis con brecha aniónica aumentada, donde predomina la ganancia de ácido, en normocloremia. Las acidosis metabólicas con brecha aniónica aumentada se originan, en términos generales, por: un aporte exógeno (intoxicaciones por alcoholes como el metanol o etilenglicol) o más frecuentemente por alteraciones metabólicas que estimulan la producción endógena de ácidos, como en la cetoacidosis diabética, la cetoacidosis alcohólica o la acidosis láctica. En la intoxicación por metanol puede existir acidosis láctica asociada.

Para arribar a un correcto diagnóstico clínico, se deberán inicialmente descartar cetonas en sangre (cetoacidosis diabética o alcohólica) y causas de shock hipovolémico o séptico que puedan explicar el aumento de ácido láctico endógeno. Una vez descartados los anteriores, la causa sería intoxicación y si, además, se objetiva hiato osmolar elevado, se debe pensar en la presencia de alguna sustancia osmóticamente activa no habitual en el plasma, siendo las únicas etiologías la intoxicación por metanol y/o etilenglicol.

### 2.3.6 *Secuelas a largo plazo post ingestión*

Según Vélez Páez, la mortalidad frente a una intoxicación por metanol oscila entre un 26 a 50% (Vélez Páez et al., 2019). Del porcentaje de intoxicados que sobrevive, se describen diversas secuelas anatómicas y funcionales, que incluyen, entre las más destacadas, el daño cerebral y la pérdida visual, las cuales representan un serio desafío para los sobrevivientes. La prevalencia de secuelas visuales de la neuropatía óptica tóxica alcanza hasta el 40% y la neurodegeneración de la retina con pérdida progresiva de la visión puede registrarse hasta en un 25% de los pacientes, lo cual limitará a los pacientes en su vida profesional y privada (Rulisek et al., 2020; Zakharov et al., 2019).

Lizaro y colaboradores describen que de los pacientes que sobreviven, frecuentemente presentan secuelas permanentes, las cuales consisten en pérdida visual que puede ser uni o bilateral (con mayor frecuencia ceguera bilateral) y se presenta en un 20-40 % de los casos, además de alteración motora que incluye rigidez, hipoquinesia y otros síntomas parkinsonianos (Lizarazo et al., 2018). Parece que la gravedad de la acidosis en la presentación es un factor clave para determinar la agudeza visual final, y aunque el tratamiento temprano es recomendado, es posible que aún no tenga un impacto significativo el resultado visual final (Schmidt-Erfurth et al., 2018).

Se han descrito casos de recuperación visual completa a la semana e incluso a las dos semanas de la intoxicación. Sin embargo, con mayor frecuencia el pronóstico visual es sombrío, con disminución severa y definitiva de agudeza visual y atrofia del nervio óptico en aproximadamente 1-2 meses (Olivier Pascual et al., 2003).

Gálvez-Ruiz y colaboradores (2015) estudiaron las secuelas oftalmológicas, y evidenciaron que se desarrolla atrofia en prácticamente todos los pacientes gravemente afectados (Gálvez-Ruiz et al, 2015).

Curiosamente, en el estudio de Zakharov de seguimiento durante 6 años de 108 pacientes que habían sido hospitalizados por intoxicación aguda por metanol y habían sobrevivido, casi la mitad (47%) de los pacientes que murieron durante el período de seguimiento debido a diferentes cánceres, la segunda causa de muerte fueron enfermedades cardiovasculares (27%) y solo tres de 84 (4%) pacientes fallecieron por causa de alcoholismo, cirrosis hepática durante el período de seguimiento de 6 años. Finalmente, las lesiones cerebrales inducidas por metanol, principalmente la necrosis del putamen bilateral, no tuvieron ningún impacto en la supervivencia de seguimiento a los 6 años (Zakharov et al., 2019).

## **2.4 Fisiopatología**

La toxicidad del metanol se debe a la formación de los metabolitos tóxicos: formaldehído y ácido fórmico. Este último es el encargado de inhibir la respiración mitocondrial y producir hipoxia tisular asociado a acidosis láctica (Ashurst et al., 2020).

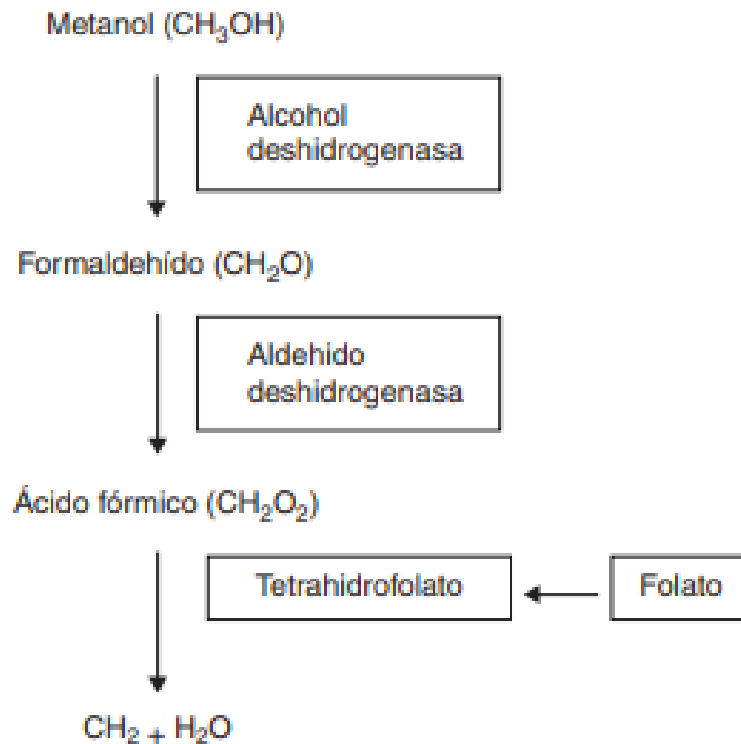


Figura 2: Vía de metabolización del metanol.

Fuente: imagen tomada de Roberts, 2015.

El desarrollo de una acidosis metabólica con brecha aniónica asociada con la acumulación de formiato es multifactorial, debido a la acumulación de ácidos orgánicos que no se eliminan fácilmente (por ejemplo, ácido fórmico y formiato) y a la interrupción de la fosforilación oxidativa debido a la inhibición de la citocromo oxidasa por parte del formiato.

El lactato también está elevado como consecuencia de un aumento de la derivación de piruvato a lactato debido al aumento de la relación NADH / NAD asociada con el metabolismo del alcohol.

El mecanismo más probable de muerte relacionada con el metanol es el cese respiratorio repentino debido a la hipoxia histotóxica causada por la inhibición del complejo citocromo oxidasa (Shafi et al., 2016; Olivier Pascual et al., 2003).

#### 2.4.1 *Neurotoxicidad*

La neurotoxicidad selectiva del metanol se debe a una " hipoxia histotóxica " como resultado de la inhibición del complejo citocromo oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial y al aumento del estrés oxidativo, principalmente debido al ácido fórmico. Además, el formaldehído también tiene efectos citotóxicos debido a su interacción con átomos de carbonilo electrofílico y los grupos amino de proteínas celulares y ácidos nucleicos (Andersen et al., 2008; Iscan et al., 2013).

Los mecanismos para el desarrollo de la lesión neurológica a causa del tóxico continúan en debate. Zakharov y colaboradores han determinado que existe aumento en las concentraciones de las lipoxinas LxA4 y LxB4 y de la interleucina IL-10, las cuales se asociaron con signos de daño necrótico cerebral (Vélez Páez et al., 2019; Zakharov et al., 2016).

Doé de Maindreville y colaboradores (2017) indicaron que la disfunción presináptica dopaminérgica puede ser un reflejo de la alteración neuronal de la sustancia negra, y el mecanismo es probablemente la anoxia en el contexto de la acidosis metabólica (Doé de Maindreville et al., 2017).

Existen múltiples hipótesis sobre por qué específicamente el putamen se ve afectado por la intoxicación por metanol, mientras que otras estructuras de los ganglios basales

permanecen intactas. Una hipótesis sugiere que las neuronas filogenéticamente más antiguas, por ejemplo, las del globo pálido, son más resistentes que las áreas cerebrales más nuevas, como el putamen. Otra hipótesis establece que las neuronas putaminales pueden mostrar una mayor sensibilidad a ambientes ácidos; por lo tanto, estos se ven más afectados por el ácido fórmico que otras estructuras de la materia gris (Blumenthal et al., 2021).

#### 2.4.2 *Toxicidad ocular*

El metanol llevaría al daño ocular a través de dos caminos independientes: daño retiniano y neuropatía óptica (Karimi et al., 2021). El daño de los órganos terminales y la toxicidad retiniana se deben principalmente al estrés oxidativo del ácido fórmico (Ashurst et al, 2020). Ambas reacciones generan ácido, agotan el NAD y desplazan la célula hacia la respiración anaeróbica, lo que favorece la hipoglucemia y la acidosis láctica (Pressman et al, 2020).

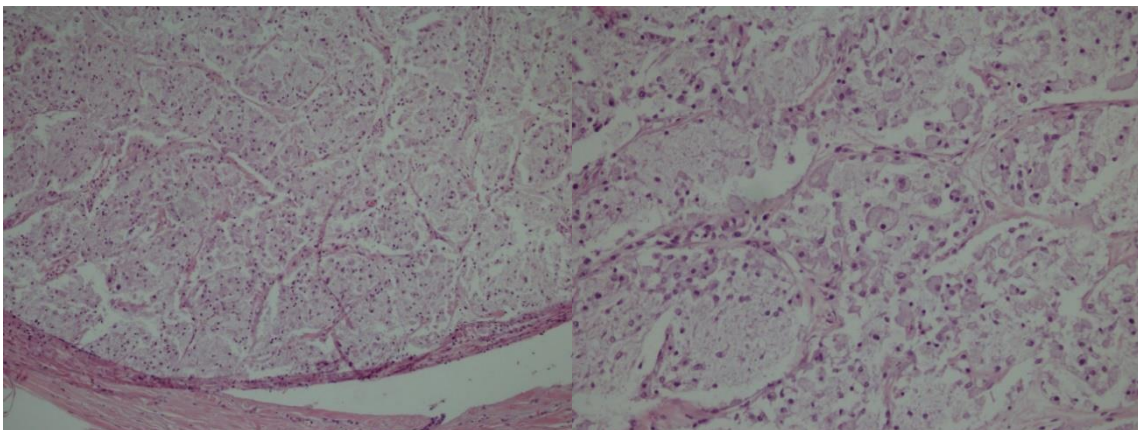
Aunque el nervio óptico parece ser el principal objetivo de la intoxicación por metanol, los estudios en humanos y animales también han demostrado toxicidad retiniana. En este sentido, Nurieva (2018) considera que las células ganglionares de la retina y los axones del nervio óptico son los principales objetivos de los efectos neurotóxicos del ácido fórmico. Como hipótesis, se plantea que la producción excesiva de oxígeno altamente reactivo y aldehídos tóxicos generan daño oxidativo de las estructuras celulares (incluidas las membranas mitocondriales), liberación de citocromo C y apoptosis celular (Nurieva et al., 2018).

Dado que el nervio óptico tiene una alta demanda de energía y es especialmente susceptible a la disfunción mitocondrial, se ha sugerido que el ácido fórmico actúa como una

toxina mitocondrial del nervio óptico y la retina. Esto afectaría más específicamente a las células de Muller, fotorreceptores y la porción retrolaminar del nervio óptico (Schmidt-Erfurth et al., 2018; Mojica et al., 2020).

Después de entrar en la circulación retiniana, el ácido fórmico inhibe la citocromo oxidasa en la retina, alterando la función mitocondrial. Lo anterior da como resultado una disminución de la producción de ATP, interrupción del flujo axoplasmático e inflamación de los axones en el disco óptico y, posteriormente, el edema de la capa de fibras nerviosas de la retina (Sharma et al., 2012; Hovda et al., 2017).

Se describe edema del disco óptico con vacuolización axonal prelaminar y cambios mitocondriales (Pakdel et al., 2018). Estos hallazgos indicarían que la región prelaminar de la cabeza del nervio óptico es particularmente vulnerable a una disminución en la energía disponible, lo cual es consistente con estudios del nervio óptico humano (Pressman et al., 2020).



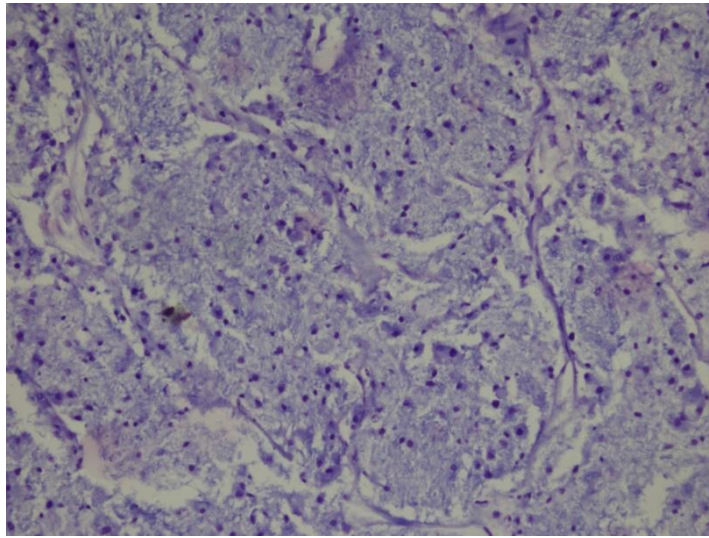


Figura 3: Microfotografía de nervio óptico de un caso de intoxicación por metanol. Tomado de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

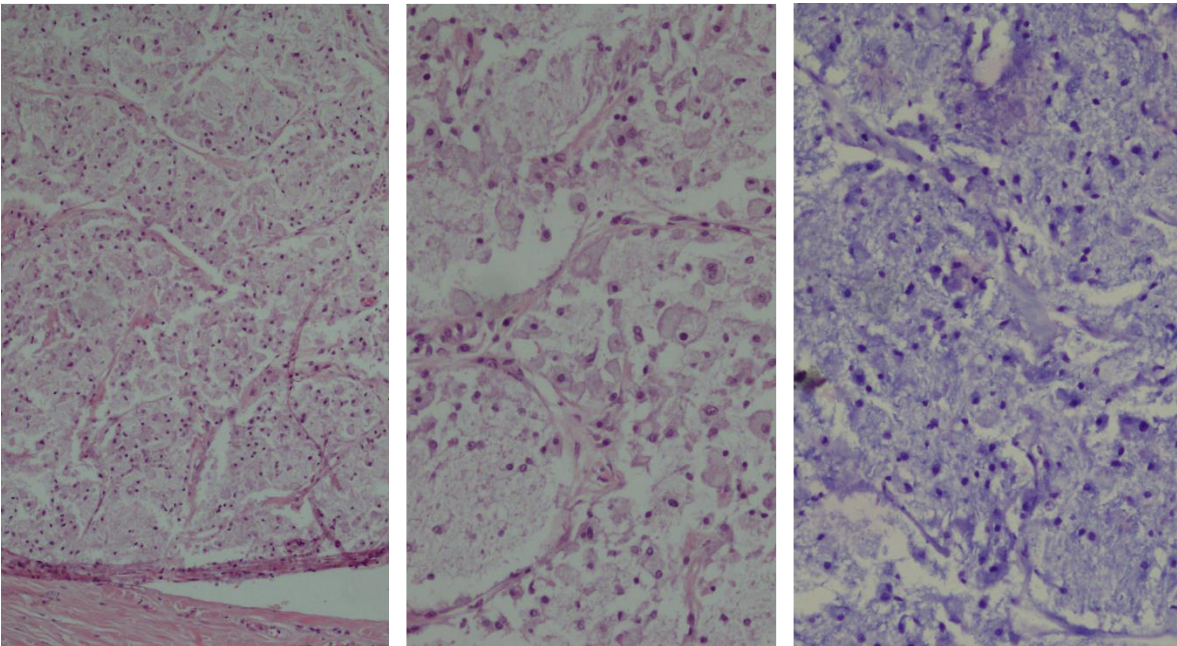


Figura 4: Microfotografía de nervio óptico de un caso de intoxicación por metanol. A bajo poder se observa pérdida de la histología usual (a). A mayor poder, se encuentra desmielinización de las fibras nerviosas, reemplazadas por una población abundante de macrófagos con citoplasma espumoso (b), lo cual se confirmó con tinción de Luxol fast blue (c).

Tomado de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

## 2.5 Dosificación del tóxico

En las últimas dos décadas, las características epidemiológicas de los eventos de envenenamiento fueron bien estudiados en diferentes países, estimándose las concentraciones fatales de muchos tóxicos en la sangre y otros especímenes basados en la recopilación de la literatura y el análisis. Asimismo, proporcionando datos de referencia meritorios para interpretar casos de intoxicación (Wang et al., 2019).

Un tóxico es cualquier agente (físico o químico) que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, alterando sus equilibrios vitales (Giannuzzi L, 2018). Se define a la dosis como la cantidad de sustancia ingerida o administrada que produce un efecto tóxico. La dosis de algunas sustancias químicas que es necesario administrar para causar la muerte al 50% de los animales tratados, es denominado dosis letal 50 (DL50). Es decir DL<sub>50</sub> es la dosis de una sustancia química necesaria para causar la muerte en el 50% de los animales en experimentación (Giannuzzi L, 2018).

La toxicología forense requiere resultados analíticos científicamente indiscutibles y legalmente defendibles. Disponer de datos analíticos fiables es indispensable para interpretar correctamente los resultados toxicológicos (Martínez MA, 2014). El análisis toxicológico comprende la detección, identificación y cuantificación de sustancias con interés toxicológico y la interpretación de sus resultados.

Se tiene diversas formas de determinar el ingreso de metanol al cuerpo humano, entre ellas:

### 2.5.1 *Dosificación de metanol en sangre, humor vítreo y orina:*

Según se desprende de la Tercera Edición del Manual de Servicio Forense, Departamento de Ciencias Forenses publicado en el año 2019: con el fin de determinar el nivel o concentración de alcohol, en los casos post mortem: se deben tomar dos muestras con sangre tapón color gris, una muestra de humor vítreo, una muestra de orina (si hay) en tubo hermético y muestra de músculo rojo (cuando no se puede recolectar sangre) en tubo hermético. Asimismo, confeccionar las respectivas Solicitud F-83i y boleta de cadena de custodia, en bolsa plástica o sobre, sellado y lacrado, con tubos rotulados con código de barras, número de autopsia y tipo de muestra, el cual será enviado en cadena de frío. Esto último con el fin de ser entregado en menos de 24 horas idealmente, siempre en menos de tres días hábiles.

Se recuerda que, por su gran hidrosolubilidad, el metanol se excreta en orina, por lo tanto es relevante entender que la orina es una matriz de excreción, teniendo en cuenta que los resultados en orina se reportan de manera cualitativa, porque la concentración tiene poco valor interpretativo. Es decir, los resultados cuantitativos en orina no aportan ninguna información por considerarse la orina muestra de eliminación, en la cual las concentraciones se ven afectadas por la cantidad de líquidos ingeridos y por la actividad de la función renal (Martínez MA, 2014). En otras palabras, si se detecta metanol en orina, únicamente se podría concluir que hubo consumo del tóxico.

En la Sección de Toxicología se realizan los análisis de metanol, sin embargo, los metabolitos como el formaldehído y ácido fórmico no se determinan en la actualidad. Dadas

las características fisicoquímicas del metanol, uno de los métodos más utilizados para su análisis consiste en el uso de cromatografía de gases. En este sentido, la cromatografía es una técnica de la química analítica que permite separar compuestos mediante el uso de una fase estacionaria capaz de interactuar con los analitos y de esta forma favorecer una mayor o menor retención (Stashenko E. et al, 2010).

