

FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE INTOXICACIÓN POR METANOL COMPARADO CON INTOXICACIÓN POR ETANOL

Maria Isabel Britto Agudelo, M.D

Residente IV año, Medicina de Emergencias. Universidad del Rosario-Bogotá

RESUMEN

El diagnóstico de pacientes con intoxicación por metanol se realizaba a partir de criterios clínicos subjetivos, necesitando de forma indispensable la realización de pruebas de laboratorio en ocasiones costosas y poco difundidas en las Instituciones de Salud de Colombia, retrasando la oportunidad diagnóstica y de tratamiento, con posteriores secuelas neurológicas y renales. **OBJETIVO:** Identificar los factores diferenciales que durante el abordaje clínico probablemente estén asociados como predictores diagnósticos tempranos en pacientes con intoxicación por metanol con respecto a pacientes con intoxicación por etanol. **METODOLOGIA:** Estudio analítico de casos y controles retrospectivo entre Enero/2005 y Agosto/2009 de pacientes admitidos en urgencias de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Hospital Santa Clara E.S.E y Fundación Cardio-Infantil, considerados como casos confirmados de intoxicación por metanol y etanol en el

sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILA). **RESULTADOS:** Las variables comparadas que muestran fuerte asociación y significancia estadística ($p<0,005$) como factores predictores de posible intoxicación por metanol fueron: Traslado primario (**OR=6.3, IC95%: 1.90 - 21.02**), presencia de síntomas similares a la intoxicación por metanol en acompañantes (**OR=21, IC95%: 4.04 - 108.95**), el promedio de tensión arterial diastólica de 72.6+/-12.56 mmHg en el grupo de intoxicación por metanol comparado con el promedio de 79.13+/-11.34 en el grupo de intoxicados por etanol muestra significancia estadística con $p<0.005$, el promedio de tensión arterial media de 89.06+/-14.5 mmHg en los pacientes con intoxicación por metanol en comparación con el grupo de intoxicación por etanol con promedio de 72.6+/-12.56 muestra significancia estadística ($p<0.005$), epigastralgia (**OR=7.6, IC95%: 2.28 - 25.29**), cefalea intensa (**OR=16.8, IC95%: 4.22 -**

67.58), disminución de la agudeza visual (OR=24.5, IC95%: 2.82 - 214.03), convulsiones (OR=3.2, IC95%: 1.06 - 9.87), nistagmus (OR=3.7, IC95%: 1.09 - 12.89), midriasis (OR=4.5, IC95%: 1.44 - 13.98) y la demostración a través de la TAC de cráneo simple de alteración en la diferenciación cortico-subcortical (OR:12.6, IC95%: 1.37 - 116.35).

CONCLUSIONES: En los pacientes con intoxicación por alcohol metílico comparado con alcohol etílico en la ciudad de Bogotá que ingresan a los servicios de urgencias de la Fundación Santa Fe, Fundación Cardio-Infantil y Hospital Santa Clara E.S.E, los factores socio-demográficos, clínicos y paraclínicos que

pueden estar asociados a la ingesta de metanol como ingreso a urgencias en forma de traslado primario (ambulancia), ingesta de alcohol industrial, presencia de epigastralgia, cefalea intensa y midriasis, pueden ser considerados como factores diagnósticos relacionados a la intoxicación por metanol, lo cual ayuda en la identificación temprana de esta patología y la disminución de morbilidades importantes como las secuelas neurológicas y renales.

Palabras Clave: Intoxicación por metanol, predictores diagnósticos, diagnóstico temprano, utilidad diagnóstica, factores de asociación.

FACTORS THAT ARE ASSOCIATED WITH THE DIAGNOSIS OF INTOXICATION BY METHANOL COMPARED TO INTOXICATION BY ETHANOL.

The diagnosis of intoxication by methanol has been based on subjective clinical criteria requiring laboratory tests which are expensive and barely offered in Colombian health institutions. This results in the delay of diagnostic opportunities and in treatment with post neurological and renal sequels.

OBJECTIVE: Identify differential factors which

during the clinical approach are probably associated as diagnostic predictors for patients with intoxication by methanol in reference to patients with intoxication by ethanol. **METHODOLOGY:** Retrospective analytical study of cases and controls between January 2005 and August 2009 with patients admitted to the emergency room of the

hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, hospital Santa Clara E.S.E and Fundación Cardio Infantil which are considered as confirmed cases of intoxication by methanol and ethanol in the National Epidemiological Surveillance System (Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional SIVIGILA). **RESULTS:** Within the compared variables that show a strong relation and statistical significance ($p < 0,005$) as predictor factors of a possible intoxication by methanol there are: Primary transfer (**OR=6.3, IC95%: 1.90 - 21.02**), presence of accessory symptoms similar to the intoxication by methanol (**OR=21, IC95%: 4.04 -108.95**), average of diastolic arterial pressure of 72.6+/-12.56 mmHg in the group of intoxication by methanol compared to the average of 79.13+/-11.34 mmHg in the group of intoxication by ethanol shows a statistical significance with $p < 0.005$, the average of mean arterial pressure of 89.06+/-14.5 mmHg of patients with intoxication by methanol compared to the group of intoxication of ethanol with an average of 72.6+/-12.56 mmHg shows statistical significance ($p < 0.005$), epigastralgia (**OR=7.6, IC95%: 2.28 -25.29**), intense headache (**OR=16.8,**

IC95%:4.22 - 67.58), decrease of visual acuity (**OR=24.5, IC95%: 2.82 - 214.03**), convulsions (**OR=3.2, IC95%: 1.06 - 9.87**), nystagmus (**OR=3.7, IC95%: 1.09 - 12.89**), mydriasis (**OR=4.5, IC95%: 1.44 - 13.98**) and the demonstration via head CT of an alteration of the cortico-subcortical differentiation (**OR=12.6, IC95%:1.37 - 116.35**).

