

Intoxicación suicida por paracetamol.

Suicidal poisoning with paracetamol.

J. Blanco Pampín¹ y N. Morte Tamayo²

RESUMEN

La intoxicación por paracetamol es un hecho verdaderamente infrecuente, debido sobre todo al elevado rango terapéutico que posee. Los efectos letales de su ingestión a menudo son el resultado de las complicaciones que originan, aunque por efecto directo del fármaco (intoxicación aguda) se producen tanto en suicidios como a causa de sobredosis en búsqueda de analgesia (intoxicación medicamentosa accidental). El presente artículo expone el caso de una mujer joven con antecedentes psiquiátricos, que fallece tras la ingestión de una elevada dosis de esta sustancia.

La ausencia de información previa, la rareza del método elegido y la inespecificidad del cuadro clínico, complicaron inicialmente la resolución del caso. Los hallazgos necrópsicos, así como el conocimiento de sus antecedentes psiquiátricos y la ulterior investigación policial, fueron claves para aclarar el origen y la etiología médicolegal de la intoxicación.

Palabras clave: intoxicación, necrosis hepática, paracetamol, suicidio.

ABSTRACT

Poisoning by paracetamol is really infrequent, mostly because of its high therapeutic range. Lethal effects of its ingestion are frequently the result of side effects, although by direct action of the substance (acute poisoning); and they occur both in suicides and in overdose in search of analgesia (accidental poisoning). This paper presents the case of a young woman with a psychiatric history, who died after ingestion of a high dose of paracetamol.

At first the lack of previous information, the rarity of the method chosen and the unspecific clinical picture, complicated solution of the case.

The autopsy evidence, as well as the knowledge of her psychiatric background and the police enquiries, were the keys to clarify the cause and manner of death.

Key words: poisoning, hepatic failure, paracetamol, suicide.

Fecha de recepción: 12.ABR.02

Fecha de aceptación: 19.JUN.02

Correspondencia: Dr. José Blanco Pampín. Clínica Médico-Forense. Palacio de Justicia. C/ Viena s/n 15701 Santiago de Compostela (A Coruña).

¹ Doctor en Medicina. Médico Forense. Santiago de Compostela (A Coruña).

² Médico Forense. Ourense.

INTRODUCCIÓN:

El paracetamol (acetaminofeno) es el metabolito activo de la acetanilida (actualmente en desuso) perteneciente al grupo de los p-aminofenoles. Posee propiedades analgésicas y antipiréticas y su uso ha ido incrementándose, sustituyendo paulatinamente a la aspirina. Dado que no provoca alteraciones en el pH hemático ni de la coagulación, a dosis terapéuticas la aparición de efectos secundarios es menor.

A pesar de poseer también propiedades antiinflamatorias, su escaso uso como tal se atribuye a su escasa capacidad para inhibir las ciclooxigenasas en presencia de altas concentraciones de peróxidos, además de no inhibir la activación neutrofilica.

Los efectos lesivos de esta sustancia se atribuyen específicamente al metabolito activo, la N-acetilbenzoquinonimida, normalmente neutralizada por el glutatión y eliminada como ácido mercaptúrico. Sin embargo cuando este metabolito excede la síntesis de glutatión por su alta dosis, se acumula fijándose por enlace covalente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva, provocando lesiones hepáticas, fundamentalmente necrosis centrolobulillar.

La aparición de efectos tóxicos en adultos tiene lugar tras la ingestión de 10-15 g (150-250 mg/Kg de peso), mientras que el efecto letal aparece con dosis superiores a 20-25 g. Determinados factores como la edad, la dieta carencial, el estado nutricional deficiente, el alcoholismo o la asociación con ciertos fármacos como los barbitúricos, aumentan la susceptibilidad a esta sustancia.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar un período de latencia de 2-3 días, durante el cual solo hay náuseas y vómitos en las primeras horas. A las 12-14 horas de la ingestión empiezan a ser anormales las pruebas de función hepática, aumentando espectacularmente las aminotransferasas (aspartato y alanina) y la deshidrogenasa láctica, prolongándose además el tiempo de protrombina. La gravedad del cuadro y su pronóstico ha de valorarse midiendo los niveles plasmáticos de paracetamol puro, en relación con el tiempo transcurrido desde la ingestión, conforme al nomograma de Rumack et al [1].

Las primeras manifestaciones de hepatotoxicidad son raras antes de las 12 horas y suelen consistir en vómitos, dolor en el hipocondrio derecho y presencia de inflamación hepática. La ictericia se manifiesta al tercer o cuarto día y si la necrosis hepatocelular es masiva, esta se hace aparente al cuarto o quinto día aunque antes suele haber un cuadro de confusión, hipoglucemia, hiperventilación y diátesis hemorrágica secundaria a los trastornos de la coagulación.

En ocasiones hay dolor en las fosas lumbares por necrosis tubular renal inmediata. Cuando se desarrolla insuficiencia renal, los valores de creatinina se elevan más rápidamente que los de urea. En ciertas series publicadas, la nefrotoxicidad por paracetamol alcanza el 8,9%, sin que se hayan podido identificar factores predictivos de esta complicación [2].