Las estimaciones de las concentraciones letales y su interpretación como causa de muerte, deben ser entendidas dentro de múltiples factores, entre ellos: las variaciones en la dosis, los factores genéticos propios de cada persona, las condiciones físicas como el peso y el sexo, y el historial de consumo de alcohol, la dieta y la administración del tratamiento hospitalario (el etanol o fomepizol retrasará el metabolismo y retrasará aún más la aparición de toxicidad durante muchas horas.). Esto pues todos ellos afectan el metabolismo del metanol, lo cual tiene *per se* también un impacto en la gravedad de su toxicidad y el intervalo de tiempo entre su consumo y la muerte (Ghorbani et al., 2018; Pressman et al., 2020).

Se describe que el folato es un cofactor necesario para la conversión de los formatos a dióxido de carbono, entonces las personas con déficits de folatos (que aparecen con frecuencia en alcohólicos crónicos) se predisponen a un envenenamiento más severo con la ingesta de metanol (Olivier Pascual et al., 2003).

En el eventual caso en que se encuentre la presencia de metanol, pero en concentraciones marcadamente diferentes en sangre en comparación con el humor vítreo, este fenómeno indica claramente que se puede haber introducido metanol en el cuerpo como un

artefacto o por contaminación de y no es indicativo de ingestión durante la vida (Jones GR, 2007).

### 2.5.2 *Dosificación de ácido fórmico*

Con respecto a la dosificación de ácido fórmico (aunque se reitera: no se realiza la misma en el Departamento de Ciencias Forenses del OIJ), Viinamäki y colaboradores (2011) plantearon la cuestión de si el proceso de descomposición cadavérica afectaba la concentración de ácido fórmico en muestras post mortem (sangre y orina) en un total de 89 casos post mortem (30 putrefactos y 59 no putrefactos) negativos para metanol. Además, se investigaron 22 casos post mortem positivos con metanol de los cuales se concluyó que las concentraciones fueron sustancialmente más altas en los casos putrefactos en comparación con los no putrefactos.

Asimismo, estas altas concentraciones no pueden explicarse únicamente por la producción de ácido fórmico endógeno ante-mortem; es una explicación posible la degradación bacteriana de lípidos, carbohidratos y proteínas. Se destaca que se encontraron concentraciones elevadas de ácido fórmico en muestras de sangre y orina putrefactas post mortem en casos no relacionados con la intoxicación por metanol. Por lo tanto, una eventual concentración de ácido fórmico no revelaría por sí sola una intoxicación por metanol como causa de muerte (Viinamäki et al., 2011).

Ghorbani y colaboradores (2018) publicaron un trabajo de investigación donde observaron las relaciones entre las concentraciones de metanol y ácido fórmico en sangre y

humor vítreo. Encontraron una fuerte correlación entre la concentración de metanol en la sangre y las muestras de humor vítreo, así como malas correlaciones entre las concentraciones de metanol y ácido fórmico, tanto en la sangre como en el vítreo, similar a los hallazgos de Jones y colaboradores (Ghorbani et al., 2018; Jones et al., 2007).

Karayel y colaboradores (2010) estudiaron 17 autopsias con intoxicación por metanol en el Departamento de Medicina Forense en Estambul, Turquía. Todos los casos incluidos en el estudio fueron controlados con respecto al nivel de ácido fórmico en sangre: no se encontró dicho metabolito en sangre en ningún caso con sobriedad mayor o igual a 8 días (Karayel et al., 2010).

### 2.5.3 *Dosificación de metanol en tejido cerebral:*

Es interesante conocer el dato tomado de la publicación de Andersen y colaboradores (2008), autores que estudiaron 3 autopsias con causa de muerte por intoxicación con metanol, quienes detectaron altas cantidades de concentración de metanol en el tejido cerebral en comparación con la sangre periférica. Los autores indicaron en su publicación una posible explicación a este fenómeno a través de dos hipótesis: el metanol, como disolvente orgánico, se acumula en el tejido cerebral lipofílico y, por otro lado, el metanol no pudo ser eliminado del cerebro debido a la redistribución alterada por el flujo sanguíneo inhibido debido al edema cerebral que presentaban como hallazgo macroscópico (Andersen et al., 2008).

Como dato anecdótico, Powers y colaboradores (2018) publicaron un caso clínico de una mujer de 87 años que falleció y fue embalsamada, y se detectó metanol en un hematoma subdural, que habría difundido en el periodo post mortem (Powers et al., 2018).

## 2.6 Imagenología

Los hallazgos radiológicos típicamente incluyen hemorragia cerebral y subaracnoidea, edema, necrosis putaminal bilateral, lesiones corticales cerebelosas (Andersen et al., 2008; Taheri et al., 2010; Rulisek et al., 2020) y lesiones en la protuberancia (Gaul et al., 1995). Los cambios citotóxicos en la materia blanca subcortical aparecerían más tarde, en comparación con los del putamen (Taheri et al., 2010).

Si bien las lesiones bilaterales de ganglios basales son inespecíficas y pueden ocurrir en el contexto de hipoxia debido a otros tipos de intoxicación, en los casos de consumo de metanol, ocurren sin hipoxia e hipotensión debido al mecanismo tóxico directo (Nekoukar et al., 2021).

Sahbudak Bal y colaboradores (2016) informaron el caso de una infante de 19 meses, que falleció debido a una intoxicación por metanol vía transdérmica donde se documentó en el TAC de cráneo edema masivo y hemorragia subaracnoidea en el lóbulo occipital (Sahbudak Bal et al., 2016).

Se describe que, aunque las concentraciones de metanol en sangre disminuyen después del comienzo de la terapia, las imágenes de TAC y RM del cerebro pueden documentar la evolución posterior del daño neurológico. Esta evidencia se explicaría por el mecanismo de acción tóxica irreversible (Barbera et al., 2014).

Bologa y colaboradores presentaron casos clínicos de pacientes con exposición al metanol e imágenes de transformación de infarto cerebral en un extenso hematoma intraparenquimal unilateral (Bologa et al., 2014).



Figura 5: TAC de cerebro que muestra (a) lesiones hipodensas bilaterales de putamen, lóbulos frontales y hemorragia extensa del núcleo lenticular izquierdo y sustancia blanca de la subcorteza insular (b) hipodensidades del putamen simétricas bilaterales, con afectación de materia blanca frontal y occipital.

Fuente: imagen tomada de Taheri, 2010.

## 2.7 Tratamiento

Aún se mantienen desacuerdos sobre cuáles son dosis tolerables y cuáles necesitan tratamiento, a pesar de esfuerzos para sistematizar la información (González Seguí et al.,

2020). El tratamiento incluye la prevención del metabolismo y la eliminación del alcohol y sus metabolitos del cuerpo (Kraut et al., 2018).

Entre las opciones terapéuticas se tiene:

### 2.7.1 *Descontaminación*

La absorción gastrointestinal de metanol es rápida, por lo que la descontaminación gástrica no suele ser útil, es decir, no se recomienda hacer lavado gástrico ni administrar carbón activado.

### 2.7.2 *Antídotos*

Estos inhiben de forma competitiva la alcohol deshidrogenasa y por consiguiente el metabolismo del metanol. Hay dos antídotos: el etanol (un sustrato competitivo de alcohol deshidrogenasa) y fomepizol (un inhibidor de alcohol deshidrogenasa), ambos bloquean la alcohol deshidrogenasa y detienen la producción de ácido fórmico.

#### a) Fomepizol:

Fomepizol (o 4-metilpirazol) es un fuerte inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (tiene una afinidad por la alcohol deshidrogenasa 8000 veces mayor que la del etanol) que recibió la aprobación de la FDA en 2000 y en 2013 la OMS agregó el fomepizol a la lista de medicamentos esenciales (Kraut et al., 2018; Marraffa et al, 2019).

Es el antídoto preferido sobre el etanol porque su farmacocinética es más predecible que el etanol, tiene un perfil de efectos secundarios más seguro, acorta las estancias en la unidad de

cuidados intensivos y en el hospital, y puede disminuir la necesidad de hemodiálisis (Rulisek et al., 2020; Ashurst et al., 2020).

El mecanismo del Fomepizol es la inhibición de la alcohol deshidrogenasa, tiene como características que se dosifica fácilmente, no causa ninguna embriaguez, inhibe fuertemente la alcohol deshidrogenasa, sin embargo es bastante caro. Las indicaciones de tratamiento incluyen una concentración elevada de metanol y acidosis grave o progresiva, a pesar de la reanimación (Ashurst et al., 2020; Kraut et al, 2018).

#### b) Etanol

El etanol también se puede utilizar terapéuticamente para inhibir la alcohol deshidrogenasa cuando no se dispone de fomepizol, siendo que es el tratamiento que actualmente se utiliza en los servicios de la CCSS.

#### 2.7.3 *Medidas para acelerar la eliminación: hemodiálisis*

Si se reúnen criterios clínicos o biológicos de gravedad, no es necesario esperar a disponer de la concentración plasmática de metanol para indicar la hemodiálisis (Moran Chorro et al., 2011).

La única indicación absoluta para la hemodiálisis en la toxicidad del metanol, es una discapacidad visual en presencia de acidosis metabólica. Las indicaciones relativas para la hemodiálisis incluyen una concentración de metanol superior a 50 mg / dl y acidosis metabólica grave resistente a la reanimación (Rulisek et al., 2020).

#### 2.7.4 *Tratamiento sintomático*

Además de todo el tratamiento supracitado, es necesario mantener las funciones básicas del organismo y corregir los trastornos existentes, entre ellos, se describen: comenzar con la infusión intravenosa de NaHCO<sub>3</sub> (Empendium et al., 2019).

Por otro lado, se tiene que, en el plano oftalmológico, ningún tratamiento ha demostrado fehacientemente su eficacia. No obstante, algunos autores proponen el uso de corticoterapia (Olivier Pascual et al., 2003; Schmidt-Erfurth, et al., 2018).

### 2.8 **Hallazgos en autopsias**

Según la bibliografía consultada, los hallazgos macro y microscópicos descritos en la intoxicación por metanol son los siguientes:

#### 2.8.1 *Sistema nervioso central*

- a) Hiperemia o congestión vascular cerebral (Karayel et al., 2010; Andersen et al., 2008; Mittal et al., 1991).
- b) Hemorragia pontina

En una serie de casos de 17 pacientes que murieron por intoxicación por metanol, se documentó hemorragia pontina en 2 casos (Karayel et al., 2010).

- c) Edema cerebral

Este consiste en la acumulación anormal de agua y solutos en el parénquima encefálico. Este volumen patológico puede actuar como una lesión ocupante de espacio, lo cual produce desplazamientos cerebrales (hernias) e isquemia.

Andersen y colaboradores (2008) estudiaron el caso de 3 autopsias de intoxicación por metanol, con base en los cuales describen como hallazgos macroscópicos edema cerebral en todos los casos (Andresen et al., 2008). Karayel y colaboradores (2010) realizaron estudios neuropatológicos en 17 autopsias, y de ellos el 17,6% de los casos en los que se encontró edema cerebral, los hallazgos de hernia acompañaron a la situación (Karayel et al., 2010).

Las hernias cerebrales son desplazamientos del tejido cerebral por debajo de los repliegues duros rígidos (hoz y tienda del cerebelo) o por el agujero magno. Se distinguen 3 tipos de hernias en el sistema nervioso central, excluyendo la transcalvaria (Robbins, 2013):

- i) Hernia del cíngulo o subfalcina: aquella que se produce cuando la expansión unilateral de un hemisferio cerebral desplaza a la circunvolución del cíngulo bajo el borde de la hoz.
- ii) Hernia del uncus del hipocampo: cuando la cara medial del lóbulo temporal se comprime frente al borde libre de la tienda.
- iii) Hernia de amígdalas cerebelosas: ocurre por desplazamiento de ellas a través del agujero Magno.
- d) Hemorragias petequiales en la corteza occipital, temporal y parietal.

Además, excepcionalmente, se han descrito casos con lesiones de los hipocampos (Lizarazo et al., 2018).

e) Hemorragia y necrosis de los ganglios basales:

Los ganglios basales (compuestos por núcleos caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra) son masas nucleares subcorticales que se encuentran relacionadas principalmente con el control y aprendizaje motor.

Se les reconoce como el “sistema motor extrapiramidal” cuyas lesiones en contraste con las lesiones del sistema piramidal no paralizan al paciente; sin embargo, resultan en movimientos involuntarios anormales (Sierra, 2019).

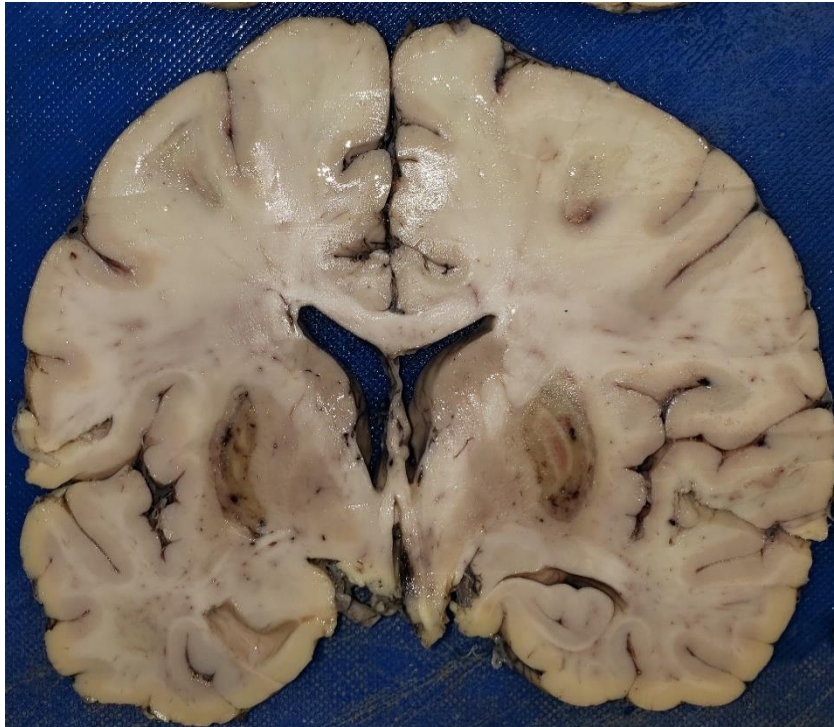


Figura 6: Corte coronal de cerebro que muestra necrosis (evolucionada) de ambos putámenes, caracterizada por la coloración amarillenta y áreas rojizas, en un caso de muerte por intoxicación con metanol.

Tomado de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

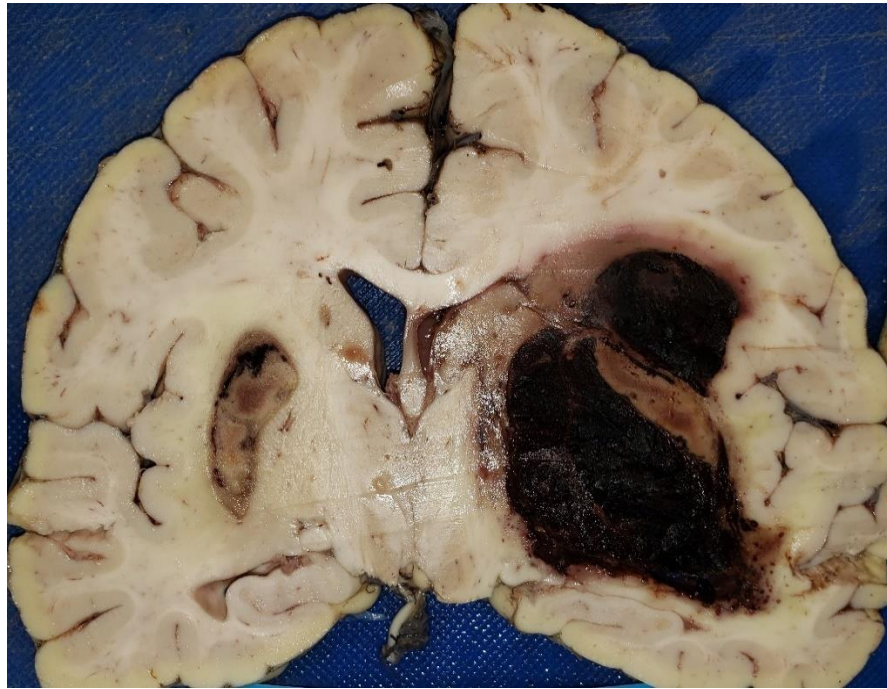


Figura 7: Corte coronal de cerebro con necrosis bilateral de putámenes, en un caso de intoxicación por metanol. Nótese el hematoma intraparenquimatoso (transformación hemorrágica) en el putámen derecho.

Tomado de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

Los núcleos caudados, putamen y globo pálido constituyen el cuerpo estriado. Los núcleos globo pálido y putamen constituyen el núcleo lenticular. El núcleo putamen es la porción más grande y lateral del núcleo lenticular, se encuentra entre la cápsula externa y la lámina medular externa del globo pálido (Sierra, 2019).

En la histología, puede haber congestión capilar leve, hiperemia en el putamen bilateral y necrosis hemorrágica del putamen (Andresen et al., 2008; Chng et al., 2020). Karayel y colaboradores (2010) llevaron a cabo estudios neuropatológicos en 17 autopsias, y dos de los

casos con necrosis hemorrágica alrededor de los ganglios basales terminaron con una compresión ventricular (Karayel et al., 2010).

Con respecto al estudio de relación entre tiempo de sobrevida y las lesiones en el sistema nervioso central, pocos estudios lo han documentado, entre ellos:

- I) Andersen (2008), en un estudio de 3 autopsias, concluye que es posible correlacionar la severidad de cambios neuropatológicos con el tiempo de supervivencia (Andresen et al., 2008).
- II) Karayel menciona que se observaron tiempos de supervivencia similares en la mayoría de los casos, por lo que era esperable que no existan diferencias entre cambios morfológicos en el cerebro. Concluye: "... la relación entre hallazgos morfológicos y tiempos de supervivencia será significativo en un grupo de muestra que muestre una distribución más amplia de tiempos de supervivencia" (Karayel, 2010, p. 36).

### 2.8.2 *Sistema respiratorio*

#### a) Edema y congestión pulmonar

Generados por acumulación de líquido e hiperemia vascular, los cuales pueden ser detectados macroscópicamente por aumento del peso y de consistencia pulmonar, asociada a líquido que rezuma del parénquima pulmonar.

Andersen y colaboradores describen tres autopsias con causa de muerte de intoxicación por metanol, con edema pulmonar como hallazgo en todos (Andersen et al., 2008). Cascallana y colaboradores (2012) describen edema pulmonar intraalveolar (Cascallana et al., 2012).

Chng y colaboradores (2020) observaron 11 autopsias de muertes por metanol con congestión y edema pulmonar (Chng et al., 2020).

### 2.8.3 *Sistema visual*

Se han demostrado hemorragias en el tejido que rodea el nervio óptico sin signos de desmielinización del mismo (Andersen et al., 2008). Según Blumenthal (2021) y Hye-Jeong Kim (2015), la combinación de daño visual y necrosis putaminal bilateral es patognomónica de intoxicación por metanol (complicaciones únicas que aparecen sólo en envenenamiento por metanol. Las lesiones bilaterales de los ganglios basales aisladas (no asociado a daño visual) también son observables en la intoxicación por monóxido de carbono, intoxicación por etilenglicol, encefalopatía hepática, encefalitis viral, abuso de cocaína, abuso de anfetaminas, enfermedad de Wilson o enfermedad de Hallervorden Spatz (Hye-Jeong Kim et al., 2015; Blumenthal et al., 2021).