CONCLUSIONS: For patients with intoxication by methyl alcohol compared to ethyl alcohol which are admitted to the emergency room of hospital Fundación Santa Fe, Fundación Cardio-Infantil and hospital Santa Clara E.S.E of Bogotá, socio-demographic factors, clinical and paraclinical factors can be associated to the intake of methanol as admittance to the emergency room in form of primary transfer (ambulance), intake of industrial alcohol, presence of epigastralgia, intense headache and mydriasis can be considered as diagnostic factors related to the intoxication by methanol. This is helpful for the early diagnosis of this unsoundness and the decrease of important morbidities such as neurological and renal sequelas. **KEYWORDS:** Intoxication by methanol, diagnostic predictors, early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La intoxicación por metanol, es dentro de las intoxicaciones alcohólicas una de las más temidas por la alta mortalidad, secuelas neurológicas, oftalmológicas y renales cuando su tratamiento no se realiza a tiempo [1,2,7,9,10]. A pesar de esto, son pocos los datos epidemiológicos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILA) [1], presentándose entre la semana 1 a 37 del año 2009, 81 casos no confirmados de intoxicación por metanol, de los cuales, treinta y cinco (35) casos se identificaron en las diferentes Instituciones de Salud de Bogotá [1].

Lushine et al [2], Barceloux et al [4] y Mégarbane et al [7], han tratado de forma empírica de describir algunos signos y síntomas que ayudan al diagnóstico clínico de la posible intoxicación por metanol; sin embargo, muchas de estas características semiológicas son confusas, poco específicas y muy variables de paciente a paciente, haciendo que estas manifestaciones clínicas sean utilizadas de forma a priori en la práctica médica.

La identificación de factores demográficos, sociales, clínicos y resultados de paraclínicos que estén asociados como predictores de

abordaje clínico aun no ha sido realizada, por lo cual no hay estudios clínicos ni reportes de casos en la literatura médica que comparen la presentación clínica de la intoxicación por ingesta de etanol y/o metanol, lo cual implica un retraso en el diagnóstico y la realización de pruebas de laboratorio confirmatorias costosas como niveles de metanol, niveles de formaldehído y osmolar GAP [5,6], en ocasiones no exequibles en nuestro país y los altos costos que implica para el Sistema de Salud la realización de pruebas diagnósticas confirmatorias [8], traen en consecuencia la instauración de una patología que a nivel mundial representa alta morbilidad en secuelas neurológicas, oftalmológicas y renales, que en Colombia representan un problema de salud al convertirse en enfermedades de alto costo social [2,10,18,20].

Además, la remisión oportuna de pacientes con diagnóstico de intoxicación por metanol para el manejo especializado por toxicólogo y nefrólogo evita la perpetuación de la acidosis metabólica severa, falla renal en ocasiones crónica, lesión ocular y daño cerebral [1,2,7,10].

ESTADO DEL ARTE EN INTOXICACIÓN POR METANOL

El alcohol metílico, (CH₃OH), es conocido popularmente como *metanol*, *alcohol de madera*, *alcohol industrial* o *alcohol de "reverbero"*. Es utilizado en diversas tareas domésticas (removedor de pintura, limpiador de parabrisas, producto anticongelante, lacas, barnices, productos fotográficos, solventes) y en labores empresariales [8]. Es un alcohol líquido incoloro, volátil e inflamable, cuyo sabor es muy similar al del etanol (amargo), por lo cual puede ser confundido o sustituido por casi el 50% de los alcohólicos crónicos en momentos de ingesta excesiva o durante programas de rehabilitación alcohólica [9,25].

La intoxicación se puede producir en diferentes circunstancias: Ocupacional (inhalación de vapores, exposición dérmica), accidental (adulto: bebidas alcohólicas adulteradas, niños: líquidos mal embotellados ó contacto con la piel por medio de fricciones de alcohol antiséptico), voluntaria, con fines delictivos o desconocido [9]. En Colombia, su venta libre, fácil acceso, bajo costo (es tres veces más económico que el alcohol etílico) y la capacidad de producir similares efectos embriagantes

como el etanol lo convierten en una sustancia ideal para ser usada en la adulteración de los licores, representando un problema epidemiológico y de salud durante las fiestas Decembrinas [25].

Epidemiología Nacional. En Colombia, se han presentado casos aislados por intento suicida o ingesta accidental en la población pediátrica, al igual que brotes epidemiológicos, los cuales tienen como antecedente el consumo de licor adulterado. En los años 60's, en Bogotá, durante la famosa "boda fatídica" los novios y varios invitados resultaron afectados por ingesta de licor adulterado [25], así mismo, en Barranquilla se han presentado dos brotes masivos. El primero en Septiembre de 1989 con 31 personas afectadas, de las cuales 21 fallecieron; y el segundo en Mayo de 2004 cuando resultaron afectadas 50 personas y 19 fallecieron, dejando como secuelas personas ciegas y otras con lesiones neurológicas importantes, en ese momento Barranquilla no disponía de laboratorio toxicológico para determinar los niveles de metanol en sangre y muchas de las muestras tuvieron que ser remitidas a Bogotá para su análisis [25].

Generalidades. La absorción del metanol se lleva a cabo por vía oral, inhalatoria (65 a 75%) y dérmica, siendo insoluble en la grasa corporal.

El pico de nivel plasmático se presenta aproximadamente 30 a 60 minutos después de la ingesta, principalmente en humor vítreo; sin embargo, un largo período de latencia (entre 18 y 24 horas) transcurre antes de que se presenten los síntomas de toxicidad [2]. El metanol, tiene un metabolismo lento (78% - 85% en el hígado) mostrando baja toxicidad, pero sus productos de degradación (*Formaldehído y ácido fórmico*) son altamente tóxicos, esto implica un retraso en el inicio de los síntomas tras la exposición entre 12 y 24 horas. Inicia su metabolismo a nivel de las mitocondrias del hepatocito por medio de procesos de oxidación de la enzima alcohol deshidrogenasa, produciendo *formaldehído*, (éste es casi imposible encontrarlo en sangre), convertido entre 1 a 2 minutos por la enzima aldehído deshidrogenasa en *ácido fórmico o formato* (medible en sangre y orina aún cuando los niveles de *metanol* en sangre sean negativos). El *formato*, es el principal responsable de la toxicidad del metanol, con vida media de más o menos 20 horas, que disminuye a 165 minutos con hemodiálisis [7].

Mecanismo de Toxicidad. El órgano blanco del *ácido fórmico* es el ojo, la retina y el nervio óptico. La disfunción retiniana [10] se puede producir aún en ausencia de acidosis metabólica, ya que el *ácido fórmico* se difunde al interior de la célula, produce edema de disco (papiledema), disminución de mielina, lesión del nervio óptico e hipoxia citotóxica, causando un efecto mielicitoclástico que implica pérdida de la visión y desmielinización de la retina [14]. Por medio de la inhibición a nivel del citocromo oxidasa, se produce alteración de la respiración mitocondrial, con aumento del *ácido láctico* por hipoxia celular en zonas susceptibles como los núcleos de la base, zona cortico subcortical y retrolaminar del nervio óptico y acidosis metabólica con anión GAP elevado [4,12]. Finalmente, el *ácido fórmico*, es metabolizado a dióxido de carbono y agua por medio de una vía dependiente de tetrahidrofolato (THF), evitando de esta manera mayor toxicidad. [2].

Características Clínicas: Los pacientes intoxicados con metanol no presentan sintomatología específica llevando en ocasiones a confundir las características clínicas con la intoxicación etílica. Sin embargo, Wiener y Goldfrank's et al [11] describen varias fases clínicas, donde el compromiso sistémico es el factor común.

Primera fase (Síntomas Neurológicos): Primeras 8-24 horas (12 Horas) posterior a la ingesta, con síntomas de embriaguez más intensos de lo usual. La presencia de cefalea precoz, gastritis, náuseas, vómito, vértigo, mínima alteración del estado de conciencia, debilidad, sensación vertiginosa e incoordinación motora son los síntomas iniciales.

Segunda fase (Compromiso sistémico y daño ocular): Treinta horas posteriores a la ingesta. Presentan cefalea, vértigo, náuseas, vómito, dolor abdominal, taquipnea (Respiración Kussmaul), bradicardia e hipotensión, debilidad muscular y convulsiones. Si el cuadro progresa se presenta colapso circulatorio, oliguria, coma y muerte debido a falla respiratoria [4]. La lesión ocular inicia 6 horas después de la ingesta y puede presentarse hasta 48 horas después, con síntomas como visión borrosa, fotofobia, fosfenos, escotomas, colores alrededor de los objetos y marcada disminución de la agudeza visual [10,13]; al fondo de ojo se observa hiperemia del disco óptico (de 2 a 7 días), edema peripapilar (más de 8 semanas) y finalmente atrofia óptica. La presencia de midriasis precoz no reactiva es un signo de mal pronóstico y significa la pérdida irreparable de la función visual. [10,13,14].

Finalmente, *la tercera fase (Necrosis del SNC y óptica)*, muestra necrosis retiniana, lesión neuronal e isquemia cerebral bilateral de predominio en núcleos de la base, rigidez muscular extrapiramidal y distonía [10,15,16]. Es frecuente encontrar mialgias, hemiplejía, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC, hipotensión, bradicardia, shock, convulsiones, coma y muerte [2,4,9], principalmente cuando el tratamiento no se ha llevado a cabo.

Diagnóstico: Se realiza a través de la historia clínica, basado en una alta sospecha de ingesta de alcohol adulterado y hallazgos neurooftalmológicos, como midriasis, papiledema, amaurosis [10,13,14]. Varias revisiones de la Literatura, han mencionado los hallazgos clínicos como posibles ayudantes en el momento de identificar pacientes con Intoxicación por metanol, es así, como Lushine et al [2], consideran que la presencia de osmolaridad plasmática elevada, anión GAP alto y aliento alcohólico asociado a bajos niveles de etanol en sangre son criterios útiles. Barceloux et al [4], en el *Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning*, considera la aparición de visión borrosa y alteración de conciencia hallazgos clínicos importantes, sin embargo, la ausencia de compromiso del estado mental no excluye el

diagnóstico [4,9].

Para guiar el diagnóstico oportuno, el Sistema de Vigilancia en Salud Nacional (SIVIGILA), estandariza definiciones para la intoxicación por metanol [25]: Caso confirmado por clínica. Caso en el que se establece al menos uno de los siguientes criterios: Antecedente comprobado de exposición a metanol y que presente manifestaciones clínicas como consecuencia de esta exposición; las características del cuadro clínico, la(s) vía(s) de exposición implicada(s), la relación entre el agente y el tiempo de exposición asociadas con las manifestaciones clínicas de la intoxicación. Caso confirmado por laboratorio: Caso confirmado por clínica en el que se identificaron por análisis de laboratorio niveles de metanol o sus metabolitos en muestras biológicas sangre y Caso confirmado por nexa epidemiológico: Caso confirmado por clínica que tiene relación con otro(s) caso(s) confirmado(s) por laboratorio, además de asociación en tiempo y lugar [25].

La confirmación paraclínica se deben realizar con el fin, de determinar severidad y predecir complicaciones: La presencia de metanol en sangre, requiere la correlación de ingesta con etanol, tiempo de ingesta y estado ácido base; el valor mayor a de 100 mg/dL indica

intoxicación severa, sin embargo, cuando se trata de determinar mortalidad, esta se correlaciona mejor con la severidad de la acidosis y la concentración de formato, más que con la concentración de metanol [4,24]. Presencia de ácido fórmico en sangre u orina, gases arteriales con acidosis metabólica, anión GAP y Osmolaridad plasmática elevada, falla renal prerrenal o agudización de estadio crónico, son condiciones que aumentan la mortalidad en pacientes con ingesta de metanol [4,5,23]. Por último, la toma de neuroimágenes, se realiza con el fin de identificar áreas hipodensas en los núcleos de la base (putamen y caudado) compatible con hemorragias, mala diferenciación cortico/subcortical, necrosis del nervio óptico y la presencia de lesiones en la corteza occipital sugieren alteraciones visuales permanentes [15,16,17].

Tratamiento: El manejo médico se basa en tres pilares: 1) Inhibición del metabolismo (Fomepizole y Etanol) 2) Aumentar el metabolismo del formato con ácido folínico y 3) Aumentar la eliminación de metabolitos tóxicos, detener la absorción de metanol y corregir las anormalidades metabólicas severas.

Etanol. Actúa como sustrato competitivo con la enzima alcohol deshidrogenasa a la cual, es 20 veces más afín; atraviesa la barrera placentaria y la barrera hemato-encefálica, luego es metabolizado en el hígado entre el 90 al 98% y es excretado principalmente por vía renal y pulmonar [19,21]. El 4-Metilpyrazole (Fomepizole). Potente inhibidor competitivo de la enzima *alcohol deshidrogenasa*, es el antídoto de primera línea en Francia y USA. Es el medicamento que obvia la necesidad de hemodiálisis en pacientes sin daños oculares, síntomas neurológicos o acidosis severa; mostrando en los estudios una baja mortalidad cuando el manejo se instaura antes del metabolismo tóxico, secundario a la disminución de formato [18,20,23].