### 2.8.4 *Sistema digestivo*

Cascallana, J. L y colaboradores (2012) publicaron el caso clínico de una mujer de 67 años, quien se suicidó ingiriendo metanol puro, cuya autopsia reveló desprendimiento circunferencial de la mucosa del esófago, que mostraba friabilidad superficial; el estómago contenía líquido hemorrágico y una mucosa parduzca también con áreas focales de desprendimiento de tejido y erosiones. El estudio histopatológico evidenció mucosa del estómago con necrosis coagulativa, rodeado de infiltrados inflamatorios agudos. Los autores concluyen que estos hallazgos pueden ser relevantes para el patólogo forense, para evaluar

adecuadamente la manera de muerte suicida (por la acción irritativa del metanol puro en la mucosa gastro-esofágica), particularmente, en los casos de cadáveres encontrados en el lugar con información poco clara (Waters, B, 2018; Cascallana et al., 2012).

Además, otros autores describen necrosis hepática confluyente en regiones perivenulares (zona acinar 3) sin signos de inflamación en el hígado (Cascallana et al., 2012).

#### 2.8.5 *Sistema renal*

Algunos autores describen hallazgos histológicos de necrosis tubular aguda de riñones (Mittal et al., 1991; Cascallana et al., 2012).

#### 2.8.6 *Otros hallazgos*

Además, al contemplar que en muchos casos se cuenta con el antecedente de alcoholismo crónico, es posible revelar hallazgos característicos, como, por ejemplo: cirrosis hepática, ascitis, efusión en cavidad pleural, cardiomiopatía alcohólica, várices esofágicas, signos de hipertensión portal, esplenomegalia congestiva, pancreatitis alcohólica, entre otros (Ludwing MD, 1979).

### 2.9 **Investigación en casos sospechosos por intoxicación por metanol**

Frente a la investigación post mortem de una presunta intoxicación, conviene considerar los aspectos siguientes:

-Historia clínica del caso: es decir, información mínima que incluya lo siguiente:

a) Datos generales de la víctima.

- b) Circunstancias de la muerte: si la víctima había manifestado su intención de envenenarse, antecedentes de tentativas y testigos que lo vieran ingerir el tóxico.
- c) Intervalo: el tiempo que medió entre la sintomatología y la muerte.
- d) Tratamiento médico: en caso de haber recibido atención médica, determinar los hallazgos del examen físico, así como los resultados de estudios paraclínicos y cuál tratamiento recibió.
- e) Antecedentes personales: interesa saber si había historia de alcoholismo, drogadicción y también conocer las circunstancias facilitadoras de la adquisición de tóxicos.

#### 2.9.1 *Manejo de casos por parte del personal de investigación de OIJ y la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal*

Se realizará el respectivo levantamiento del cuerpo siguiendo los lineamientos de la Guía de levantamiento, traslado, ingreso y egreso de cadáveres a la morgue judicial, realizando la correspondiente Solicitud de Autopsia Médico Legal y aportándose la mayor información referente al caso en el Informe Sobre Muerte en Investigación.

En la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, se llevan a cabo las autopsias médico legales obligatoriamente por orden expresa de la autoridad judicial, según lo establece el Decreto Ejecutivo N° 42249-S, emitido el 20 de marzo del 2020, con el “Reglamento de la autopsia hospitalaria y médico legal”, a todas las muertes violentas, es decir homicidios, suicidios y accidentes.

Se tiene en cuenta el concepto médico legal de lesión como toda modificación anatómica y/o funcional producida en el organismo mediante el empleo de una fuerza exterior.

De igual forma, toda lesión se puede clasificar de acuerdo con el agente que lo produce, como físico, biológico o químico; se entiende entonces que, al considerar al metanol como un agente químico (es decir, un tóxico capaz de generar algún efecto nocivo sobre un ser vivo, alterando sus equilibrios vitales), una muerte con sospecha (y/o confirmación toxicológica ante mortem) de intoxicación por metanol tiene indicación obligatoria de ejecución de autopsia médico legal, según la reglamentación supracitada.

Para poder cumplir con los objetivos de la autopsia médico legal, se cuenta con el estudio del escenario de muerte, la entrevista a familiares y/o testigos, el análisis de la documentación médica (en caso de haber consultado a algún centro médico), los hallazgos en la autopsia médico legal y el resultado de las pericias conexas.

#### *2.9.2 Resumen de la propuesta de Guía de estándares de trabajo para la Sección de Patología Forense*

Esta guía se encuentra actualmente en proceso de aprobación. En cuanto al apartado de intoxicaciones por drogas de abuso, drogas en general, plaguicidas y monóxido de carbono: se presentan los casos donde se sospeche que la muerte es secundaria a una intoxicación; es necesaria la toma de todas las muestras correspondientes para los estudios complementarios que se solicitarán a la Sección de Toxicología del Departamento de Ciencias Forenses.

Algunos aspectos importantes de la guía son:

a.-Escenario de muerte e historia médico legal: Es de suma importancia la información de la persona fallecida y el escenario de muerte en relación con la ubicación de la misma en el escenario.

b.-Documentos médicos: En los casos donde el fallecido haya permanecido internado previo a la muerte, se debe revisar los estudios toxicológicos realizados en el centro médico. Asimismo, la evolución clínica y antecedente del tóxico o medicamento utilizado para orientar los estudios complementarios por efectuar durante el procedimiento de autopsia.

c.-Examen externo.

d.-Examen interno.

e.-Estudios complementarios en sala de autopsias.

-Toxicología.

-Se deben tomar muestras para determinación de alcohol, drogas de abuso y drogas en general con cuantificación de resultados, acorde con la historia médico legal y los hallazgos del escenario de muerte y autopsia disponibles.

-Si la persona fallecida estuvo hospitalizada, se debe proceder según lo indicado en el apartado correspondiente: para las personas que han fallecido estando hospitalizadas, y tomando en cuenta el criterio técnico de la Sección de Toxicología Forense, se establece para la Sección de Patología Forense un tiempo máximo estándar de 5 días en sangre para la toma de muestras con el fin de detectar etanol y congéneres, drogas de abuso y medicamentos.

f.-Estudios complementarios adicionales

-Histología: Cuando según la historia médico legal y los hallazgos de autopsia, el médico responsable considere que es necesaria para establecer la causa de muerte, no se encuentre clara alguna patología evidenciada durante la autopsia o se requiera determinar daño agudo o crónico a órgano blanco como, por ejemplo, procesos infecciosos incipientes, fibrosis

pulmonar y necrosis tubular aguda en casos evolucionados. Los hallazgos de histopatología pueden ser inespecíficos y deberán asociarse a la historia del caso en particular.

-Neuropatología: Debe realizarse frente a la sospecha de encefalopatía hipóxica, cuando se sospeche intoxicación por sustancias cuyo órgano blanco sea el cerebro o sistema nervioso central, como por ejemplo el metanol.

-En las intoxicaciones por metanol se debe fijar junto con el cerebro ambos nervios ópticos.

-Análisis e interpretación de resultados: El médico forense encargado del caso debe analizar el resultado de los estudios toxicológicos a la luz de todos los elementos de juicio disponibles al momento de establecer la causa y manera de muerte. Esta práctica va más allá del alcance de esta guía, dado que se encuentra ligada a la “expertiz” pericial. Sin embargo, es importante tomar en cuenta lo siguiente:

-En casos con sospecha de sobredosis, es importante considerar la sintomatología presentada previo al fallecimiento.

-La sola presencia de una droga o sus metabolitos no significa que tienen el nivel necesario para ser fatales o excluir los efectos de otra posible droga no sospechada.

-En casos de suicidio o accidente, la causa de la muerte puede ser evidente (por ejemplo, asfixias por ahorcadura o asfixias por sumersión). No obstante, de acuerdo con las circunstancias de los hechos una intoxicación podría tener un rol previo a la muerte, en cuyo caso es necesario valorar su inclusión en la causa de muerte.

-Existe la probabilidad de que no sea posible probar directamente la sustancia utilizada. En estos casos es factible emplear la historia clínica y documentación médica disponible al

momento de la autopsia, en cuyo caso se consigna la información aclarando que se trata de un “antecedente clínico”.

-Cuando el consumo de una sustancia resulta de forma directa en alteración o pérdida de conciencia y sus complicaciones derivadas dicho consumo se sigue determinando como parte de la causa directa de la muerte.

Asimismo, debido a los “brotos” de intoxicación por metanol que reportó el Ministerio de Salud, se comenzaron a estudiar en la Sección de Patología Forense las características de los nervios ópticos en casos sospechosos o confirmados de intoxicación por metanol a partir de una circular publicada el 31 de julio de 2019.

### *2.9.3 Procesamiento de muestras en la CCSS y su dosificación en la Sección de Toxicología del Departamento de Laboratorios de Ciencias Forenses*

El 09 de agosto de 2019, se emitió, por parte de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica, los “Lineamientos para la vigilancia de intoxicaciones con metanol”. Es con el objetivo general de establecer los procedimientos epidemiológicos que orienten al personal de salud para la detección oportuna de casos de intoxicaciones por metanol. Lo anterior para tomar las medidas de salud pública necesarias para su prevención y control, dentro de la cual se define “caso sospechoso” como:

- Paciente con antecedente de haber consumido cualquier tipo de alcohol en las últimas 24 horas que presente náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, más alguna de las siguientes: •
- Alteración de conciencia: Glasgow menor de 13.
- Taquipnea.
- Colapso hemodinámico: datos de shock.

- Alteraciones visuales.
- Midriasis.
- Alguna complicación neurológica: desde focalización motora hasta coma o convulsión.
- Cualquier otra condición que el médico determine como condición que amerite referencia al centro hospitalario.
- Disnea.

Se determina que el establecimiento de salud que brinde atención a los casos sospechosos debe tomar la muestra de sangre para medir la presencia de metanol y enviarla a la Sección de Toxicología del Departamento de Laboratorios de Ciencias Forenses, quien se encargará del procesamiento de la misma.

Previo al envío de la muestra de sangre a la Sección de Toxicología del Departamento de Ciencias Forenses del Organismo de Investigación Judicial, para determinación de metanol en el momento de ingreso del paciente al servicio de emergencias (que cumpla con la definición de caso sospechoso de intoxicación por metanol), se debe tener en cuenta todos los puntos que se mencionan a continuación:

1. Muestra tomada en tubos con tapón de color gris (con fluoruro de sodio) o tapón color lila (con anticoagulante EDTA).
2. Tubos debidamente rotulados con nombre completo del paciente, fecha y hora de la toma de muestra escritos en letra legible.
3. Toma de muestra realizada sin utilización de alcohol para la limpieza del sitio de toma.

4. Toma de la muestra enviada para el procesamiento antes de las 6 horas posterior al ingreso del paciente al servicio de urgencias.
5. Muestra embalada en sobre de manila cerrado con cinta adhesiva y sellado por el laboratorio, que garantice la integridad del contenido del sobre al llegar al laboratorio de la Sección de Toxicología del Departamento de Ciencias Forenses del Organismo de Investigación Judicial.
6. Envío de la muestra a la Sección de Toxicología del Departamento de Ciencias Forenses del Organismo de Investigación Judicial.
7. Inclusión con la muestra de la boleta denominada “Boleta única de cadena de custodia de indicios”, en la cual se contemple la información del paciente y los responsables involucrados en el proceso de transporte de la muestra desde la salida del laboratorio Clínico hasta el laboratorio de la Sección de Toxicología del Departamento de Ciencias Forenses del Organismo de Investigación Judicial.
8. Envío de hoja de solicitud del procesamiento de la muestra vía electrónica a la dirección: [toxicologia@Poder-Judicial.go.cr](mailto:toxicologia@Poder-Judicial.go.cr) del Laboratorio de Toxicología Forense del Departamento de Ciencias Forenses del Organismo de Investigación Judicial.

Los resultados del examen los enviará el laboratorio de Toxicología al hospital que envía.

## CAPÍTULO III

### ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## **CAPÍTULO III. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

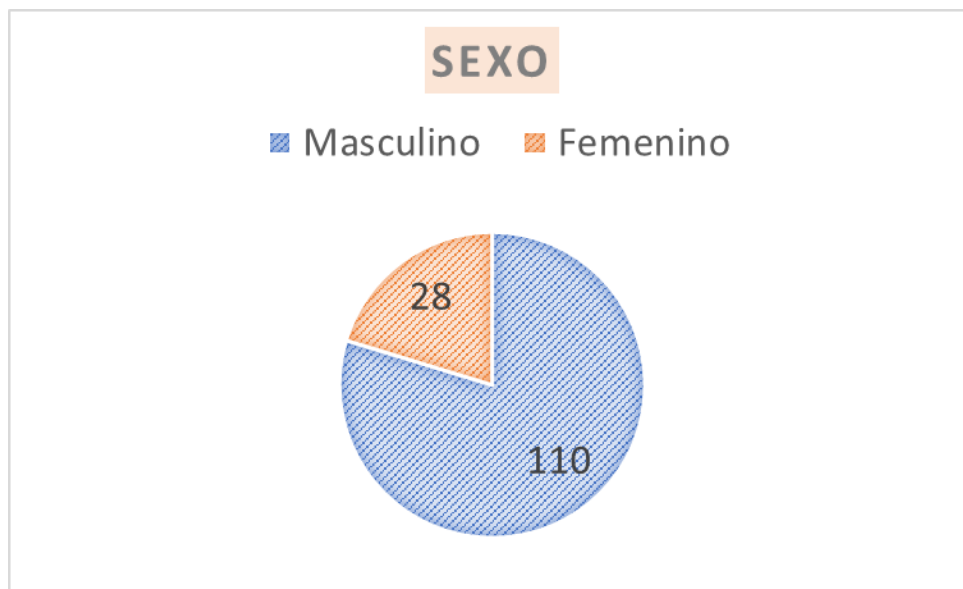
A continuación, se presentarán los resultados obtenidos del análisis de la información recabada de los 138 casos con causa de muerte de intoxicación por metanol, de las autopsias efectuadas en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial, de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020. Estos están representados en tablas y gráficos, de los cuales se cuenta con 24 estudios histopatológicos y 80 neuropatológicos, además se recalca que un total de 12 occisos cuenta con ambos estudios.

### **3.1 Factores sociodemográficos de los casos valorados de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020**

#### *3.1.1 Edad y sexo*

Con respecto a la evaluación del perfil epidemiológico, de acuerdo con el sexo y la edad de los occisos, se observa que la mayoría de las muertes fueron representantes del sexo masculino: de todas las muertes estudiadas, el 80% fueron personas de sexo masculino y el 20% de sexo femenino. La razón hombre/mujer es de 3.9.

**Gráfico 1: Distribución de los casos analizados, según género, de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



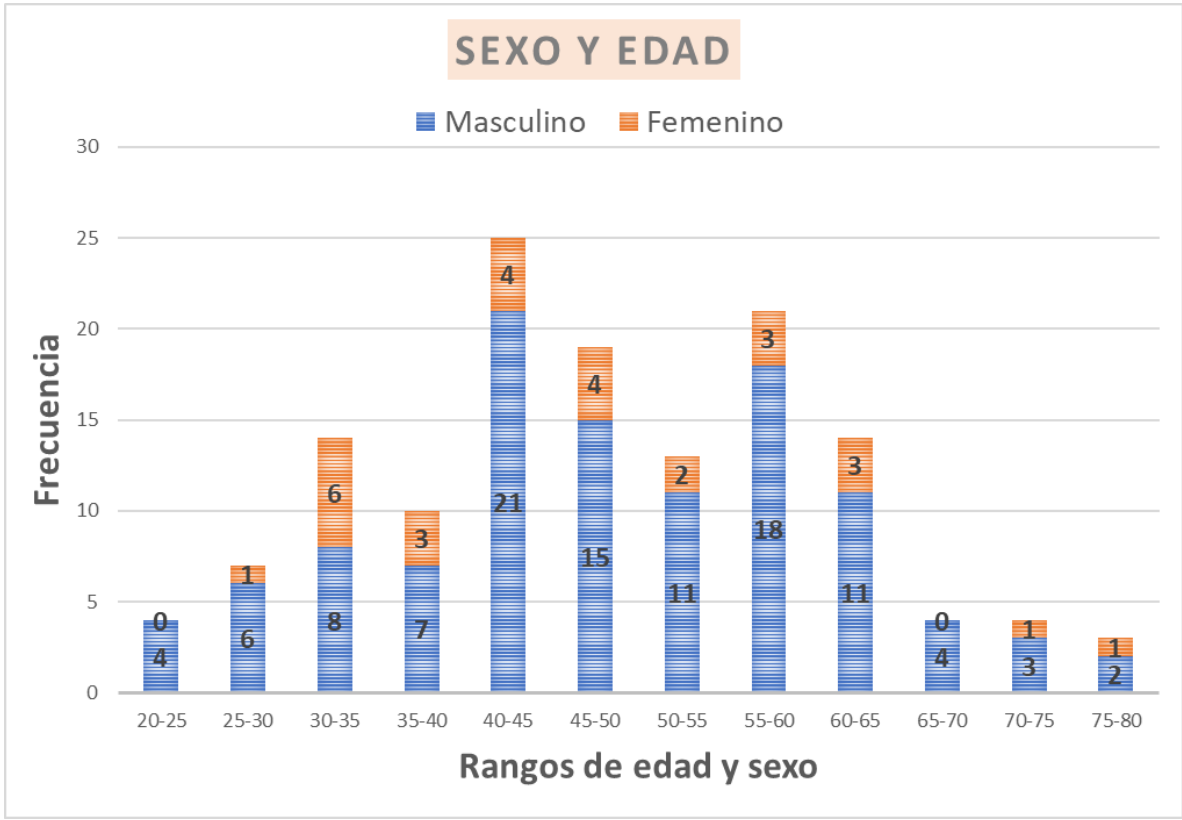
Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Tales hallazgos son congruentes con que la mayoría de muertes por intoxicación por metanol reportadas fueron en el sexo masculino (Nikunj Kumar, 2017; Chng, 2020; Karayel, 2010). Esto además en relación con las cifras divulgadas por la OMS, donde el porcentaje de defunciones atribuibles al consumo de alcohol es mayor en hombres y que el consumo total de

alcohol per cápita en todo el mundo es mayor en el sexo masculino (World Health Organization, 2014).

De acuerdo con el grupo etario de los occisos, se analizó considerando rangos de edad y sexo. De los resultados se obtuvo lo siguiente: las muertes se dieron con mayor frecuencia entre edades de 30 a 65 años (83%). La edad media de muertes por intoxicación por metanol es de 48 años, con una desviación estándar de 36.8 siendo el caso mínimo registrado de 22 años y el máximo de 79 años.