Y finalmente, la hemodiálisis, remueve el alcohol metílico, metabolitos tóxicos, principalmente el *ácido fórmico*, corrige la acidosis y disminuye el tiempo de hospitalización [7], sus indicaciones principales son [3,4,7]:

METANOL: Niveles de metanol mayor a 50mg/dl, concentraciones ácido fórmico mayores a 200mg/L o POSITIVO en orina.
SÍNTOMAS: Alteración neurológica, oliguria o falla renal; cualquier grado de alteración visual o anormalidad en el fondo de ojo,

necrosis o isquemia a nivel de núcleos de la base.

ACIDOSIS METABÓLICA: pH inicial menor de 7.3, incapacidad de mantener el pH arterial mayor de 7.3 a pesar de infusión de HCO₃ y etanolterapia, déficit de base de >15 mmol/L, anión GAP >30 mmol/L, disminución de Bicarbonato > 5 mmol/L.

Los objetivos finales del tratamiento fueron descritos por autores como Barceloux et al [4]: Metanol menor de 20 mg/dL, resolución del trastorno ácido básico y del anión GAP, disminuir secuelas neurológicas, renales y mortalidad o Mégarbane et al [4,18]: disminución de concentración plasmática de metanol menor de 20 mg/dl, resolución de acidosis y normalización de Osmolaridad plasmática.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio.

Se realizó un estudio de casos y controles de pacientes con diagnóstico confirmado de intoxicación metilica y etilica, con el fin de identificar los factores (demográficos, sociales, clínicos y resultados paraclínicos) que probablemente estén asociados a la ingesta y posterior intoxicación por metanol.

En el periodo de Enero/2005 a Agosto/2009, se recolectaron datos de las principales Clínicas y Hospitales de Bogotá en total 154 Historias clínicas cumplieron con los criterios de búsqueda.

Población Estudio.

Nuestra población estudio fueron pacientes con diagnósticos confirmados de intoxicación por metanol (casos) y pacientes con diagnóstico confirmado de intoxicación por etanol durante el periodo de Enero/2005 a Agosto/2009. La base de datos recolectada se realizó con previa autorización de cada Departamento de Epidemiología y Central de Registro de Historias Clínicas de las Instituciones de Salud de IV Nivel de complejidad que cuentan con especialistas en toxicología clínica o emergenciólogos y nefrólogos para el manejo de pacientes críticos. Se realizó la búsqueda de historias clínicas para identificar los casos y controles, a través de los reportes de *Enfermedades de Notificación Obligatoria del Ministerio de Protección Social de Colombia* establecidos como casos sospechosos de intoxicación por metanol y etanol en la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá, registros médicos por código CIE-10 y nombre

del diagnóstico definitivo con palabras claves como: Metanol, intoxicación alcohólica, intoxicación por metanol e intoxicación por etanol.

En la Fundación Santa Fe de Bogotá, Fundación Cardio-Infantil y Hospital Santa Clara E.S.E., 154 Historias clínicas cumplieron con estos criterios de búsqueda, de las cuales, solo veinte y seis (26) fueron hallados como positivos para intoxicación por metanol y de ellos, cuatro (4) no pudieron ser ingresados por falta de datos clínicos registrados. Veinte y dos (22) pacientes con intoxicación confirmada por metanol fueron establecidos como casos; y cuarenta y cuatro (44) pacientes con diagnóstico de intoxicación por etanol fueron seleccionado como grupo control. La relación casos-contróles fue de 1:2.

Pacientes de cualquier edad y sexo que ingresaran al servicio de urgencias con diagnóstico presuntivo de intoxicación por metanol y/o etanol con posterior confirmación clínica y que además cumplieran características clínicas, paraclínicas, toxicológicas e imaginológicas fueron incluidos en el estudio como casos y controles.

Criterios de inclusión: Teniendo en cuenta los estudios de Barceloux et al [4], Mégarbane et al

[7,18], Lushine et al [3] y Wiener et al [11], se decidió en conjunto con los toxicólogos consultados realizar una combinación de variables clínicas y paraclínicas que llevan a sospechar intoxicación por metanol y/o etanol.

Los pacientes debían cumplir con al menos **dos** criterios clínicos, **dos** paraclínicos, y **un** criterio toxicológico e imaginológicos:

- **CLÍNICOS:** Síntomas Visuales: Disminución de reflejo pupilar directo a la luz, midriasis (Pupilas dilatadas), fotofobia (limitación a la apertura ocular por hipersensibilidad a la luz), diplopía (visión doble de un mismo objeto), visión borrosa, amaurosis (ceguera sin lesión aparente del globo ocular), escotomas centrales (área de falta de visión correspondiente al punto de fijación y que dificulta o anula por completo la visión central). Síntomas Neurológicos: Cefalea intensa (cefalea global de intensidad 10/10, que no cede ante manejo de AINES), vértigo, convulsiones y temblor. Síntomas Gastro-intestinales: Epigastralgia intensa, náuseas o vomito. Signos Renales: Oliguria (diuresis menor a 0,5 cc/kg/h en niños ó 400 cc/día en adultos). Síntomas/Signos Cardiovasculares: Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100

latidos/minuto), bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 60 latidos/minuto), hipotensión (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o tensión arterial media menor de 70 mmHg).

- **PARACLÍNICOS.** Acidosis metabólica con Anión Gap elevado (valor mayor de 12), Osmolaridad plasmática elevada (concentración calculada de solutos disueltos en el plasma mayor de 300 mOsmol/L), base exceso mayor -5 y falla renal prerrenal (relación BUN/Creatinina en suero > 20).
- **TOXICOLÓGICOS:** Niveles de etanol en sangre **POSITIVO (Controles)** y niveles de metanol en sangre **POSITIVO** o niveles de metanol **NEGATIVO** si el ácido fórmico es **POSITIVO** o Ácido fórmico **POSITIVO (Casos)**.
- **IMAGENOLÓGICOS:** Tomografía Axial Computarizada Cerebral con presencia de áreas hipodensas en núcleos de la base, atrofia de núcleos de la base, mala diferenciación cortico-subcortical, lesión isquémica de lóbulo occipital o necrosis del nervio óptico **(Casos)** o normales **(Controles)**.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes con acidosis metabólica de causa no

clara, ceguera previa o con alteración en núcleos basales secundarias a enfermedades sistémicas o adquiridas diferentes a intoxicación por metanol y/o etanol, además se excluyeron los factores que no proporcionaban información para el diagnóstico oportuno de los pacientes con intoxicación por metanol y etanol como datos de manejo médico, tiempos de oportunidad de hemodiálisis y condiciones de egreso o muerte de los pacientes, aspectos que salen del alcance de este estudio.