**Gráfico 2: Distribución de rangos de edad y sexo de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



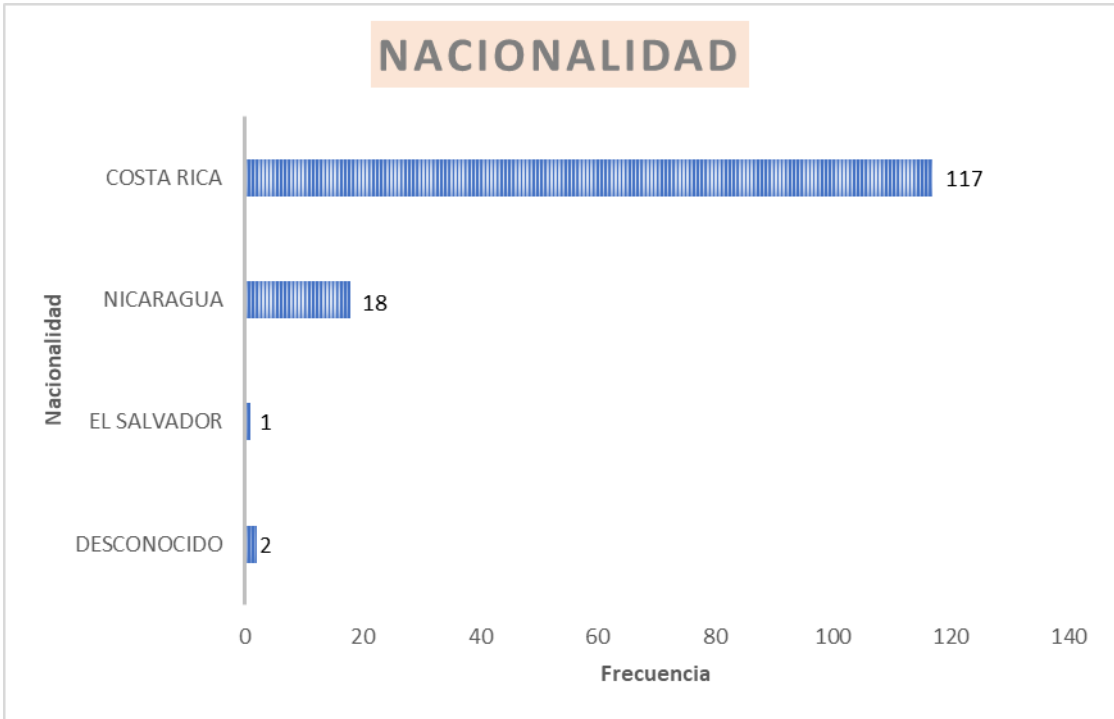
Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

El gráfico N° 2 pone en evidencia que no existen diferencias significativas en cuanto a la relación entre edad y sexo de los occisos. Asimismo, muestra que el consumo de metanol provoca defunción y discapacidad a una edad relativamente temprana en la sociedad. Además, es claro que las consecuencias no se limitan a las víctimas, pues también inciden directamente en el ámbito económico y social, ya que se dan en edades productivas. Lo anterior se corresponde a los rangos de edad reportados a nivel internacional: entre 25–60 años (Karayel et al., 2014) y la 4ª y 5ª década (Mittal BV et al., 1991).

### *3.1.2 Nacionalidad*

De acuerdo con la nacionalidad de los occisos, tal como muestra el gráfico N°3, de las 138 autopsias realizadas en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, 117 fueron de fallecidos de nacionalidad costarricense (85%) y los 21 restantes fueron extranjeros; entre ellos, se encontraron 18 occisos nicaragüenses (13%) y 1 de El Salvador (1%). En dos autopsias no se pudo determinar la nacionalidad, porque se ingresaron como persona desconocida, sin que se lograra una identificación al momento de la elaboración de este trabajo.

**Gráfico 3: Nacionalidad de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Del gráfico N° 3 se puede destacar que, además de los costarricenses, la nacionalidad más afectada es la de los nicaragienses, quienes constituyen uno de los grupos migrantes más numerosos del país.

### 3.1.3 Residencia

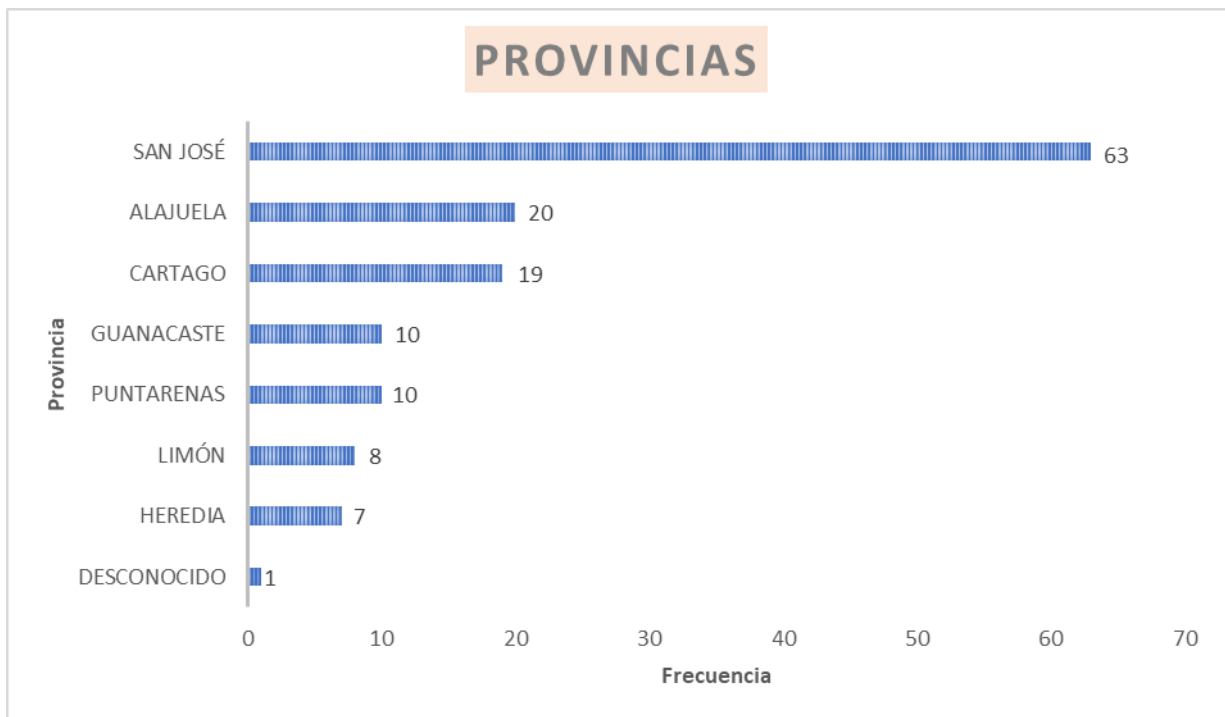
Al analizar la variable desde el punto de vista geográfico, se encontró, según orden de frecuencia que: 63 de los occisos fueron residentes de San José (46%), 20 eran vecinos de Alajuela (14%) y 19 de Cartago, seguidos de Guanacaste, Puntarenas, Limón y Heredia. Además, como se puede observar en el cuadro N° 6 expuesto, hubo un occiso del cual no se pudo determinar la residencia.

**Cuadro 6: Distribución según provincias de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**

<b>Provincia</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>	<b>Frecuencia relativa %</b>
<b>San José</b>	63	0,46	45,7
<b>Alajuela</b>	20	0,14	14,5
<b>Cartago</b>	19	0,14	13,8
<b>Puntarenas</b>	10	0,07	7,2
<b>Guanacaste</b>	10	0,07	7,2
<b>Limón</b>	8	0,06	5,8
<b>Heredia</b>	7	0,05	5,1
<b>Desconocida</b>	1	0,01	0,7

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 4: Distribución según provincias de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

De lo anterior se puede desprender que en la capital del país suceden la mayoría de las defunciones, lo cual podría relacionarse con los indicadores demográficos: San José es la provincia más poblada, donde reside el más alto porcentaje de población. Además, las tres primeras provincias, corresponden a la gran área metropolitana del país, y al revisar la información de cada provincia publicada por INEC, se corresponde a la distribución

porcentual de la población, siendo que las provincias de San José y Alajuela concentran la mayor parte de los habitantes.

#### *3.1.4 Ocupación*

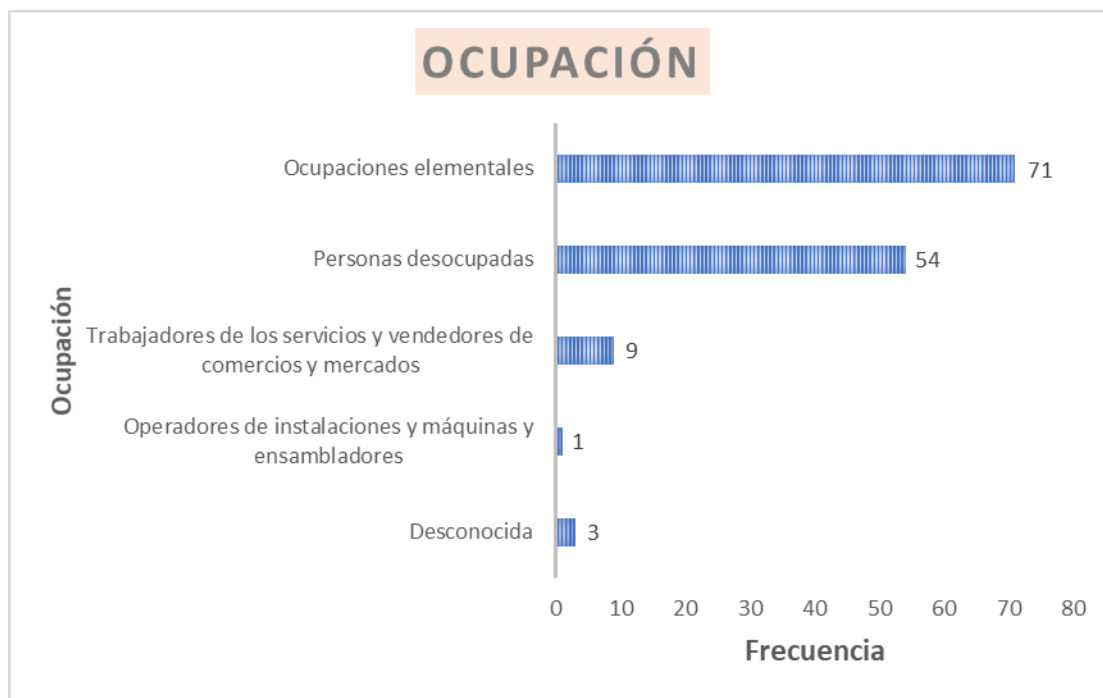
En lo que respecta a la ocupación de los occisos, es necesario indicar que se tomó como referencia la Actualización de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la OIT (CIUO-08). Esto con el fin de recopilar y procesar estadísticas clasificadas por ocupación de una manera estandarizada y universal.

Del gráfico N° 5 que se exhibirá, se desprende que del total de las defunciones por causa de muerte de intoxicación por metanol analizadas, fueron 81 los occisos que se encontraban trabajando al momento de su muerte (57.5%), mientras que en el resto de la población que no se encontraba empleada. Se determinó, según orden de frecuencia, que: 21 de ellos eran desempleados (15%), 20 eran amas de casa (15%), 5 de ellos se encontraban en situación de indigencia, 5 pensionados, 1 se encontraba privado de libertad, 1 occiso era discapacitado, 1 era estudiante (tenía 27 años) y, por último, en 3 fallecimientos no se registran datos con respecto a su empleo.

Llama la atención que un privado de libertad falleció intoxicado por metanol, lo cual deja en evidencia que existió el acceso a alcohol en un medio penitenciario.

### Gráfico 5: Empleo de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica

2017-2020



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Lo anterior deja en evidencia que no hubo muertes en profesionales ni en trabajadores calificados. Si bien hay una escasez de epidemiología formal, la bibliografía consultada menciona que las poblaciones desfavorecidas con nivel socioeconómico más bajo parecen tener un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad asociadas al alcohol (Probst, 2014; Arslan, 2015; Lang, 2006).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede divisar que un gran porcentaje de las muertes por metanol corresponde a personas sin empleo, según el siguiente orden de frecuencia: desempleados, amas de casa e indigentes.

No se consideraron otras variables sociodemográficas en el presente estudio, como, por ejemplo: “estado civil”, por el bajo impacto que podría tener su análisis médico legal y “escolaridad” porque no es posible extraer su estadística de la base de datos del SAPF.

En este apartado, es importante mencionar que, de todos los casos analizados, en un total de 131 estaba presente el antecedente personal de consumo crónico de alcohol y únicamente en 7 casos (5%) se describieron los antecedentes como desconocidos. Lo anterior, deja en evidencia que en los informes policiales no completaron esa información, así como tampoco durante la entrevista efectuada en la receptoría de la Sección de Patología Forense a SPF se indagó sobre el tema.

### **3.2 Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020**

Con respecto a los hallazgos anatomopatológicos, es menester aclarar que, de las 138 autopsias en estudio, únicamente en 6 de ellas no se encontró información en la carpeta de autopsia (pesos y descripciones) ni presentaban informes estudio histopatológico como pericia conexas, por lo que 6 autopsias no fueron categorizadas. Lo anterior podría explicarse porque algunos médicos cuentan con computadora portátil que les permite digitar los datos al SAPF de forma directa en sala de autopsias.

Además, se realizaron 24 estudios histopatológicos, por lo que se incluye en este apartado de análisis los hallazgos macroscópicos realizados y registrados por los peritos durante el examen interno de las autopsias médico legales, así como lo reportado en los estudios de histopatología.

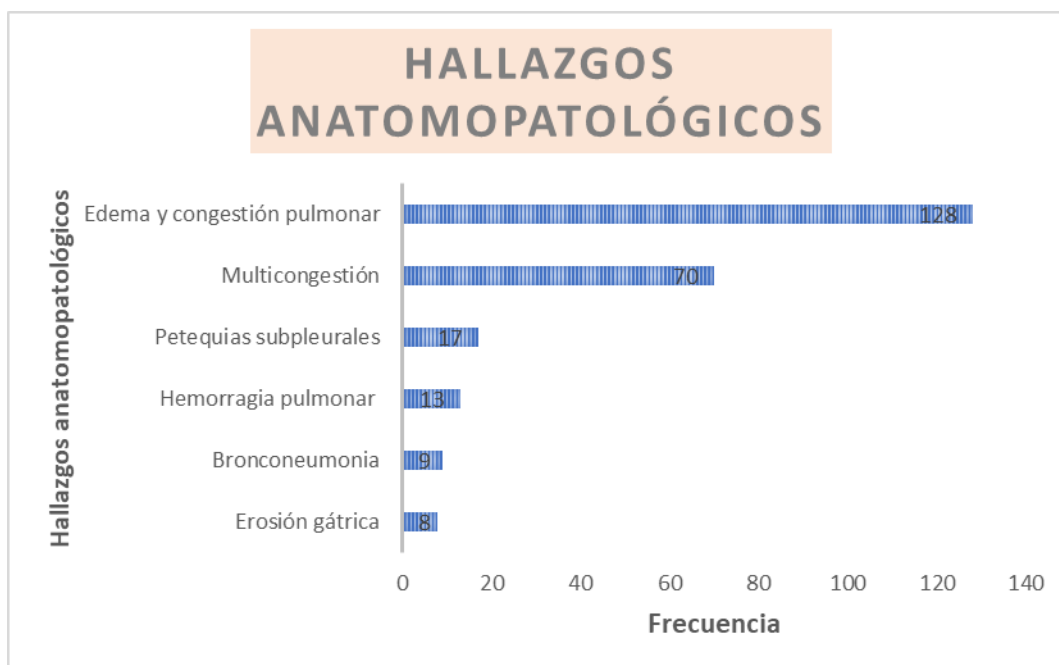
#### *3.2.1 Hallazgos macroscópicos y microscópicos relacionados con la intoxicación por metanol*

Del análisis de los datos, se tiene que el hallazgo dominante en las autopsias efectuadas, fue el de edema y congestión pulmonar, que estuvo presente en un 93% (128 casos). El siguiente en importancia por su repetida presentación es la congestión multivisceral, que representó más de la mitad de las autopsias (70 casos).

Por otro lado, a nivel pleuropulmonar, se encontraron petequias subpleurales en 17 casos (12%) y hemorragia en el parénquima pulmonar en 13 casos (9%).

En 9 casos (7%) se describió, como hallazgo anatomopatológico, datos compatibles con bronconeumonía. Por último, la presencia de erosión o hemorragia a nivel de la mucosa del estómago se evidenció en 9 casos (6%).

**Gráfico 6: Hallazgos macroscópicos y microscópicos anatomopatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Como puede contemplarse en el gráfico N° 6 expuesto, el edema y congestión pulmonar, fue el hallazgo más frecuente, tal cual lo reportado en diversos estudios (Andersen, 2008; Cascallana, 2012; Chng, 2020).

Es menester señalar que de todos los hallazgos mencionados previamente, entre ellos: el edema y congestión pulmonar, la congestión vascular, así como las petequias subpleurales y la hemorragia en el parénquima pulmonar, si bien es cierto, globalmente son descritos en la mayoría de los estudios y su génesis se explica por medio de la fisiopatología del tóxico, es importante recordar que se trata de hallazgos inespecíficos. Estos no permiten un diagnóstico certero o específico por metanol o sus metabolitos (se presenta en diversas causas de muerte, dentro de las que se destacan las intoxicaciones por diversos tóxicos).

Por otro lado, de los casos en los que se reportó bronconeumonía, en 6 de ellos se estimó tiempo de sobrevivida y se constató que recibieron atención médica. Mientras que en los 3 casos restantes no se logró estimar tiempo de sobrevivida ni tampoco fueron ingresados a algún servicio de atención médica.

Por último, con respecto a la presencia de erosión o hemorragia a nivel de la mucosa del estómago, la misma podría ser explicada por la irritación aguda directa que produce el metanol en la misma.

### *3.2.2 Hallazgos en reportes histológicos relacionados con la intoxicación por metanol*

El siguiente cuadro N° 7 expone los hallazgos que fueron reportados en los estudios de histopatología:

**Cuadro 7:** Hallazgos microscópicos anatomopatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

<b>Hallazgos microscópicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuencia</b>
	<b>absoluta</b>	<b>relativa</b>
<b>Edema y congestión pulmonar</b>	20	0,83
<b>Esteatosis/cirrosis</b>	16	0,67
<b>Hemorragia pulmonar</b>	9	0,38
<b>Congestión multivisceral</b>	5	0,21
<b>Bronconeumonía</b>	4	0,17
<b>Erosión gástrica</b>	1	0,04

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Como hallazgos de interés para este trabajo de investigación, se detallan la presencia de:

- a) Necrosis tubular aguda (NTA) únicamente en un caso, el cual fue reportado en el estudio de histopatología.
- b) En 60 casos, se describió como hallazgo anatomopatológico la presencia de esteatosis y cirrosis hepática.

### *3.2.3 Otros hallazgos macroscópicos y microscópicos relacionados con la intoxicación por metanol*

**Cuadro 8: Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos y microscópicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**

<b>Hallazgos anatomopatológicos</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>Necrosis tubular aguda</b>	1	0.01
<b>Esteatosis/cirrosis</b>	59	0.43

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

La presencia de esteatosis y/o cirrosis hepática, en una gran población en el estudio, es consecuente con el hecho de que todos estos occisos presentaban como antecedente el etilismo, relacionado con que en los alcohólicos crónicos se puede observar un amplio espectro de alteraciones morfológicas, dentro de las que se destacan la esteatosis y la cirrosis.

A pesar de la baja frecuencia de presentación de NTA, del análisis de la documentación médica se obtuvo que en un total de 7 casos se describió en notas médicas la presencia de Insuficiencia Renal Aguda (IRA), tal como descrito en la bibliografía (Chang, 2019; Verhelst, 2004). De estos 7 casos mencionados, se aclara que ninguno cuenta con estudio histopatológico, y el perito no describió alteraciones morfológicas macroscópicas. Lo anterior podría ser explicado por dos hipótesis:

- a) El diagnóstico de NTA se manifiesta por la necrosis de las células tubulares renales y es determinado de forma histológica (no macroscópica).
- b) El fenómeno de autólisis en algunos cadáveres podría traslapar y dificultar el correcto análisis en el microscopio óptico.