Tabla 1. Variables consideradas en el estudio

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

1. DATOS GENERALES: Edad, Sexo
2. HOSPITAL DE INGRESO: Fundación Cardio Infantil, Fundación Santa Fé de Bogotá, Hospital Santa Clara E.S.E.
3. FORMA DE INGRESO A URGENCIAS: Traído por la policía, remisión de otra Institución (Requiere manejo por especialista o terapia dialítica), traslado primario (Atención prehospitalaria previa), traído por familiares o traído por amigos.
4. CLASE DE BEBIDA CONSUMIDA: Bebidas comerciales (Etanol), metanol en forma de alcohol industrial o alcohol antiséptico y todas las posibles combinaciones.
5. CONDICIONES DURANTE LA INGESTA: El paciente se encontraba bebiendo solo o en compañía de amigos.
6. SÍNTOMAS EN ACOMPAÑANTES: Los acompañantes de los pacientes presentan síntomas similares al caso sospechoso.
7. CLASE DE INTOXICACIÓN: Accidental, Voluntaria (intentos de suicidio), Ocupacional o desconocida (Cuando no hay datos de causa de la ingesta)
8. FORMA DE EXPOSICIÓN: Como se realizó el consumo, ya sea oral o inhalatoria.
9. TIPO DE CONSUMIDOR DE ALCOHOL: Alcoholismo, abusador de alcohol o consumidor habitual
10. SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN PREVIOS/ CONSUMO SUSTANCIAS PSICOACTIVAS.

VARIABLES CLÍNICAS

1. SIGNOS VITALES DE INGRESO: Tensión arterial sistólica, Tensión arterial media (TAM), Tensión arterial diastólica, Frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria y Temperatura.
2. ESTADO DE CONCIENCIA AL INGRESO: Alerta, Somnoliento, inconsciente y escala de coma de Glasgow
3. AGITACIÓN PSICOMOTORA ASOCIADA: Agitado, ansioso
4. APARIENCIA GENERAL AL INGRESO: Presencia de trauma asociado y necesidad de Intubación Orotraqueal
5. SÍNTOMAS GENERALES: Epigastralgia, náuseas y emesis
6. SÍNTOMAS OCULARES: Fotofobia, diplopía, visión borrosa, amaurosis, disminución de agudeza visual objetiva, escotomas centrales.
7. SIGNOS OCULARES: Inyección Conjuntival, Disminución de reflejo pupilar, miosis, midriasis y anisocoria.
8. HALLAZGOS EN FUNDOSCOPIA: Hiperemia, edema o atrofia de disco óptico
9. PRESENCIA DE ARRITMIAS CARDIACAS.
10. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS: Cefalea intensa, vértigo, temblor, pérdida de fuerza, síncope.
11. SIGNOS DE COMPROMISO NEUROLÓGICO: Convulsiones, nistagmus, alteración de coordinación
12. SIGNOS RENALES: oliguria

VARIABLES PARACLÍNICAS.

1. GENERALES: Glucometría, nivel de etanol, electrolitos (Sodio, potasio, cloro), gases arteriales (Base exceso), cálculo de anión GAP, BUN, Creatinina y cálculo de osmolaridad plasmática.
2. TAC DE CRANEO: Normal, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, fractura de huesos de cráneo, hipodensidad de núcleos de la base, mala diferenciación cortico-subcortical, edema cerebral.

Análisis Estadístico.

El tipo de muestreo del estudio fue por conveniencia, en el cual los datos se establecieron de manera prospectiva tanto por variables demográficas, clínicas y paraclínicas en una base de datos de Microsoft Excel®,

dando valores numéricos a las variables nominales (1=No, 2=Si) y las variables cuantitativas se incluyeron con valores numéricos enteros en el caso de edad, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, BUN. En los números decimales se tomó solo dos cifras significativas, como en el caso de valor de tensión arterial media, creatinina, relación BUN/Creatinina, nivel de etanol, sodio, potasio, cloro, anión GAP, base exceso, osmolaridad plasmática y datos de gases arteriales.

Posteriormente se realizó un análisis de tipo descriptivo para las variables independientes de carácter ordinal obteniendo medidas de tendencia central (medias) y sus correspondientes desviaciones estándar. Las variables cualitativas y cuantitativas se analizaron por medio de tablas de frecuencia y a la variable cuantitativa edad con el test de Kolmogorov – Smirnov se conoció la normalidad.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico *SPSS® Version 17.0*, en el que se transcribieron todos los datos cualitativos y cuantitativos de los 66 pacientes, estableciendo como casos los pacientes con intoxicación por metanol (casos, n=22) y controles los pacientes con intoxicación por etanol (controles, n=44); a

los cuales se les aplicó las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas (valores esperados <5 y en las tablas de 2x2, con el OR y su respectivo intervalo de confianza del 95%), con el fin de determinar si las variables presentan diferencias estadísticamente significativas.

Se evaluó la asociación entre las variables cualitativas demográficas (Datos generales, hospital de ingreso, forma de ingreso a urgencias, clase de bebida consumida, condiciones durante la ingesta, síntomas en acompañantes, clase de intoxicación, forma de exposición, tipo de consumidor de alcohol, síntomas de depresión o consumo de sustancias psicoactivas), clínicas (Estado de conciencia, agitación psicomotora, apariencia general al ingreso, síntomas generales, síntomas/signos oculares, presencia de arritmias cardiacas, síntomas/signos neurológicos y signos renales) y paraclínicas (Reporte de TAC de cráneo simple) estas fueron sometidas a análisis a través de tablas de contingencia tanto en el grupo de controles como de casos.