No se detectó en ninguna autopsia hallazgos compatibles con necrosis hepática, dato que fue buscado al considerar lo reportado por Cascallana (2012). Sin embargo, este autor reportó un caso clínico de suicidio de una persona que ingirió 500 ml de metanol al 99.9%, por lo tanto podría interpretarse que la producción de una necrosis hepática se daría en relación con la concentración del tóxico en sangre, por lo cual no logra establecerse como un hallazgo específico para este tipo de intoxicaciones.

#### *3.2.4 Derrames en cavidades corporales no relacionados con la intoxicación por metanol*

Por último, se menciona que en 6 fallecidos se detectaron derrames en diferentes cavidades (pleural, pericárdica y peritoneal), de los cuales se determinó con claridad su etiología (cirrosis, pancreatitis crónica, insuficiencia cardíaca con cardiomegalia, cardiopatía isquémica y antecedentes de reanimación volumétrica por shock). Por lo tanto, podría estar eventualmente asociado al proceso evolutivo de las personas intoxicadas y sus respectivas complicaciones como la bronconeumonía, IRA, fallo multiorgánico, shock, entre otros, sin embargo, no habría relación directa ni específica con la intoxicación.

### **3.3 Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020**

En relación con los hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos, se presentarán los hallazgos a nivel del sistema nervioso central de 80 casos, ya que éste es el número total de estudios de neuropatología efectuados a todas las autopsias, lo cual constituye un 58 % de los casos en estudio.

#### *3.3.1 Hallazgos microscópicos y macroscópicos neuropatológicos relacionados con la intoxicación por metanol*

Se tiene que del total de neuropatologías 33 (60%) fueron realizadas antes del mes de agosto del 2019 y 47 (56%) posteriores a esa fecha. Por consiguiente, hubo incluso un menor porcentaje de solicitudes de neuropatología luego de la fecha en la que se emitió la circular por parte de la Sección de Patología Forense.

Como puede visualizarse con claridad en el cuadro N° 8 y el gráfico N° 7, el hallazgo más frecuente en los reportes neuropatológicos estudiados fue la congestión cerebral, la cual se presentó en 40 casos, es decir, en el 50% de las autopsias.

Hubo edema cerebral en 12 fallecidos, lo cual corresponde a un 15% de la totalidad de los reportes analizados. En su presencia, en 9 de los casos con edema cerebral se documentaron 17 hernias cerebrales (21.2%); distribuidas según orden de frecuencia de la siguiente manera: 9 hernias de los uncus, 6 hernias amigdalinas y 2 del giro-parahipocámpico.

En lo que respecta a las características lesiones a nivel de los putámenes, se encontraron estos hallazgos en 7 casos (8.8%), de ellos: necrosis en 6 casos (86%), hemorragia en 1 caso (14%).

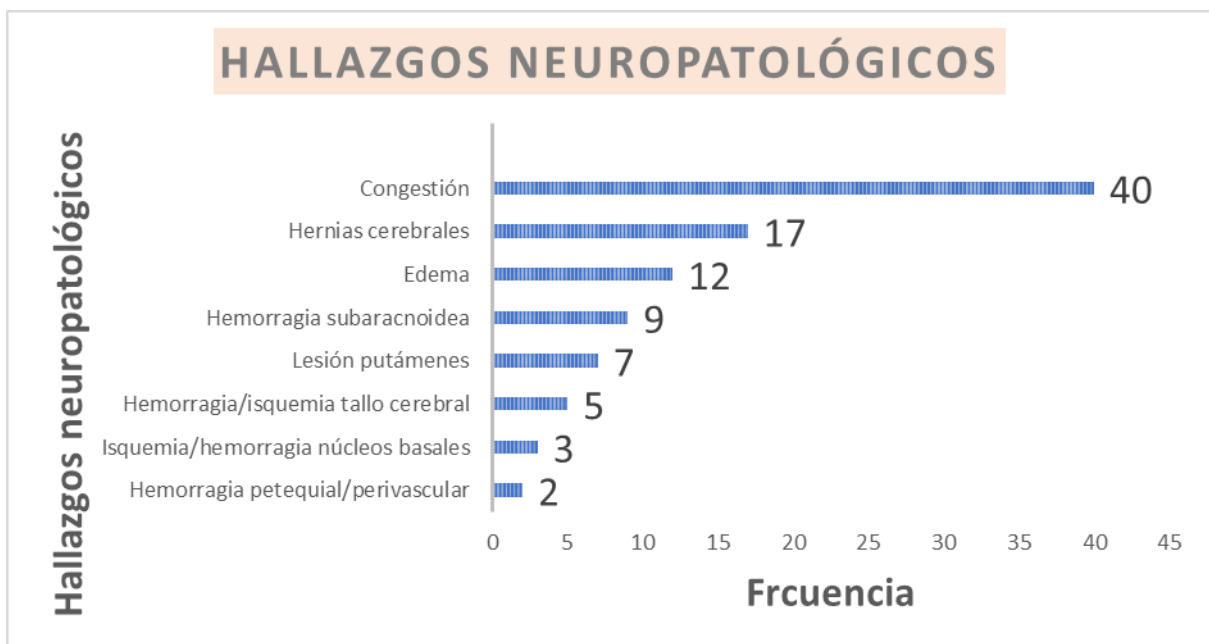
Hubo hemorragia o isquemia del tallo cerebral en 5 casos, representando un 6% del total y hemorragia perivascular y/o petequiral en 2 casos (2%).

**Cuadro 9:** Hallazgos microscópicos y macroscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

<b>Hallazgos neuropatológicos</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>Congestión</b>	40	0.50
<b>Edema</b>	12	0.15
<b>Hernia Uncus</b>	9	0.11
<b>Hernia Amigdalina</b>	6	0.03
<b>Hernia Giro parahipocámpico</b>	2	0.03
<b>Hemorragia subaracnoidea</b>	9	0.11
<b>Necrosis putamen bilateral</b>	6	0.07
<b>Hemorragia putamen bilateral</b>	1	0.01
<b>Hemorragia/isquemia tallo cerebral</b>	5	0.06
<b>Hemorragia petequiral/perivascular</b>	2	0.02

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 7: Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

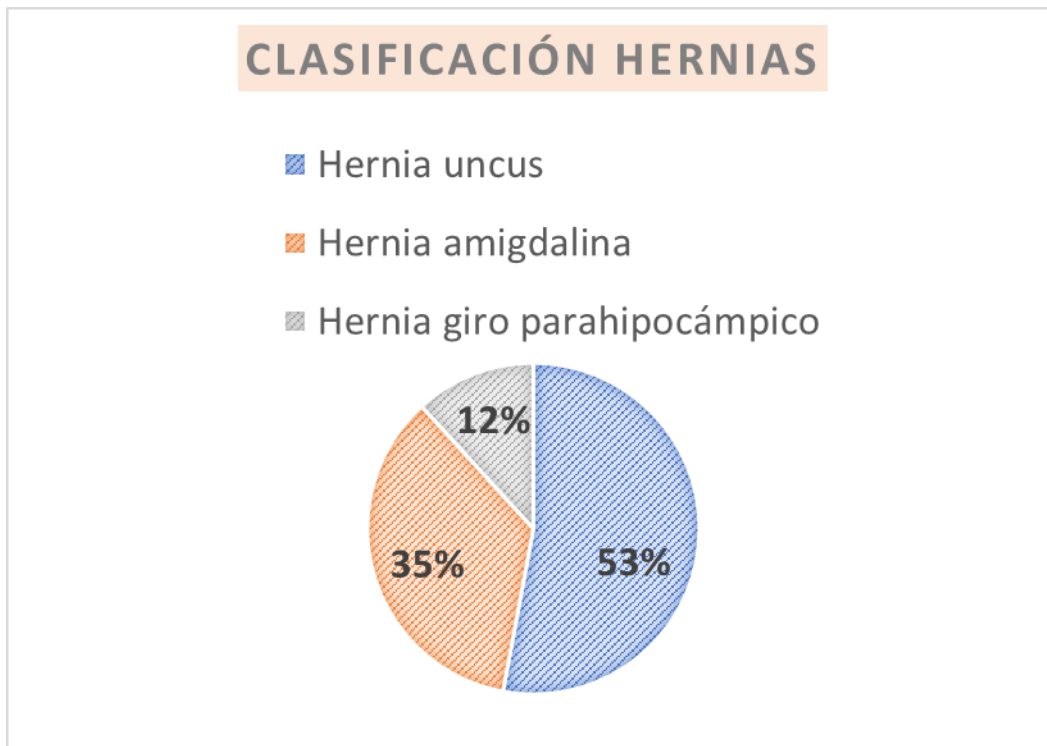
La gran cantidad de casos con congestión cerebral es congruente con lo reportado en diferentes citas bibliográficas, al ser este hallazgo inespecífico, podría estar asociado a la ya supra citada congestión multivisceral descrita en el 51% de las autopsias.

El edema cerebral evidenciado es congruente con la revisión bibliográfica desarrollada (Andresen., 2008), dado que las hernias cerebrales (21.2%) pueden ser congruentes con el estudio de Karayel (2010), en el cual encontraron hernias en un 17,6% de los casos.

Se destaca, además, la ausencia de hernia subfalcina, congruente con el hecho de que, en los casos de intoxicación por metanol, el edema cerebral es generalizado y produce un desplazamiento de tejido cerebral de forma bilateral a nivel de las zonas anatómicas descritas. Las únicas hernias que se describieron como unilaterales tenían una etiología con base en el aumento de la presión intracraneana de un hemisferio cerebral (no relacionados con la intoxicación por metanol).

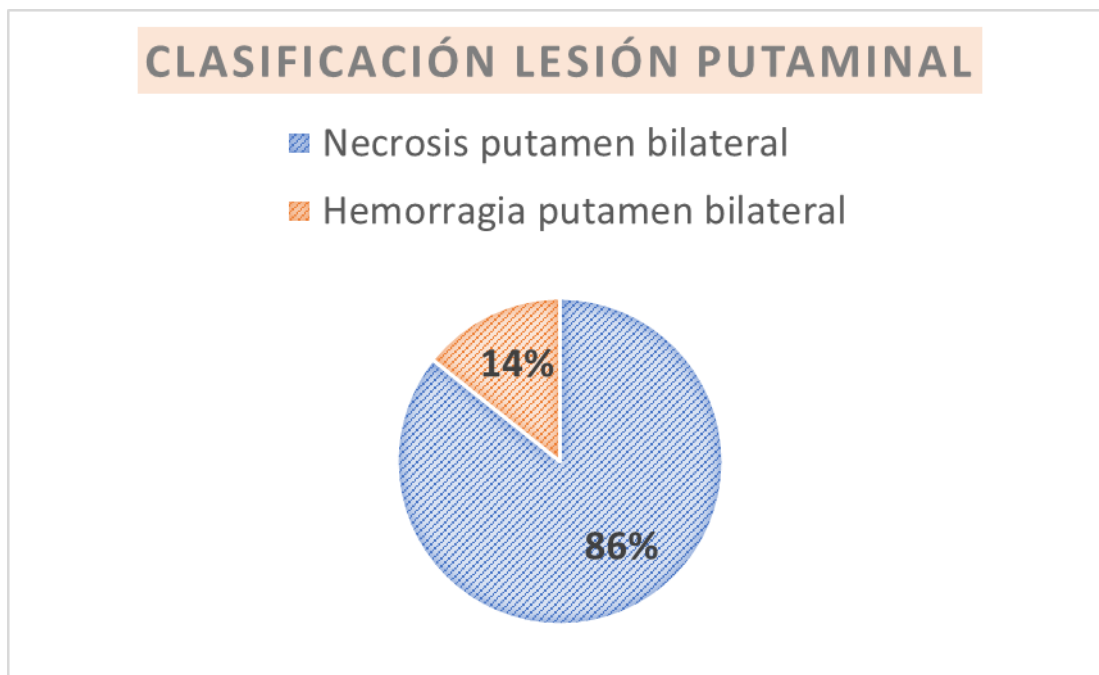
La hemorragia o isquemia del tallo cerebral, así como la hemorragia perivascular y/o petequial descritas, coinciden con los resultados obtenidos por el autor Karayel (2010). En lo que respecta a las características lesiones a nivel de los putámenes, se encontraron estos hallazgos en 7 casos (8.8%), de ellos: necrosis en 6 casos (86%), hemorragia en 1 caso (14%). Los anteriores se corresponden a lo ya documentado por varios autores (Andersen, 2008; Chng, 2020; Karayel, 2010).

**Gráfico 8: Clasificación de las hernias cerebrales de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 9: Clasificación de la lesión en putamen de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

En dos casos se reportó hemorragia intraventricular y es destacable que en los reportes neuropatológicos correspondientes se demostró: en uno, hematoma intraparenquimatoso y en el otro, hemorragia subaracnoidea. Lo anterior podría entonces explicar que el mecanismo más probable es un origen secundario de sangrado producido por esa hemorragia a nivel del parénquima cerebral y del espacio subaracnoideo.

Por otro lado, es importante mencionar que no se contabilizaron aquí los hallazgos a nivel de los ganglios basales (isquemia y hemorragia). Lo anterior al considerar su poca especificidad y su presentación en múltiples patologías (hipertensiva, infecciosa, tóxica, metabólica y neurodegenerativas), al determinar la etiología con claridad en dichos casos (vasculares y sépticos).

### *3.3.2 Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos no relacionados de forma directa con la intoxicación por metanol*

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, se encontró en 9 casos, representados por un 11%. Este hallazgo merece su atención, dado que no se registran antecedentes de su presencia en autopsias en la bibliografía consultada en el presente trabajo de investigación.

Se analizó detenidamente los 9 casos y se llegó a la conclusión de que la hemorragia no estaría asociada al evento agudo de intoxicación, pues en todas se encontró una etiología que pudiera explicar su aparición (eventos del estatus convulsivo, emergencia hipertensiva, causas traumáticas, eventos isquémicos, maniobras de PCR y tiempos de evolución no relacionados con la agudeza de la intoxicación).

Por lo anterior, y en vista de que todos los casos tienen una explicación etiológica, los resultados obtenidos no proporcionan soporte concluyente, en relación con la hemorragia subaracnoidea y la intoxicación por metanol.

Se adiciona, al proseguir con los resultados encontrados a nivel del sistema nervioso central, como evidencia complementaria y de interés para este trabajo final:

En un total de 3 casos se detectó, como hallazgo neuropatológico, la presencia de encefalopatía hipóxica.

Un dato relevante de este trabajo fue que en un total de 20 casos (25%) se detectó atrofia, y de ellos, además, 13 casos presentaban hidrocefalia ex vacuo.

**Cuadro 10: Hallazgos microscópicos y macroscópicos neuropatológicos no relacionados de forma directa con la intoxicación de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**

<b>Hallazgos neuropatológicos</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>Encefalopatía isquémica</b>	3	0,04
<b>Atrofia cerebral</b>	20	0,25
<b>Hidrocefalia ex vacuo</b>	13	0,16

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Con respecto a la presencia de encefalopatía hipóxica, se analizó la documentación médica y se determinó que todos tuvieron el antecedente de paro cardiorrespiratorio (PCR), el cual fue reanimado y estabilizado, con tiempo posterior de sobrevivida. Tales eventos son congruentes con la presentación de una encefalopatía hipóxica-isquémica en el transcurso de un PCR, debido a la falta de irrigación cerebral y consecuente ausencia de oxígeno.

En un caso se evidenció microcalcificaciones en los núcleos de la base. Con respecto a este hallazgo, estaría relacionado a cambios neurodegenerativos por la edad, así como manifestación de una variedad de patologías sistémicas (trastornos del metabolismo del calcio, enfermedades autoinmunes) y también en diversas intoxicaciones. Por lo tanto, en este caso, no es posible establecer su etiología, dado que eventualmente pudo haberse producido en el contexto de una intoxicación por metanol previa, no letal.

Con respecto a la descripción de atrofia cerebral, esta característica es consecuente con lo reportado en la bibliografía, en lo que respecta al consumo de alcohol y su relación con la alteración en el volumen del parénquima encefálico. Así como su asociación con el fenómeno de hidrocefalia ex vacuo, por aumento compensador del volumen ventricular secundario a pérdida del parénquima.

Es relevante tomar en cuenta que se descartaron en estos casos: traumas e infartos antiguos, encefalitis y enfermedades neurodegenerativas, aunado a que los 20 casos reportados se produjeron en occisos con una media de 55 años. Por lo cual, la atrofia cerebral no estaría vinculada a estas causas, sino más bien al consumo crónico de alcohol, presente en el 100% de los casos.

En dos casos se determinó un hematoma subdural agudo, ambos de etiología traumática definida (herida por proyectil de arma de fuego previa y trauma contuso a nivel de la cabeza), por lo cual, se estableció que ninguno de ellos se correlacionaba con la causa de su muerte de los occisos.

### *3.3.3 Hallazgos a nivel de nervios ópticos en relación con la intoxicación por metanol*

Como dato valioso, durante el periodo comprendido en este trabajo y debido a los “brotes” de intoxicación por metanol que reportó el Ministerio de Salud, se comenzó a estudiar, en la Sección de Patología Forense, las características de los nervios ópticos en casos sospechosos o con confirmación de intoxicación por metanol, a partir de una circular publicada el 31/07/2019. Lo anterior teniendo en cuenta que el nervio óptico es uno de los “principales objetivos” en la intoxicación por metanol (efectos neurotóxicos del ácido fórmico).

Como puede contemplarse en el cuadro N° 11, de los 18 nervios ópticos estudiados, 4 tenían alteraciones (22%); en 2 de ellos se reportó congestión y en los otros 2 desmielinización. Es importante mencionar que se solicitaron posteriormente a la fecha 31 de julio de 2019, un total 16 estudios de nervios ópticos en 83 autopsias.

**Cuadro 11:** Hallazgos a nivel de los nervios ópticos de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

<b>Hallazgos nervios ópticos</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>Congestión nervios ópticos</b>	2	0,11
<b>Desmielinización nervios ópticos</b>	2	0,11

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Lo anterior en el entendido de lo reflejado en los estudios oftalmológicos con inflamación de los axones en el disco óptico (Sharma, 2012) y desmielinización del nervio óptico (Hovda, 2017).

Desde que se estableció la directriz en la Sección de Patología Forense del estudio de los nervios ópticos en casos sospechosos o confirmados de intoxicación por metanol, se solicitó un total de 46 estudios neuropatológicos y, de ellos, en 16 casos se enviaron también nervios ópticos. La ausencia entonces de 30 estudios de nervios ópticos podría explicarse quizá, por la falta de sospecha por parte del perito de estar frente a este cuadro toxicológico.

### 3.4 Hallazgos macroscópicos y microscópicos neuropatológicos y su relación con tiempo de sobrevida de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020

Con respecto a los hallazgos neuropatológicos y su correlación con el tiempo de sobrevida: se realizó correlación de variables, la cual se obtuvo a través de la prueba de Chi Cuadrado de Pearson, en un total de 45 casos. Se determinó una asociación positiva entre las variables (estadísticamente significativa), es decir, relación entre el número de hallazgos encontrados en la neuropatología y el tiempo de sobrevida. Sin embargo, esta fuerza de asociación resultó baja, probablemente debido al escaso número de muestras en el estudio.

**Cuadro 12:** Relación entre hallazgos neuropatológicos y tiempo de sobrevida de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>	<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Significación asintótica (bilateral)</b>
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	210,575	154	<b>0,002</b>
	a		
<b>Razón de verosimilitud</b>	95,042	154	1
<b>Asociación lineal por lineal</b>	8,046	1	0,005
<b>N de casos válidos</b>	45		

Nota: 184 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .02.

<b>Medidas simétricas</b>	<b>Valor</b>	<b>Error estandarizado asintótico<sup>a</sup></b>	<b>T aproximada<sup>b</sup></b>
<b>Intervalo por intervalo</b>	<b>R de Pearson</b>	<b>0,428</b>	0,166
			3,102
<b>Ordinal por ordinal</b>	<b>Correlación de Spearman</b>	0,28	0,136
			1,916
<b>N de casos válidos</b>		45	

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

No fue posible por la pequeña muestra en estudio poder establecer, de forma científica, una “línea secuencial” de tiempos estándar evolutivos en relación con la aparición de hallazgos neuropatológicos y su correlación con el tiempo de sobrevida. No obstante, sí fue posible y estadísticamente significativo, determinar que a mayor tiempo de sobrevida, existe mayor posibilidad de evidenciar lesiones neurológicas. En consecuencia, es importante el estudio neuropatológico en casos de sospecha de intoxicación por metanol.

En el anexo N° 1, se muestra la distribución completa de los casos según edad, sexo, tiempo de supervivencia estimada, búsqueda de atención médica, tratamiento instaurado y los

cambios patológicos determinados en el sistema nervioso central. Se aclara que el mismo se confeccionó en los casos que contaban con estudio neuropatológico y con tiempo de sobrevida estimado.

Del anexo N° 1 de este trabajo se puede analizar los tiempos mínimos en los que se presentaron hallazgos patológicos en el sistema nervioso central:

- A) A partir de las 3 horas de tiempo de sobrevida, se evidenció la presencia de congestión cerebral.
- B) A partir de las 9 horas de tiempo de sobrevida, se evidenció en hallazgo histológico hemorragia perivascular del bulbo.
- C) A partir de las 20 horas, se evidenció edema cerebral moderado, y desde las 24 horas: hernia de uncus bilateral y hernia de amígdalas cerebelosas.
- D) A partir de los 4 días de tiempo de sobrevida, se evidenció necrosis bilateral de putamen.

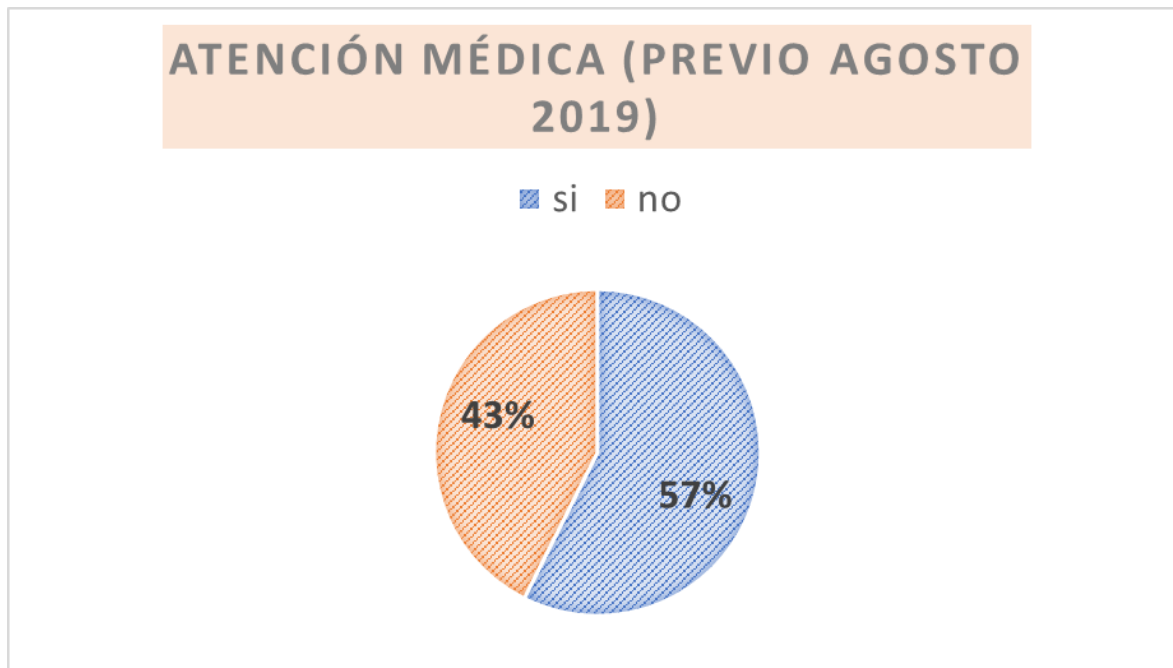
Ver la totalidad de los datos en el anexo N° 1 del presente trabajo, en correlación con el tiempo de sobrevida.

### **3.5 Búsqueda de atención médica en personas fallecidas por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020**

En otro orden de ideas, merece mención el hecho de que, de las 138 autopsias analizadas, 77 recibieron atención médica (56%) e incluso de ellas se destaca que 6 pacientes llegaron a centros médicos sin presentar signos vitales, y fueron declarados fallecidos tras reanimación cardiopulmonar inefectiva.

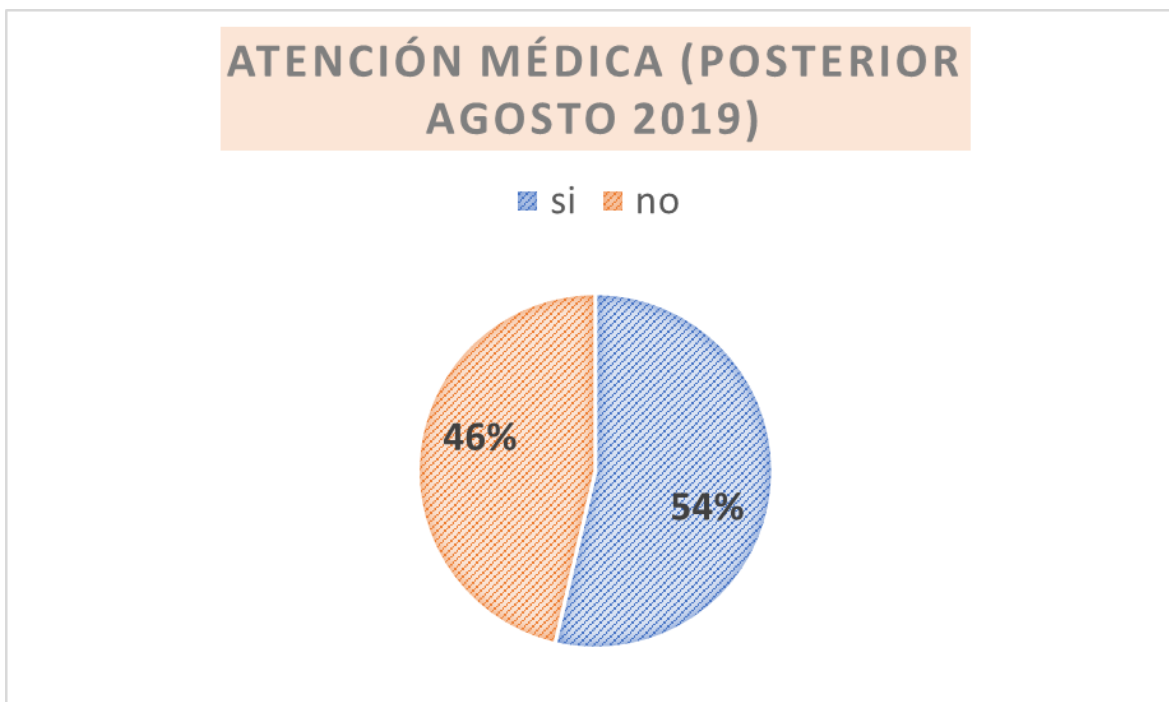
Además, si se parte del hecho de que en Costa Rica, en el mes de julio del año 2019, el Ministerio de Salud emitió la primera alerta sanitaria a la población sobre la venta de licor adulterado con la sustancia metanol en el país, se mostrará la gráfica de resultados obtenidos considerando el periodo previo y posterior a agosto del 2019, los cuales proporcionarán una visión general de búsqueda de asistencia médica en cada periodo:

**Gráfico 10: Búsqueda de atención médica de las personas fallecidas por intoxicación por metanol previo a agosto del 2019, Costa Rica 2017-2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 11: Búsqueda de atención médica de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, posterior a agosto del 2019, Costa Rica 2017-2020**



Fu

ente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Al considerarse en conjunto, estos resultados sugieren que, a pesar de la alerta sanitaria emitida en el país establecida con la finalidad de disminuir la morbimortalidad en la población costarricense, no hubo una variación sustancial en la población intoxicada. Lo anterior en lo que respecta a la búsqueda de asistencia médica, lo cual podría interpretarse y explicarse por diferentes causas:

a) El período de latencia en la aparición de síntomas se alarga si se ingiere simultáneamente metanol y etanol.

b) Debido a la embriaguez y la depresión del sistema nervioso central, los consumidores podrían estar durmiendo durante este periodo y generar un desenlace fatal rápido, con ausencia en la búsqueda de asistencia médica.

### **3.6 Incidencia según trimestres y lugar de residencia de los fallecidos por intoxicación por metanol, en la Sección de Patología Forense de diciembre del año 2017 a diciembre del año 2020**

Finalmente, y siguiendo el hilo de lo expuesto, el presente estudio colabora al abordaje multidisciplinario que gira en torno a la intoxicación por metanol, apoyando con diversos datos a la salud pública del país.

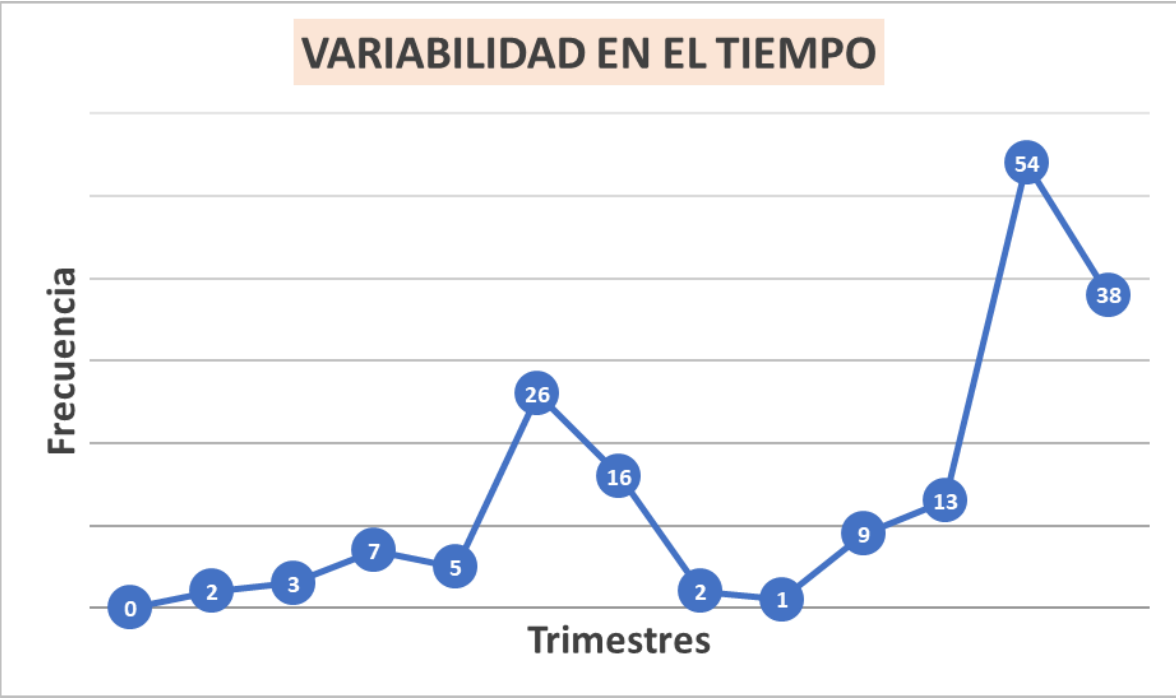
En razón de lo anterior, en el siguiente cuadro y gráfico se puede observar la distribución que hubo a lo largo de los años en estudio, al que además se le adicionaron los casos de los fallecidos en el primer trimestre del año 2021, obtenidos del SAPF:

**Cuadro 13:** Cantidad de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020

<b>Variabilidad en el tiempo</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>
<b>2018: 1er trimestre</b>	0
<b>2018: 2do trimestre</b>	2
<b>2018: 3er trimestre</b>	3
<b>2018: 4to trimestre</b>	7
<b>2019: 1er trimestre</b>	5
<b>2019: 2do trimestre</b>	26
<b>2019: 3er trimestre</b>	16
<b>2019: 4to trimestre</b>	2
<b>2020: 1er trimestre</b>	1
<b>2020: 2do trimestre</b>	9
<b>2020: 3er trimestre</b>	13
<b>2020: 4to trimestre</b>	54
<b>2021: 1er trimestre</b>	38

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

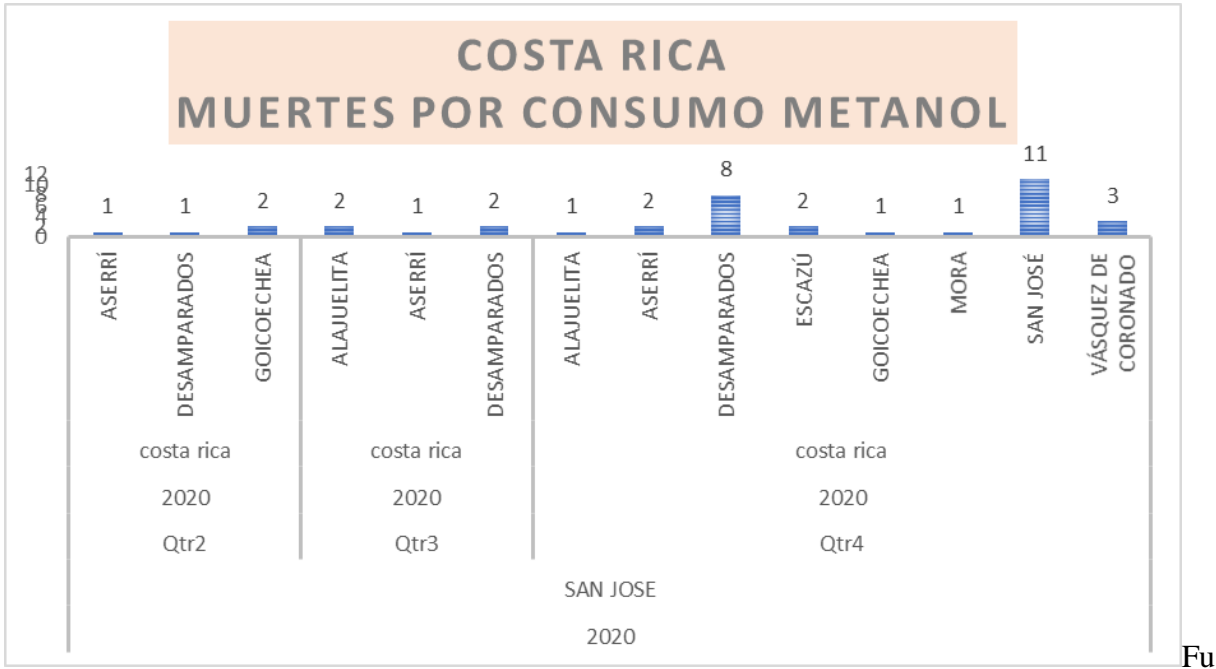
**Gráfico 12: Cantidad de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**



Fu

ente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 13: Casos separados por cuatrimestre y cantón, en la provincia de San José, en las muertes por intoxicación por metanol, Costa Rica 2020**



ente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

**Gráfico 14: Casos separados por cuatrimestre y cantón, en la provincia de Alajuela, en las muertes por intoxicación por metanol, Costa Rica 2020**



Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Los “brotes” expuestos en la gráfica, se corresponden con los datos reportados por la Unidad de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, que fueron publicados por medio de la página web oficial. Esto como parte de la alerta sanitaria emitida por la venta de productos adulterados con metanol.

Como se puede observar, se ilustró en los gráficos N° 13 y 14 las muertes separadas por cuatrimestres durante el año 2020. En los mismos se divisa que en el último cuatrimestre (pico del brote con 54 casos), la mayoría de las muertes de dieron en las provincias de San

José y Alajuela, y de ellas, respectivamente en el Cantón de San José (11 casos) y San Ramón (7 casos).

El presente trabajo no estaba orientado al estudio toxicológico de metanol en personas fallecidas, al considerar que la intoxicación por metanol no es dosis-dependiente, en el sentido de que el nivel de metanol en la sangre de una persona es dinámico, y se modifica con respecto al tiempo transcurrido, al verse influenciado por la toxicodinamia y toxicocinética. Sin embargo, se tomaron ciertas variables de la dosificación de metanol obtenidos de sangre periférica en los fallecidos, el cual se enseña en la siguiente tabla:

**Cuadro 14: Variables de concentración de metanol en sangre periférica de autopsias realizadas con causa de muerte por intoxicación por metanol, Costa Rica 2017-2020**

<b>Concentración de metanol en sangre periférica</b>	<b>Variables</b>
<b>Concentración máxima</b>	5.4 g/L
<b>Concentración mínima</b>	0 g/L
<b>Promedio</b>	1.68 g/L
<b>Mediana</b>	1.18 g/L

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

Lo anterior pone de manifiesto que, a pesar de que la literatura consultada, reporta como valores letales de metanol niveles en sangre en un rango de 0,23 a 4,6 g/L. Es posible

establecer en ciertos casos (considerando el tiempo de sobrevida y el tratamiento recibido en la CCSS), la causa de muerte por intoxicación por metanol, en valores menores a los establecidos e incluso niveles de 0 g/L.

Al tomar en cuenta que las lesiones en los diferentes órganos blanco son derivados del metabolito (ácido fórmico) y no del metanol propiamente dicho, es de suma importancia que el perito cumpla con los lineamientos establecidos en la Guía de estándares de trabajo propuesta como parte del Sistema de Gestión de Calidad, para tener todos los elementos objetivos de juicio disponibles al momento de emitir criterio médico legal.

Se contabilizaron 2 casos de concentración ante mortem de metanol en sangre periférica, por el convenio efectuado entre la CCSS y el Poder Judicial. Esto podría ser la explicación por la cual algunos peritos tomaron la decisión de no realizar estudios adicionales, dado que ya tenían un diagnóstico certero corroborado por laboratorio.

Al tomar en cuenta todo lo anterior, considerando la bibliografía consultada y la evidencia estadística de todos los casos analizados, se denota:

- a) Algunos casos presentaban inconsistencias entre causas de muerte y hallazgos encontrados.
- b) Existe una cantidad significativa de casos en los que no se solicitaron estudios complementarios (neuropatología y nervios ópticos).

Ello implica desvíos en el cumplimiento de los protocolos por parte del personal médico de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal.

## CONCLUSIONES

Según el conocimiento de la autora del presente trabajo final, este es el estudio realizado hasta la fecha, con mayor cantidad de autopsias analizadas en relación con sus aspectos anatómicos y neuropatológicos de cadáveres, en los que se estableció como causa de muerte la intoxicación por metanol. Se contabiliza un total de 138 casos y 80 estudios neuropatológicos efectuados, y los antecedentes de los que se parte contienen un estudio máximo de 28 autopsias en las publicaciones analizadas.