Las variables clínicas (Signos vitales de ingreso) y paraclínicas (Generales como glucometría, niveles de etanol, electrolitos, gases arteriales,

anión GAP, BUN, Creatinina, osmolaridad plasmática) fueron sometidas a análisis de t-Student para los pacientes con diagnóstico de intoxicación por metanol y etanol.

Por otro lado, se estableció la razón de disparidad con la prueba de Levene y de Fisher en ambos grupos (casos y controles), con el fin de identificar la fuerza de asociación de los hallazgos encontrados. Se tomó como valor de significancia 0,05.

Aspectos Éticos: El comité de Investigación de las Instituciones seleccionas aprobaron para el estudio, la extracción de datos de las historias clínicas asegurándose toda la reserva de la información que se obtuvo, creándose una base de datos para la misma; durante este estudio no se realizó ningún tipo de intervención, ya que este protocolo es de obligatorio cumplimiento para los pacientes que ingresan al servicio de urgencias con sospecha de esta patología. No se contó con ningún tipo de financiación ni apoyo por parte de casa farmacéuticas.

RESULTADOS

Género: En el grupo de los casos 38.1% fueron hombres y 31.1% mujeres; mientras en los

controles 61.9% fueron hombres y 68.9% mujeres, con $p = 0.575$, no significativa estadísticamente.

Edad: La edad promedio en los casos fue 32,5 años (DS 19.3) y en los controles 34.1 (16.9), con $p = 0.718$, sin significancia estadística.

Las variables género y edad (Tabla 2) no fueron estadísticamente significativas, lo cual se pudo presentar por los criterios de selección establecidos en la muestra.

n=66 $p < 0.05$. Prueba t- student.			
	METANOL	ETANOL	P
Edad (media)	32.5 DS+/- 19.3	34.1 DS+/- 16.96	0.718
Sexo %			
Masculino	38.1(8)	61.9(13)	0.575
Femenino	31.1(14)	68.9(31)	0.575

Tabla 2. Caracterización socio-demográfica de pacientes con intoxicación con Metanol y Etanol en Servicio de Urgencias

Según la agrupación propuesta los factores predictores diagnósticos en sospecha de intoxicación por metanol, se agrupan en la Tabla 3.

Factores Socio-Demográficos: El Traslado primario (OR=6.3, IC95%: 1.90 - 21.02), la presencia de síntomas similares en acompañantes de pacientes con intoxicación

por metanol (OR=21, IC95%: 4.04 - 108.95) y el consumo de bebida industrial (OR=7.8, IC95%: 2.47 - 25.07) presentaron asociación fuerte y significancia estadística ($p < 0.005$), como factores asociados en pacientes con Intoxicación por metanol en comparación con los pacientes con intoxicación por etanol.

Tabla 3. FACTORES PRESENTES EN PACIENTES CON INTOXICACION POR METANOL Y ETANOL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS					
n=66	META-NOL	ETANOL	p	OR	IC95%
I. Factores Socio demográficos					
a. Traslado primario (%)	50(11)	13.6(6)	0.001	6.3	(1.90,21.02)
b. Síntomas en acompañantes (%)	50(11)	4.5(2)	0.000	21	(4.04,108.95)
c. Consumo de Bebida Industrial(%)	63.6(14)	18.8(8)	0.000	7.8	(2.47,25.07)
II. Factores Clínicos					
a. Signos vitales de ingreso					
Tensión arterial media (media)	89.06 DS 14.5	97.02 DS 12.98		0.028	
Tensión arterial diastólica (media)	72.6 DS 12.56	79.13 DS 11.34		0.038	
b. Síntomas Gastrointestinales					
Epigastralgia (%)	54.5(12)	13.6(6)	0.000	7.60	(2.28, 25.29)
d. Síntomas/Signos Neurológicos					
Cefalea (%)	86.4(19)	27.3(12)	0.000	16.8	(4.22, 67.58)
Disminución de agudeza visual	36.4(8)	2.3(1)	0.000	24.5	(2.82, 214.03)
Convulsiones (%)	45.5(10)	20.5(9)	0.034	3.24	(1.064, 9.87)
Nistagmus (%)	81.8(18)	54.5(24)	0.030	3.75	(1.09, 12.89)
e. Síntomas/Signos oculares (%)					
Midriasis (%)	50(11)	18.2(8)	0.007	4.5	(1.44,13.98)
III. Factores Para clínicos					
Alteración cortico subcortical (TAC)	22.7(5)	2.3(1)	0.044	12.6	(1.37,116.35)

Las variables clase de intoxicación, forma de exposición, tipo de consumidor de alcohol y síntomas de depresión previos o consumo de sustancias psicoactivas no generaron resultados con relevancia estadísticamente significativa ($p > 0,005$).

Factores Clínicos: La tensión arterial diastólica presentó un promedio de 72.6mmHg+/-12.56 en el grupo de intoxicados por metanol y 79.13 mmHg+/-11.34 en el grupo de intoxicados por etanol. La tensión arterial media mostró un promedio de 89.06 mmHg+/-14.5 en los casos y 97.02 mmHg+/-12.98 en los controles; lo cual indica que estas variables hemodinámicas en los pacientes con intoxicación por metanol tienen significancia estadística ($p < 0,005$), por lo cual pueden ser consideradas como criterios clínicos de diagnóstico temprano.

La presencia de epigastralgia (OR=7.9, IC95%: 2.28 - 25.29), cefalea intensa (OR=16.8, IC95%: 4.2 - 67.5), disminución de la agudeza visual (OR=24.5, IC95%: 2.8 - 14.03), convulsiones (OR=3.2, IC95%: 1.06 - 9.87) y nistagmus (OR=3.7, IC95%: 1.09 - 12.89), en nuestro estudio mostraron ser factores predictivos de fuerte asociación en la intoxicación por metanol con respecto a la intoxicación por etanol. Adicionalmente, la

presencia de midriasis, se presentó en el 50% de los casos y en el 18.2% de los controles, pudiéndose considerar útil como factor asociado para el diagnóstico temprano de intoxicación por metanol teniendo en cuenta que es 3,5 veces más fuerte su asociación que en los pacientes con intoxicación por etanol (**OR=4.5, IC95%: 1.44 - 13.98**).

Las variables estado de conciencia al ingreso, agitación psicomotora asociada, apariencia general al ingreso, hallazgos en fundoscopia, presencia de arritmias y signos renales, no generaron resultados estadísticamente significativos ($p > 0.005$).