Al realizar una recapitulación de los principales hallazgos obtenidos en este trabajo, en este apartado es preciso realizar una exposición clara acerca de los resultados que aporta esta investigación en distintos aspectos, según lo planteado en los objetivos iniciales.

D) El perfil del grupo en estudio, de acuerdo con las variables demográficas y geográficas mostró los siguientes predominios: del sexo masculino, del grupo etario entre 30 y 65 años, de nacionalidad costarricense y fallecidos residentes de la provincia de San José. No hubo diferencias significativas entre el tipo de ocupación de los occisos, sin embargo, es importante recalcar el considerable porcentaje de la población que se encontraba desocupado; el mayor grupo dentro de estos, eran desempleados y amas de casa.

II) En los casos en los que el fallecido cuente con antecedente de haber recibido atención médica, los siguientes son datos sospechosos de intoxicación (en el entendido que ninguno es específico o diagnóstico) en ausencia de otras condiciones que expliquen los hallazgos clínicos:

- Antecedente de haber consumido cualquier tipo de alcohol en las últimas 24 horas.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea.
- Alteración de la consciencia.
- Datos de shock.
- Alteraciones visuales.
- Complicaciones neurológicas
- Acidosis metabólica con brecha aniónica elevada.
- Insuficiencia renal aguda.
- Ausencia de otras condiciones que explique los hallazgos clínicos.

III) La información obtenida permite concluir que no se evidenció un hallazgo específico ni patognomónico anatomopatológico en las muertes por intoxicación por metanol.

IV) A nivel del examen interno y anatomopatológico, se pueden encontrar los siguientes hallazgos ordenados según frecuencia en aparición:

**Macroscópicos:**

- Edema y congestión pulmonar.
- Congestión multivisceral.
- Petequias subpleurales.
- Hemorragia pulmonar.
- Erosión gástrica.

**Microscópicos:**

- Todos los hallazgos que puedan encontrarse descritos a nivel macroscópico (exceptuando las petequias subpleurales)
- Necrosis tubular aguda

V) En el estudio neuropatológico se espera encontrar, según orden de incidencia:

- Congestión en la vasculatura cerebral.
- Edema cerebral.
- Hernias cerebrales (amigdalinas, de los uncus y del giro para-hipocámpico).
- Lesiones a nivel de los ganglios basales (necrosis, hemorragia).
- Hemorragia o isquemia del tallo cerebral.
- Hemorragia perivascular y/o petequiral.

VI) Hay mayor probabilidad de presentar lesiones neuropatológicas, a mayor tiempo de sobrevida, sin que se pueda establecer una línea de tiempo con fuerza de asociación estadísticamente significativa.

VII) Se estudiaron las características de 16 nervios ópticos, de los cuales 4 tenían alteraciones (22%); en 2 de ellos se reportó congestión y en los otros 2 desmielinización, los mismos no constituyen hallazgos patognomónicos.

VIII) Se evidenció una gran cantidad de casos, que presentaban alteraciones morfológicas macroscópicas o microscópicas en posible relación con el consumo crónico de alcohol:

- 42% presentó esteatosis y/o cirrosis hepática.
- 25% presentó atrofia cerebral y 16% hidrocefalia ex vacuo.

IX) Con respecto a la evaluación de la Guía de estándares de trabajo propuesta como parte del Sistema de Gestión de Calidad de la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal, posterior al exhaustivo análisis de los hallazgos macroscópicos y microscópicos evidenciados en este estudio, se concluye que:

- a) Sí cumple con los requerimientos o exigencias necesarias para que el médico forense asignado, arribe al diagnóstico correcto de intoxicación por metanol como causa de muerte.
- b) En los casos donde el fallecido cuente con estudios toxicológicos ante mortem realizados en el centro médico, al tener en cuenta el convenio actual existente entre la CCSS y la Sección de Toxicología del Departamento de Laboratorios de Ciencias

Forense con el fin de cumplir con la estandarización de las autopsias, estaría indicado llevar a cabo un estudio toxicológico post mortem complementario en todos los casos donde sea viable según tiempo de evolución.

- c) Al tener en cuenta que los hallazgos de histopatología son inespecíficos, no estaría indicado inicialmente la solicitud de estos en todos los casos, la histología puede ser opcional si no hay otros hallazgos orientativos a la causa de muerte.
- d) Se deberá fijar el cerebro y los nervios ópticos en todos los casos, ya que la intoxicación por metanol tiene como órgano blanco estos órganos con una mayor probabilidad de daño, a mayor tiempo transcurrido, y no es posible definir una línea de tiempo estadísticamente significativa.
- e) El mecanismo de la muerte queda registrado en el apartado correspondiente en el Protocolo de Autopsia y se recomienda al perito, que en el mismo establezca la fisiopatología correcta, al considerar los hallazgos anatomopatológicos y neuropatológicos, para poder establecer el nexo de causalidad desde el punto de vista médico legal entre el ingreso del tóxico al cuerpo humano y la muerte.

X) Los puntos principales de la guía estándar de trabajo para el área de neuropatología son la fijación del cerebro acompañado de los nervios ópticos. Este estudio comprobó que:

- a) En el 42% de todas las autopsias no se solicitó estudio neuropatológico.
- b) En el 87% de todas las autopsias no se solicitó estudio de nervios ópticos y de ellos, posterior a la fecha 31 de julio de 2019, el 81% de los casos no presentaba estudio de nervios ópticos.

Lo anterior deja en evidencia desvíos y no conformidades por parte de los peritos en la realización estandarizada del protocolo y la adopción de lineamientos. Esto pues, si bien es cierto que en el momento actual el protocolo no está oficializado y aún estamos en proceso de gestión de calidad de normas y guías (están en proceso de elaboración y aprobación), sí se han generado directrices y circulares oficiales que van enfocadas al trabajo para lograr desarrollar esas guías.

XI) En síntesis, la guía que se propuso es útil, no requiere cambios adicionales, cumple los parámetros necesarios para poder responder con criterio científico y fundamentado a todos los objetivos de una autopsia médico legal.

Las deficiencias evidenciadas tienen relación con el no cumplimiento por parte del personal médico.

## RECOMENDACIONES

I) Al tener en cuenta las características epidemiológicas de las personas fallecidas por intoxicación por metanol, se recomienda, para que las intervenciones en Salud Pública sean eficaces, tanto la intervención como el seguimiento de medidas dirigidas a atender los casos de intoxicación de metanol, efectuadas con participación multisectorial del país (DML, OIJ, CCSS y Ministerio de Salud).

II) Es importante que el perito, al realizar la autopsia médico legal, así como la indicación de los estudios complementarios, realice un análisis completo de la documentación médica y las directrices establecidas en la SPF para evitar desviaciones, inconsistencias e incongruencias que puedan generar deficiencias en el establecimiento de la causa de muerte en casos de intoxicación por metanol.

III) Se recomienda que cuando se apruebe la Guía de estándares de trabajo propuesta como parte del Sistema de Gestión de Calidad, los peritos la cumplan a cabalidad. Se sugiere como futura investigación ampliar el estudio, con el fin de tener mayor cantidad de muestras, para poder caracterizar los hallazgos neuropatológicos más frecuentes en una línea de tiempo evolutiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morán Chorro, I., Martínez, J., Marruecos-Sant, L., & Nogué, S. (2011). Toxicología clínica. Publidias. Recuperado de [http://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia\\_clinica\\_libro.pdf](http://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia_clinica_libro.pdf)
2. Adanir, T., Ozkalkanli, M.Y., Izmir Ataturk M (2005). Percutaneous methanol intoxication: case report. *European Journal of Anaesthesiology*, 22(7). 548-563. doi: 10.1017/S0265021505270941.
3. Alcazar Arroyo R, Albalate Ramon M, De Sequera Ortíz P. Trastornos del Metabolismo ácido-base. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastorno-ac-base-new-208>. Nefrología al día. Trastornos del metabolismo ácido-base. Disponible en:
4. Andresen, H., Schmoldt, H., Matschke, J., Flachskampf, F. A., & Turk, E. E. (2008). Fatal methanol intoxication with different survival times—Morphological findings and postmortem methanol distribution. *Forensic Science International*, 179 (2-3), 206–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.05.014>

5. ANSI/American Standards Board. Standard 036. Colorado Springs. (2019). *Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology, First Edition*. Recuperado de Microsoft Word - 036\_Std\_e1 (asbstandardsboard.org).Doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.05.014>
6. Armas Merino, R. (ed.) (2019). Alcohol metílico (metanol). En: *Empendium. Manual Medicina Interna Basada en la Evidencia*. Recuperado el 05 de Setiembre de 2019 de <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.20.2.2>.
7. Arslan, M. M., Zeren, C., Aydin, Z., Akcan, R., Dokuyucu, R., Keten, A., & Cekin, N. (2015). Analysis of methanol and its derivatives in illegally produced alcoholic beverages. *Journal of forensic and legal medicine*, 33, 56-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2015.04.005>
8. Ashurst JV, Nappe TM. *Methanol Toxicity*. [Updated 2020 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482121/>
9. Askarian M, Khakpour M, Taghrir M.H, Akbarialiabad H, Borazjani R. (2020). Investigating the epidemiology of the methanol poisoning outbreaks in the third millennium: a scoping review protocol. *JBI Evidence Synthesis*, 19(6), 1388-1393. doi: 10.11124/JBIES-20-00221.

10. Balcells, A. (2002). *La clínica y el laboratorio*. (19<sup>o</sup>ed.) . Barcelona. Editorial Masson.
  
11. Barbera, N., Indorato, F., Spitaleri, A., Bosco, A., Carpinteri, M., Busardò, F. P., & Romano, G. (2014). A Singular Case of Survival After Acute Methanol Poisoning. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 35(4), 253–255. doi: doi:10.1097/PAF.0000000000000127
  
12. Blumenthal, R., Barbara Roth, L.M. (2021). An Illustrated Forensic Pathology Case: Bilateral Putaminal Hemorrhages After Methanol Ingestion. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. doi: 10.1097/PAF.0000000000000666.
  
13. Bologa, C., Ciuhodaru, L., Coman, A., Petris, O., Sorodoc, L., & Lionte, C. (2014). Unusual cause of spontaneous unilateral intracerebral hematoma—acute methanol poisoning: case report. *The American Journal of Emergency Medicine*, 32(9), 1154.e1–1154.e2doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.02.034>
  
14. Cañadas, E.. (2014). Gisbert Calabuig. *Medicina Legal Y Toxicológica*. Elsevier.

15. Cascallana, J. L., Gordo, V., & Montes, R. (2012). Severe necrosis of oesophageal and gastric mucosa in fatal methanol poisoning. *Forensic Science International*, 220 (1-3), e9–e12. doi:<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.01.033>
  
16. Center for Disease Control of and Prevention. (24 de Junio de 2019). *Methyl Alcohol (Methanol)*. The National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH. Recuperado de <https://www.cdc.gov/niosh/topics/methyl-alcohol/>
  
17. Chan, A., Chan,(2018). Methanol as an Unlisted Ingredient in Supposedly Alcohol-Based Hand Rub Can Pose Serious Health Risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1440. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph15071440>
  
18. Chang, T., Wang, T., Hou, Y-C., Wang,K., Hong, H., Weng, H.,Yen, H. (2019). *Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication*. *BMC Nephrology*, 20(1). doi:10.1186/s12882-019-1404-0.
  
19. Chen Y., Morgan L., Palau B., Almarzouqi J., Lee G. (2018). Methanol, Optic Neuropathy. In: Schmidt-Erfurth U., Kohnen T. (eds). *Encyclopedia of Ophthalmology*. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69000-9\\_1152](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69000-9_1152)

20. Chng, LAI S, Siew S.F, Md Yaro S.W, Mahmood M.S. (2020). Methanol related death in National Institute of Forensic Medicine, Hospital Kuala Lumpur: A case series. *Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 99-105. PMID:**323429**
21. Choi J.H, Keun Lee S, Young-Eun Gil, Jia Ryu, Jung-Choi K, Hyunjoo Kim, Young Choi J, Ah Park S, Woon Lee H, Young YunJ. (2017). Neurologic Complications from Non-oral Occupational Methanol Poisoning. *Journal of Korean Medical Science*, 32(2), 371-376. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.2.371>
22. Copaja, M. (2018). Metanol: Toxicidad, regulación y análisis. *AGQ Labs Chile. Área Salud y Seguridad*. Recuperado de <https://agqlabs.cl/wp-content/uploads/Metanol-toxicidad-regulacion-yanalisis.pdf>
23. Costa Rica. Poder Judicial. Organismo de Investigación Judicial. Departamento de Ciencias Forenses (2017). Manual de Calidad, versión 5. Recuperado de <http://172.30.30.209:8028/Mantenimientos/frmConsultaDocumento.aspx> el 04 de Abril del 2018.
24. Costa Rica. Poder Judicial. Organismo de Investigación Judicial. Departamento de Ciencias Forenses (2019). *Manual de Servicio Forense, 3ra edición*. Heredia.

recuperado de: <https://sitiooj.poder-judicial.go.cr/phocadownload/DCF/ManualServicioForensesTerceraEdicion.pdf>

25. Costa Rica. Poder Judicial. Organismo de Investigación Judicial. Departamento de Ciencias Forenses. (2015). *Manual de Recolección de Indicios*. 2a edición. Heredia. PJ. Departamento de Artes Gráficas.
  
26. Doé de Maindreville, A., Bakchine, S., Papathanassiou, D., Orquevaux, P., Tranchant, C., & Roze, E. (2017). Evidence of presynaptic dopaminergic dysfunction in acute methanol intoxication. *Revue Neurologique*, 173(6), 420–422. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.014>
  
27. Espinoza Aguirre, A. et al. (Agosto de 2019). Lineamientos para la vigilancia de intoxicaciones con metanol. Ministerio de Salud. San José. Costa Rica. Recuperado de [.file \(ministeriodesalud.go.cr\)](http://www.ministeriodesalud.go.cr)
  
28. Ferrari, A., Arado, G., Nardo, A., & Giannuzzi, L. (2003). Post-mortem analysis of formic acid disposition in acute methanol intoxication. *Forensic Science International*, 133(1-2), 152-158. doi:[https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(03)00071-9)

29. Galvez-Ruiz A., Elkhamary, S. M., Asghar, N., & Bosley, T. M. (2015). Cupping of the optic disk after methanol poisoning. *British Journal of Ophthalmology*, *99*(9), 1220–1223. doi:-<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306354>
30. Gaul, C.J. Wallace, R.N. Auer, T.C. Fong, (1995). MR findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* *16*(9), 1783–1786. Recuperado de MR Findings in Methanol Intoxication ([ajnr.org](http://ajnr.org))
31. Ghorbani, H., Nezami, A., Sheikholeslami, B., Hedjazi, A., & Ahmadimanesh, M. (2018). *Simultaneous measurement of formic acid, methanol and ethanol in vitreous and blood samples of postmortem by headspace GC-FID. Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, *13*(1). Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0184-3>
32. Giannuzzi, L. (2018). *Toxicología General y Aplicada*. Buenos Aires. Editorial de Universidad de La Plata.
33. González Seguí H.O, Hernández López J.J, Hendrik Giersiepen J. (2020). Metanol: tolerancias y exigencias en las normas para mezcal y bebidas de agave. *Revista Iberoamericana de Viticultura, Agroindustria y Ruralidad*, *7*(19), 1-21. Recuperado de <https://doi.org/10.35588/rivar.v7i19.4246>.

34. Hossein Hassanian-Moghaddam, Nasim Zamani, Darren M. Roberts, Jeffrey Brent, Kenneth McMartin, Cynthia Aaron, Michael Eddleston, Paul I. Dargan, Kent Olson, Lewis Nelson, Ashish Bhalla, Philippe Hantson, Dag Jacobsen, Bruno Megarbane, Mahdi Balali-Mood, Nicholas A. Buckley, Sergey Zakharov, Raido Paasma, Bhavesh Jarwani, Amirhossein Mirafzal, Tomas Salek & Knut Erik Hovda (2019). Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clinical Toxicology*, 57(12), 1129-1136. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1636992>
35. Hovda K.E., McMartin K., Jacobsen D. (2017). Methanol and Formaldehyde Poisoning. In: Brent J. et al. (eds) *Critical Care Toxicology*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2\\_78-2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_78-2)
36. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. (2005). Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *Journal of Internal Medicine*, 258, 181-190. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01521.x>
37. Hye-Jeong Kim, Joo-Young Na , Young-Jik Lee , Jong-Tae Park , Hyung-Seok Kim. (2015). An autopsy case of methanol induced intracranial hemorrhage. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 13643-13646. PMID: 26722590; PMCID: PMC4680535

38. Iscan Y., Coskun Ç., Öner V., Türkçü F.M., Tas M., Alakus M.F. (2013). Bilateral total optic atrophy due to transdermal methanol intoxication. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 20(1), 92-94. Recuperado de <http://www.meajo.org/text.asp?2013/20/1/92/106406>
39. Jones GR, Singer PP, Rittenbach K. (2007). The relationship of methanol and formate concentrations in fatalities where methanol is detected. *Journal of Forensic Science*, 52(6), 1376—1382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2007.00554.x>
40. Juan Sierra, D. F., Juan Sierra, I., Caicedo Montaña, C.A, Mora Salazar, J.A. Tramontini Jens, C. (2019). Anatomía básica de los ganglios basales. *Revista Médica Sanitas*, 22(2), 66-71. doi: <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/RMS/article/view/444>
41. Karayel, F., Turan, A. A., Sav, A., Pakis, I., Akyildiz, E. U., & Ersoy, G. (2010). Methanol Intoxication. Pathological Changes of Central Nervous System (17 Cases). *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 31(1), 34-36. doi: [doi:10.1097/paf.0b013e3181c160d9](https://doi.org/10.1097/paf.0b013e3181c160d9)
42. Korabathina, K., Benbadis, S., & Likosky, D. (02 de Agosto de 2018). Methanol Toxicity. New York. *Medscape*. Recuperado de <https://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview>

43. Karimi, S., Arabi, A., & Shahraki, T. (2021). El alcohol y el ojo. *Journal of ophthalmic & vision research*, 16(2), 260–270. doi; <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i2.9089>
44. Kraut J.A, Mullins M.E. (2018). Toxic Alcohols. *The New England Journal of Medicine*, 378 (3), 270-280. doi: doi: 10.1056/NEJMra1615295
45. Lang K, Vali M, Szucs S, € Ad any R, McKee M. (2006). The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol*, 41(4), 446-450. doi: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl038>.
46. Lizarazo J, Novoa M.A. (2018). Amnesia anterógrada debida a lesión bilateral de los hipocampos en un paciente probablemente intoxicado con metanol. *Acta Neurológica Colombiana*, 34 (2), 132-138. doi: <https://doi.org/10.22379/24224022202>
47. Locani O, Lorenzo J. (2004) El laboratorio de Toxicología y Química Legal. Cuad. Med. Forense.3(2) 2004; 127-35.

48. Ludwing, Jurgen MD. (1979). *Current methods of autopsy practice*. Second edition. Philadelphia. WB Saunders Company.
49. Marraffa, J. M., Stork, C. M., & Howland, M. A. (2019). Comment on consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clinical Toxicology*, 58(6), 503. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1660361>
50. Martínez González, M.A. (2014). Criterios cuantitativos en toxicología forense. *Revista Española de Medicina Legal*. 40(1), 30-38. DOI: 10.1016/j.reml.2013.03.002
51. McCormick, M.J., Mogabgab, E, Adams S.L. (1990). Methanol poisoning as a result of inhalational solvent abuse. *Annals of Emergency Medicine*. 19(6), 639–642. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)82467-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)82467-9)
52. Ministerio de Ambiente, y Desarrollo Sostenible de Colombia. Instituto de Hidrología, Metereología y Estudios Ambientales. IDEAM. 4.19. Metanol. Recuperado: <http://documentacion.ideam.gov.co/openbiblio/bvirtual/018903/Links/Guia19.pdf>
53. Ministry of Health, New South Wales. NSW Health Pathology (2017). Forensic Pathology - Code of Practice and Performance Standards in NSW. Recuperado de Forensic Pathology - Code of Practice and Performance Standards ([nsw.gov.au](http://nsw.gov.au))

54. Mittal BV, Desai AP, Khade KR. (1991) Methyl alcohol poisoning an autopsy study of 28 cases. *J Postgrad Med*;37:9 –13.
55. Mohd Ali,(2019). Retrieved from Six die from methanol poisoning. *The Star Online*. Recuperado de <https://www.thestar.com.my/news/nation/2019/06/18/six-die-from-methanol-poisoningworkers-suffer-fate-after-drinking-illegal-liquor-laced-with-bad-subst>
56. Mojica, C. V., Pasol, E. A., Dizon, M. L., Kiat, W. A., Lim, T. R. U., Dominguez, J. C, Tuano, B. J. P. (2020). Chronic methanol toxicity through topical and inhalational routes presenting as vision loss and restricted diffusion of the optic nerves on MRI: A case report and literature review. *eNeurologicalSci*, 20, 100258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100258>
57. Molina M. Hargrove VM. (2019). *Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners*. New York. CRC Press Taylor & Francis Group. Second edition.
58. Moon, S. (2017). Estimations of the lethal and exposure doses for representative methanol symptoms in humans. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 29(1), 44. doi: <https://doi.org/10.1186/s40557-017-0197-5>
59. Nekoukar, Z., Zakariaei, Z., Taghizadeh, F., Musavi, F., Banimostafavi, E. S., Sharifpour, A., Ebrahim Ghuchi, N., Fakhar, M., Tabaripour, R., & Safanavaei, S.

- (2021). Envenenamiento del metanol como nuevo desafío del mundo: Una revisión. *Anales de medicina y cirugía* (2012), 66,102445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102445>
60. Nikunj Kumar, P. & Kerns, E.S. (2017). Methanol and Ethylene Glycol Poisoning. En Ferri, F.F. (ed.). *Ferri's Clinical Advisor*. (794-795). Philadelphia. Elsevier.
61. Nurieva, O., Diblik, P., Kuthan, P., Sklenka, P., Meliska, M., Bydzovsky, J., --- Zakharov, S. (2018). Progressive Chronic Retinal Axonal Loss Following Acute Methanol-induced Optic Neuropathy: Four-Year Prospective Cohort Study. *American Journal of Ophthalmology*, 191, 100–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.04.015>
62. Oguz AB, Gunalp M, Polat O, Genc S, Gurler S. (2019). Transdermal methanol intoxication. *Archives of Iranian Medicine*, 22(11), 671-672. Recuperado de Transdermal Methanol Intoxication ([aimjournal.ir](http://aimjournal.ir))
63. Olivier Pascual, N., Viéitez Vázquez, J., Arbizu Duralde, A., Asencio Durán, M., & Ruiz del Río, N.. (2003). Amaurosis bilateral como secuela de la intoxicación aguda por metanol: a propósito de un caso. *Cuadernos de Medicina Forense*, (32), 43-47. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-76062003000200004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062003000200004&lng=es&tlng=es).

64. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. (2007). Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clinical Toxicology (Phila)*, 45(2), 152–157. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650600956329>
65. Pakdel, F., Sanjari, M., Naderi, A., Pirmarzashti, N., Haghighi, A., & M, K. (2018). Erythropoietin in Treatment of Methanol Optic Neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 38(2), 167-171. doi:10.1097/WNO.0000000000000614
66. Plasencia Criollo J I; Gualotuña Cueva F V; Delgado Angamarca MJ; Paucar Llapapasca S D. (2019). Manejo en intoxicación por metanol. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*. 3(3), 842-869. doi: [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(3\).septiembre.2019.842-869](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(3).septiembre.2019.842-869)
67. Powers R. H., Criss B.E., Topmiller R.G., Dean D.E. (2018). Methanol Detected in a Subdural Hematoma as an Embalming Artifact. *Journal of Forensic Sciences*. 64(3), 946-949. doi: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13913>

68. Pressman, P., Clemens, R., Sahu, S., & Hayes, A. W. (2020). A Review of Methanol Poisoning: A Crisis Beyond Ocular Toxicology. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(3), 173-179. doi <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1768402>
69. Probst C, Roerecke M, Behrendt S, Rehm J (2014). Socioeconomic differences in alcohol-attributable mortality compared with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(4), 1314–1327. doi: ~~Recuperado de~~ <https://doi.org/10.1093/ije/dyu043>
70. Reza Khalili M, Sadat Sadati M, Jahanbani-Ardakani H. (2020). *Outbreak of methanol-induced optic neuropathy amid COVID-19 pandemic*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 259, 1375-1376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04918-y>
71. Kumar, V., & Abbas, A. K. (2021). Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Elsevier Health Sciences.
72. Roberts, Darren M ; Yates, Christopher ; Megarbane, Bruno ; Winchester, James F ; Maclaren, Robert ; Gosselin, Sophie ; Nolin, Thomas D ; Lavergne, Valéry ; Hoffman, Robert S ; Ghannoum, Marc Critical care medicine, 2015-02, Vol.43 (2), p.461-472

73. Robledo C, Saracho R. (2018). Intoxicación por metanol por inhalación de disolvente. *Nefrología*, 38(6), 679-680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.005>
74. Rostrup, M., Edwards, J. K., Abukalish, M., Ezzabi, M., Some, D., Ritter, H., ... Hovda, K. E. (2016). *The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014*. *PLoS ONE*, 11(3), e0152676. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152676>
75. Rulisek, J., Balik, M., Polak, F., Waldauf, P., Pelclove, D., Belohlavek, J., & Zakharov, S. (2017). Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *Journal of Critical Care*, 39, 190–198. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.0011>
76. Rulisek, J., Waldauf, P., Belohlavek, J., Balik, M., Kotikova, K., Hlusicka, J., Zakharov, S. (2020). Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study. *Clinical Toxicology*, 58(9), 870-890. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1702994>
77. Sahbudak Bal Z, Kamit Can F, Berna Anil A, Bal A, Anil M, Gokalp G, Onder Yavascan, Nejat Aksu. A. (2016). Rare Cause of Metabolic Acidosis Fatal Transdermal Methanol Intoxication in an Infant. *Pediatric Emergency Care*, 32(8), 532-533. doi: [10.1097/PEC.0000000000000478](https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000478).

78. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) (2013). Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(7), 452–474. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt054>
79. Shafi, H., Imran, M., Faisal Usman, H., Sarwar, M., & Ashraf Tahir, M. (2016). Eight fatalities due to drinking methanol-tainted alcohol in Pakistan: A case report. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 6(4), 515–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejfs.2016.06.004>
80. Shah S, Pandey V, Thakore N, Mehta I. (2012). Study of 63 cases of methyl alcohol poisoning: hooch tragedy in Ahmedabad. *J Assoc Physicians India*, 60(5), 34–36.
81. Shapira, B., Schaefer, E., Poperno, A., Hess, Z., Rosca, P., & Berkovitz, R. (2018). The methanol content of illicit alcoholic beverages seized in a low socio-economic area of Tel-Aviv: public health impact and policy implications. *Journal of Public Health*, 27, 37-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s10389-018-0922-8>
82. Sharma R, Marasini S, Kumar Sharma A, Kumar Shrestha J, Prasad Nepal B. (2012). Methanol Poisoning: Ocular and Neurological Manifestations. *Optometry and Vision Science*, 89 (2), 178–182. doi: 10.1097/OPX.0b013e31823ee128

83. Soltaninejad, K. (2020). Methanol mass poisoning outbreak, a consequence of COVID-19 pandemic and misleading messages on social media. *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 11(3), 148-150. doi: <http://dx.doi.org/10.34172/ijoem.2020.1983>
84. Stashenko, E., Martínez, J.R. (2010). GC y GC-MS: Configuración del Equipo Versus Aplicaciones. *Scientia Chromatographica*, 2(3), 33-59. Recuperado de Scientia3vol2.indd (iicweb.org)
85. Taheri M.S, Moghaddam H.H, Moharamzad Y, Dadgari S, Nahvi V. (2010). The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *European Journal of Radiology*, 73(2), 211–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.11.006>
86. Taheri, M. S., Moghaddam, H. H., Moharamzad, Y., Dadgari, S., & Nahvi, V. (2010). The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *European Journal of Radiology*, 73(2), 211–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.11.006>
87. The International Association of Forensic Toxicologists. TIAFT. Colorado Springs. USA. *Laboratory Guidelines*. (fuente: TIAFT-Bulletin XXXI Number 4 p. 23---26). Disponible en: TIAFT | TIAFT Guidelines
88. Turan, A. Sav, I. Pakis, E.U. Akyildiz, G. Ersoy, (2010). Methanol intoxication: pathological changes of central nervous system (17 cases). *American Journal of*

*Forensic Medicine and Pathology*, 31(1), 34–36. doi:  
<https://doi.org/10.1097/paf.0b013e3181c160d9>

89. Trezza, F., Patitó, J. y Lossetti, O. (2003). *Tratado de medicina legal*. Buenos Aires, Argentina: Quorum

90. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. (2013) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER). EPA/635/R-11/001Fa. Recuperado de Toxicological Review of Methanol (Noncancer) - September 2013 (NO APPENDICES) (epa.gov)

91. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC.(2000). Methanol. Recuperado de <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/methanol.pdf>

92. Vargas, E (2012). *Medicina Legal*. México: Trillas.

93. Vélez Páez, J.L, Aguayo Moscoso, S.X, Morocho Jaramillo, P.R,; Cevallos Mendoza. M.J, Paredes López, M.A.(2019). Hemorragia intracerebral asociada a intoxicación por metanol: Reporte de 3 casos. *Pro Sciences: Revista De Producción, Ciencias e Investigación*, 3(18), 19-23. doi: <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol3iss18.2019pp19-23>

94. Verhelst D, Moulin P, Haufroid V, Wittebole X, Jadoul M, Hantson P. (2004). Acute renal injury following methanol poisoning: analysis of a case series. *International Journal of Toxicology*, 23(4), 267-73. doi: <https://doi.org/10.1080%2F10915810490506795>
95. Viinamäki, J., Rasanen, I., Vuori, E., & Ojanperä, I. (2011). Elevated formic acid concentrations in putrefied post-mortem blood and urine samples. *Forensic Science International*, 208(1-3), 42–46. doi <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.10.026>
96. Wanga L.L., Zhangn M., Zhangb W., Lia B.-X, Lia R-B, Zhua B-L, Wua X., Guana D.W., Zhanga G-H, Zhaoa R. (2019). A retrospective study of poisoning deaths from forensic autopsy cases in northeast China (Liaoning). *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 63, 7–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.02.008>
97. Waters, B., Hara, K., Ikematsu, N., Takayama, M., Matsusue, A., Kashiwagi, M., & Kubo, S. (2018). An unusual case of suicide by methanol ingestion. *Forensic Science International*, 289, e9–e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.049>
98. Wax P.M. (2015). Toxicologic misfortunes and catastrophes in history. Hoffman R.S., & Howland M, & Lewin N.A., & Nelson L.S., & Goldfrank L.R.(Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10e. McGraw Hill.

99. Wiener, S. ( 2006). Toxic Alcohols. En: Goldfrank, L. R. et al. (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Eighth Edition. McGraw-Hill.
100. World Health Organization. (2019). Global status report on alcohol and health 2014. World Health Organization.
101. World Health Organization (2014b). Methanol poisoning outbreaks (information note). Julio 2014. Recuperado de [http://www.who.int/environmental\\_health\\_emergencies/poisoning/methanol\\_information.pdf](http://www.who.int/environmental_health_emergencies/poisoning/methanol_information.pdf).
102. Zakharov S, Jan Rulisek, Jiri Hlusicka, Katerina Kotikova, Tomas Navratil, Martin Komarc, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, David Zogala, Jaroslav A. Hubacek, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Lucie Vojtova & Daniela Pelclova (2020) The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde. *Clinical Toxicology*, 58(4), 241-253. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1637525>
103. Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T, et al. (2016). Acute Methanol Poisoning: Prevalence and Predisposing Factors of

Haemorrhagic and Non-Haemorrhagic Brain Lesions. *Basic & Clinical Pharmacology Toxicology*, 119(2), 228–238. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12559>

104. Zamani, N., Rafizadeh, A., Hassanian-Moghaddam, H., Akhavan-Tavakoli, A., Ghorbani-Samin, M., Akhgari, M., & Shariati, S. (2019). *Evaluation of methanol content of illegal beverages using GC and an easier modified Chromotropic acid method; a cross sectional study. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 14, 56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13011-019-0244-z>
105. Zhang G, Grews K, Wiseman H, Bates N, Hovda KE, Archer JR, et al. Application to include fomepizole on the WHO model list of essential medicines. Recuperado de [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole\\_4\\_2\\_AC\\_Ad.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole_4_2_AC_Ad.pdf); 2015. [3.8.2015].

## Anexo I

**Cuadro: Relación entre hallazgos neuropatológicos y tiempo de sobrevida de las personas fallecidas por intoxicación por metanol Costa Rica 2017-202**

<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Hallazgos neuropatológicos</b>	<b>Tiempo sobrevida estimado</b>	<b>Tratamiento médico</b>
<b>M</b>	50	Congestión cerebral	12 horas	Si: etanol
<b>M</b>	59	Necrosis hemorrágica putaminal bilateral, desmielinización sustancia blanca, desmielinización nervios ópticos	18 días	Si: etanol
<b>M</b>	24	Sin hallazgos patológicos	3 días	Si: no indica
<b>M</b>	37	HSA, congestión cerebral	2 días	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	59	Atrofia cerebral leve e hidrocefalia ex vacuo	30 horas	Si: etanol
<b>F</b>	43	Atrofia cerebral cortical	5 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	56	Edema cerebral moderado, hernia uncus bilateral, hernia amígdalas cerebelosas, HSA frontal derecha	24 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	41	Encefalopatía hipóóxica, edema cerebral moderado, congestión	20 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	79	Atrofia cerebral moderada, hidrocefalia ex	17 horas	Si: sin tratamiento A

		vacuo		
<b>M</b>	41	Atrofia cerebral leve, hidrocefalia ex vacuo, HSA	12 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	39	Hemorragia perivascular	24 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	59	Micro: leve congestión vascular	4 días	Si: no indica
<b>F</b>	61	Encefalopatoa hepática, micro: congestión vascular leve	7-8 horas	Si: sin tratamiento A
<b>F</b>	59	Encefalopatía hipoxica, enfermedad cerebrovascular, hemorragia perivascular de bulbo, atrofia cerebral leve, hidrocefalia ex vacuo. Micro: edema neuropila, hemorragia perivascular bulbo Microcalcificaciones en nucleos de la base	9 horas	Si: sin tratamiento A
<b>F</b>	58	Edema cerebral moderado, hernia uncus bilateral, hernia amígdalas cerebelosas, congestión	30 horas	Si: sin tratamiento A
<b>F</b>	32	Infartos cerebrales antiguos de la base bilateral y diencefalo, hematoma septico reciente en nucleos derechos, edema cerebral moderado, hernia uncus bilateral, HSA. Micro: zona de infarto y transformación hemorrágica en sustancia blanca bilateral y ambos putámenes, infartos con hemorragia y numerosos PMN en	20 días	Si: no indica

nucleos de la base derecha

<b>M</b>	54	Atrofia cerebral, hidrocefalia ex vacuo, congestión	12 horas	No
<b>M</b>	63	Edema cerebral moderado, hernia uncus bilateral, hernia giro parahipocámpico bilateral, hernia amigdalas cerebelosas, hemorragia perivascular corteza y tallo cerebral. Micro: edema de neuropila, Congestion vascular.	47 horas	Si: hemodiálisis
<b>M</b>	50	Atrofia cerebral leve, hidrocefalia ex vacuo	24 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	52	Encefalopatía hipoxica-isquemica cerebral y cerebelosa con hemorragia reciente, edema cerebral moderado, hernia uncus bilateral, hernia giros parahipocampicos bilaterales, hemorragias de duret, desmielinización de nervios ópticos	1 mes	Si: no indica
<b>F</b>	31	Congestión cerebral	2 días	No
<b>M</b>	40	Congestión cerebral	2 días	Si: etanol
<b>M</b>	47	Congestión cerebral	11 horas	No
<b>M</b>	36	Congestión cerebral	8 horas	No
<b>M</b>	44	Congestión cerebral	3 horas	No
<b>M</b>	49	Congestión cerebral	5 horas	No
<b>M</b>	35	Necrosis bilateral de putámenes	9 días	Si: no indica

<b>M</b>	59	Hematoma intraparenquimatoso bilateral de nucleos basales, edema cerebral, hernia amigdala y uncus derecho, isquemia hipocampo derecho	7 días	Si: etanol y hemodiálisis
<b>M</b>	76	Atrofia cerebral leve, hidrocefalia exvacuo	1 día	SI: no indica
<b>F</b>	47	Congestión cerebral, atrofia cerebral	4 horas	No
<b>M</b>	54	Sin hallazgos patológicos	20 horas	Si: etanol
<b>M</b>	60	Atrofia cerebral	12 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	50	Necrosis bilateral de putamen, edema cerebral, hernia uncus bilateral, isquemia de tallo cerebral	4 días	SI: no indica
<b>F</b>	31	Congestión cerebral	4 días	Si: etanol
<b>M</b>	47	Congestión cerebral	5.5 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	28	Necrosis bilateral de putamenes, congestión cerebral	10 días	Si: etanol
<b>F</b>	40	Sin hallazgos patológicos	3 días	No
<b>M</b>	58	Congestión cerebral	12 horas	No
<b>M</b>	53	Congestión cerebral	3 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	35	Sin hallazgos patológicos	12 horas	no
<b>M</b>	61	Congestión cerebral	24 horas	Si: sin tratamiento A
<b>M</b>	27	Congestión cerebral	3 días	Si: no indica
<b>M</b>	67	Sin hallazgos patológicos	24 horas	SI: etanol
<b>F</b>	65	Necrosis bilateral del putamen, isquemia de mescencéfalo, congestión cerebral	7 días	Si: etanol

---

<b>M</b>	41	Sin hallazgos patológicos	12 horas	Si: sin tratamiento A
----------	----	---------------------------	----------	-----------------------

---

Sin tratamiento A: sin tratamiento antídoto (etanol o fomepizol).

Fuente: Elaboración propia con datos tomados del SAPF del DML

## Anexo II

**Cuadro: Concentraciones de metanol, según toxicidad y letalidad.**

<b>Fuente</b>	<b>Dosis no tóxica</b>	<b>Dosis tóxica</b>	<b>Dosis letal</b>
<b>Sangre</b>	1.5-30 mg/L	200-1300mg/L	230-7400mg/L
<b>Humor vítreo</b>			120-3960 mg/L
<b>Hígado</b>			56-4490 mg/Kg
<b>Riñón</b>			67-5130 mg/Kg
<b>Cerebro</b>			450-1811 mg/Kg
<b>Músculo esquelético</b>			1120 mg/Kg
<b>Músculo cardíaco</b>			3450 mg/Kg

Foto tomada del libro Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners, p 140.