Factores Paraclínicos: La demostración a través de la TAC de cráneo simple de alteración en la diferenciación cortico-subcortical, mostró significancia estadística (**$p=0,044$**), con una fuerte asociación como factor diagnóstico en la intoxicación por metanol en comparación con la intoxicación por etanol. (**OR=12.6, IC95%: 1.37 - 116.35**).

Otras variables como glucometría (**$p=0.075$**) y sodio (**$p=0.081$**), a pesar de presentar igualdad de varianzas, no son estadísticamente significativas en el estudio (**$p > 0,005$**); por otro lado, la presencia de base exceso baja y el valor de pH a pesar de ser variables estadísticamente

significativas (**$p < 0,001$**) no mostraron igual de varianzas.

DISCUSIÓN

Varios autores como Skrydlewska [2], Lushine et al [3], Barceloux et al [4], Mégarbane et al [7,18], Ells et al [10], Teo et al [12], Önder et al [13], Vedd et al [15] y Spampinato [17]; consideran la combinación de factores clínico-patológicos para realizar el diagnóstico en los casos sospechosos de intoxicación por metanol, estableciendo hallazgos en el estado ácido-básico [27], compromiso hemodinámico y alteraciones oftalmo-neurológicas [4,15,17,23] de relevancia clínica.

En nuestro estudio se demostró como algunos factores pudieran estar asociados como predictores de intoxicación por metanol.

La presencia de síntomas similares a la intoxicación por metanol en acompañantes de los pacientes se considero en el protocolo para la vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda por metanol del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILA) [25], como característica diagnóstica para caso confirmado por clínica y nexos epidemiológico de intoxicación metílica.

Lushine et al [3] y Barceloux et al [4], consideran los signos de shock y compromiso hemodinámico como características clínicas presuntivas de ingesta de metanol y factores de mal pronóstico de la misma. En nuestro estudio, la tensión arterial diastólica ($p=0.038$) y tensión arterial media ($p=0.028$) mostró significancia estadística. Por otro lado, datos clínicos como presentación con epigastralgia, descrita por Barceloux [4] como un síntoma de compromiso gastrointestinal frecuente, mostro en nuestro trabajo significancia estadística ($p<0.001$) y fuerte asociación con el diagnóstico de intoxicación por metanol con respecto a intoxicación por etanol ($OR: 7,60$)

Los hallazgos neurológicos realizados por Barceloux et al [4] como presencia de síntomas visuales y cefalea son considerados síntomas ominosos de intoxicación metilica, en nuestro estudio muestran significancia estadística ($p<0.001$) y fuerte asociación como factores predictivos de intoxicación por metanol. Otros síntomas neurológicos como aparición temprana de convulsiones esta descrita por Barceloux et al [4] y Rubinstein [26], como factor de mal pronóstico secundario al daño neuronal, perpetuación de acidosis metabólica y empeoramiento del pronóstico neurológico; esta variable mostró en nuestro estudio

significancia estadística ($p= 0,034$) pero con una fuerte asociación para ser considera como factor predictor de intoxicación por metanol.

A pesar que algunos autores, como Barceloux et al [4], no encuentran relación en la presencia de nistagmus e ingesta de metanol, nuestro estudio mostró significancia estadística ($p=0.030$) y fuerte asociación como factor predictor de intoxicación por metanol con respecto a intoxicación pro etanol, al igual que la presencia de midriasis ($p=0.007$), lo cual es corroborado por autores como Lushine et al[3] Teo et al [12], quienes lo consideran signo de compromiso cerebral, González [14] como lesión indirecta de la vía visual con alto riesgo de amaurosis y Önder et al [13] como una característica clínica que guía el diagnóstico presuntivo de intoxicación metilica y daño del nervio óptico.

La alteración en la diferenciación cortico-subcorticales es uno de los hallazgos imaginológicos frecuente en pacientes con intoxicación por metanol, Server et al [16] lo explica secundario al daño citotóxico de los metabolitos del metanol y lo relaciona con pobre pronóstico neurológico cuando se asocia con lesiones en núcleos de la base; en nuestro estudio se encontró significancia estadística

($p=0.044$) y fuerte asociación como factor predictivo de intoxicación por metanol.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro trabajo corroboran lo que muchos autores explican como juicios a priori para el diagnóstico de intoxicación por metanol; por lo cual, se recomienda tener en cuenta algunos factores demográficos (Traslado primario, síntomas en acompañantes y consumo de bebida industrial), factores clínicos (Tensión arterial media, tensión arterial diastólica, epigastralgia, cefalea, disminución de agudeza visual, convulsiones, nistagmus, midriasis) y factores paraclínicos (alteración cortico-subcortical) por los médicos de atención de urgencias, toxicólogos y emergenciólogos como posibles factores asociados en el diagnóstico temprano de intoxicación por metanol.

Dentro de los limitantes del estudio, se consideró que por el difícil acceso a la información de datos, registro de pacientes y por el bajo número de casos recolectados, no se pudo establecer con exactitud las variables para utilizarse en una regresión logística, para lo cual se requiere de más casos reportados para

mejorar las bases de datos y realizar trabajos futuros; sin embargo, se podrían considerar variables cuantitativas de alto impacto epidemiológico que indiquen severidad y compromiso multiorgánico, como: Presencia de acidosis metabólica (pH y Base Exceso), Tensión Arterial (Sistólica, diastólica y media), escala de Glasgow y BUN, creatinina.

Se identificaron tres factores que pudieron alterar los resultados de las pruebas: Tamaño de la muestra. Aunque el total de pacientes recogidos fue pequeña (22 casos), es una de las series que más casos ha reportado en la Literatura Médica. Confiabilidad de los datos. En cuanto a las historias sistematizadas los datos se pueden considerar confiables, ya que no hay sesgos de pérdida de datos y digitación de todas las variables a estudiar; sin embargo, las historias en papel, tenían datos incompletos, no coincidían los datos y en ocasiones no se tenían todos los paraclínicos de ingreso, si no de evoluciones posteriores, lo cual puede distorsionar el análisis de resultados. Sesgo Muestral. Secundario a la variabilidad de método de recolección dependiendo de la Institución consultada, falta de reporte acucioso por personal médico en fichas de notificación obligatoria. Sesgo de Selección. Debido a la elección de pacientes

dependiendo de la ubicación de historias clínicas en cada Institución.

La escases de datos clínicos por subregistro, mala organización de datos, difícil acceso a los mismos, falta de notificación ante el Ministerio de protección social de casos de Metanol, pérdida de historias clínicas, no sistematización del sistema de salud en toda la Red de Salud de Bogotá, son obstáculos permanentes para la realización de estudios de investigación. Se sugiere para trabajos futuros implementar en todas las Instituciones de la Red de Urgencias de Bogotá una forma de ingreso y registro de datos clínicos a través de tecnología de sistemas para evitar pérdida, distorsión de datos y no reporte de casos, lo cual estaría encaminado al mejoramiento en calidad de atención para los pacientes, con el fin de recolectar con mayor facilidad la información necesaria para realizar el análisis de regresión, como herramienta de diagnóstico temprano de intoxicación por metanol.

Este es un primer paso para el inicio de otros estudios que busquen la realización de análisis de regresión logística, con el fin de determinar la probabilidad real de intoxicación por metanol, siendo útil en Hospitales donde la realización de paraclínicos no es factible, se

demoran en procesarlos o simplemente no los tienen capitados para su realización, ofreciendo a los Médicos rurales una herramienta de fácil uso en el diagnóstico de una intoxicación que se presenta en ocasiones de forma bizarra y no da espera en el inicio de tratamiento por las secuelas que trae y la alta mortalidad en caso de no ser manejada inmediatamente [4].

Por último, además se puede considerar la realización de un estudio prospectivo analítico que permita establecer una mejor selección de la muestra y la identificación de factores de correlación de las variables asociadas a intoxicación por metanol, con el fin de determinar oportunamente el diagnóstico de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto nacional de salud, subdirección de vigilancia y control en salud pública. Sistema de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA. Reportes de Enfermedades de Notificación Obligatoria. Disponible en URL: Consultado 1 de Octubre de 2009. <http://www.ins.gov.co/vigilanciarutinaria>.
2. Skrzydlewska, E. Toxicological and Metabolic Consequences of Methanol Poisoning. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 11: 277–293, 2003

3. Lushine, K. Harris, C. Holger, J. Methanol ingestion: Prevention of toxic sequelae after massive ingestion. *The Journal of Emergency Medicine*. (2003) 24, 4: 433-436.
4. Barceloux D, Randall B, Krenzelok E, Cooper H, Vale A. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guideline on the Treatment of Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. *Clinical Toxicology* 2002; 40 (4), 415 – 446.
5. Erickson T, Thompson T, Lu J. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin N Am*. 25 (2007) 249-281.
6. Eldridge D, Holstege C. Utilizing the Laboratory in the Poisoned Patient. *Clin Lab Med*. 26 (2006) 13-30.
7. Mégarbane, B. Borron, S. Baud, F. Current Recommendations for Treatment of Severe Toxic Alcohol Poisonings. *Intensive Care Med* (2005) 31:189-195
8. Llinás, V. Intoxicación por Alcohol Metílico. Residente de Toxicología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia-Colombia. Disponible en URL: [http://www.google.co/intoxicación por metanol](http://www.google.co/intoxicación%20por%20metanol).
9. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*. 1986, 1, 309-334.
10. Ells J.T., Salzman M.M., Lewandowski M.F., Murray T.G. Formate-induced alterations in retinal function in methanol-intoxicated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1996; 140: 58 -69.
11. Wiener, S. Chapter 103: Toxic Alcohols. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Eighth Edition. McGraw-Hill. 2006.
12. Teo, S. Lo, K, Tey, B. Mass Methanol Poisoning: A Clinico-Biochemical Analysis of 10 Cases. *Singapore. Med. J*. 1996, 37, 485-487
13. Önder, F. Ilker, S. Kansu, T. Tatar, T. Kural, G. Acute Blindness and Putaminal Necrosis in Methanol Intoxicacion. *Int. Ophthalmol*. 1999, 22, 81-84.
14. González Quevedo, A. Toxicidad por Metanol y su efecto sobre las vías visuales. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de la Habana, Cuba. Google: Intoxicacionpormetanol/Latinoamerica/Lesionocular.
15. Vedd, V. Colistro, R. Nugent, R. Answers to Case of the Month 105. Methanol Overdose. Resident's Corner. *Can Assoc Radiol J* 2005;57(1):49-50.

16. Server, A. Hovda, E. Nakstad, Hj. Jabobsen, D. Conventional and Diffusion-Weighted MRI in the evaluation of Methanol Poisoning. *Acta Radiológica* 44 (2003) 691-695.
17. Spampinato, V. Castillo, M. Rojas, R. Palacios, E. Magnetic Resonance Imaging Findings in Substance Abuse. *Alcohol and Alcoholism and Syndromes Associated With Alcohol Abuse. Top Magn Reson Imaging* 2005;16:223–230.
18. Mégarbane, B. Borron, S. Trout, H. Hantson, P. Jaeger, A. Krencker, E. et al. Treatment of Acute Methanol Poisoning with Fomepizole. *Intensive care medicine* (2001) 27: 1370 – 1378.
19. Salcedo, A. Evento Cerebrovascular y Acidosis Metabólica. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)* 6(1): 76-81, 2008.
20. Brent, J. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216-23.
21. Chu, J. Update in Clinical Toxicology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol 166, 2002.
22. Mycyk, M. DesLauriers, C. Metz, J. Wills, B. Mazor, S. Compliance With Poison Center Fomepizole Recommendations is Suboptimal in Cases of Toxic Alcohol Poisoning. *American Journal of Therapeutics* 13, 485–489 (2006)
23. Mokhlesi, B. Adult Toxicology in Critical Care: Part II: Specific Poisonings. *Chest* 2003; 123; 897 – 922
24. Hovda K, Mundial H, Urdal P, Mc Martin K, Jacobsen G. Extremely slow formate elimination in severe methanol poisoning: A fatal case report. *Clinical Toxicology* (2007) 45, 516–521.
25. Protocolo para la vigilancia epidemiológica de la intoxicación Aguda por metanol. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional. Disponible en URL: <http://www.saludtolima.gov.co/portal/website>
26. Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1492–4.
27. Fontenot AP, Pelak VS. Development of neurologic symptoms in a 26- year-old woman following recovery from methanol intoxication. *Chest* 2002;122:1436–9