En los casos mortales además, pueden desarrollarse infecciones respiratorias por gérmenes gramnegativos, edema cerebral y coagulación intravascular diseminada.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Mujer de 38 años, casada, diagnosticada de trastorno de personalidad e ingresada en la Unidad de Agudos de un hospital psiquiátrico. Durante un permiso hospitalario para reunirse con su familia, desaparece durante unas horas, siendo encontrada en estado de semiinconsciencia en una habitación de su domicilio. Trasladada de urgencia al hospital de referencia, se realizó lavado gástrico y medidas de soporte. Los parámetros analíticos más destacables a su ingreso, eran una elevación de enzimas de citolisis hepática (GPT de 1686 unidades), descenso de los niveles de protrombina (27%) y trombopenia (48000 plaquetas).

Aunque en el momento del ingreso la paciente estaba semiinconsciente, al día siguiente entra en coma y es conectada a ventilación mecánica. Por el tubo endotraqueal se aspiró líquido sanguinolento, siendo la saturación de oxígeno del 94%. Es ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde experimenta un empeoramiento de su estado clínico caracterizado por la existencia de un cuadro de distrés respiratorio con abundantes roncus pulmonares bilaterales, datos de mala perfusión periférica, ictericia de piel y mucosas, hepatomegalia de 3 traveses de dedo bajo la arcada costal, ausencia de peristaltismo abdominal, necrosis tubular aguda con insuficiencia renal y shock séptico.

Las pruebas complementarias efectuadas mostraban, entre otros, los siguientes valores: glucosa: 125, urea: 29, Na: 146, K: 3,6, Ca: 8, proteínas totales: 6, albúmina: 3,6, GOT: 2774, GPT: 4762, GGT: 51, fosfatasa alcalina: 261, bilirrubina total: 9,2 (directa: 3,9), tiempo de protrombina: 30%, tiempo de tromboplastina: 37,1, fibrinógeno: 154, leucocitos: 10250, (87% neutrófilos y 31% cayados), hemoglobina: 11,3, hematocrito 32,9 y plaquetas: 42000. El ECG mostraba taquicardia sinusal y la radiología de tórax, enfermedad parenquimatosa alveolar difusa bilateral. El Eco-Doppler puso de relieve una hepatomegalia de ecoestructura homogénea, engrosamiento de la pared vesicular, eje esplenoportal permeable con flujo portal hepatópato a 20 cm/s, dilatación de la vena cava inferior y suprahepáticas, con flujo en "W" invertida en estas últimas, sugestiva de sobrecarga de cavidades derechas así como ascitis en el fondo de saco de Douglas. La situación evolucionó a un fracaso multiorgánico, falleciendo 18 días después de haber ingresado.

Se practicó una autopsia medicolegal completa a las 15 horas de su fallecimiento. Externamente mostraba una intensa ictericia, con afectación de la piel y todas las mucosas, púrpura petequeal de predominio torácico superior y equimosis de diversos tamaños (Fig. 1).



▲ Fig. 1.- Púrpura petequeal.

Los hallazgos internos macroscópicos consistían en hemorragias esplénicas (Fig. 2), amplias sufusiones hemorrágicas de la mucosa gástrica y primeros tramos del intestino delgado con abundante sangre en su interior (Fig. 3), ascitis con grumos de fibrina y derrame pericárdico de aspecto sanguinolento. Los hallazgos microscópicos más relevantes fueron: necrosis tubular aguda con presencia de



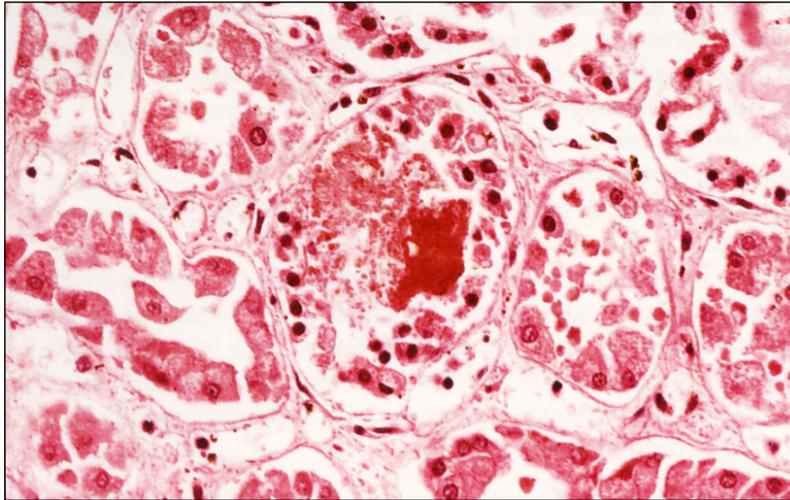
▲ Fig. 2.- Superficie de sección del bazo mostrando amplias áreas de hemorragia (flechas).



▲ Fig. 3.- Aspecto hemorrágico del intestino delgado.

numerosos cilindros proteicos y pigmento biliar, sugestivos de nefropatía colémica, afectando en mayor medida a los túbulos proximales (Fig. 4), hemorragia alveolar difusa con acúmulos de fibrina e hiperplasia alveolar característica de un Daño Alveolar Difuso y Distrés Respiratorio del adulto en fase inicial (Fig. 5), así como necrosis hepática submasiva compatible con una hepatitis tóxica fulminante (Fig. 6). El resto de los órganos y sistemas estudiados presentaban características normales.

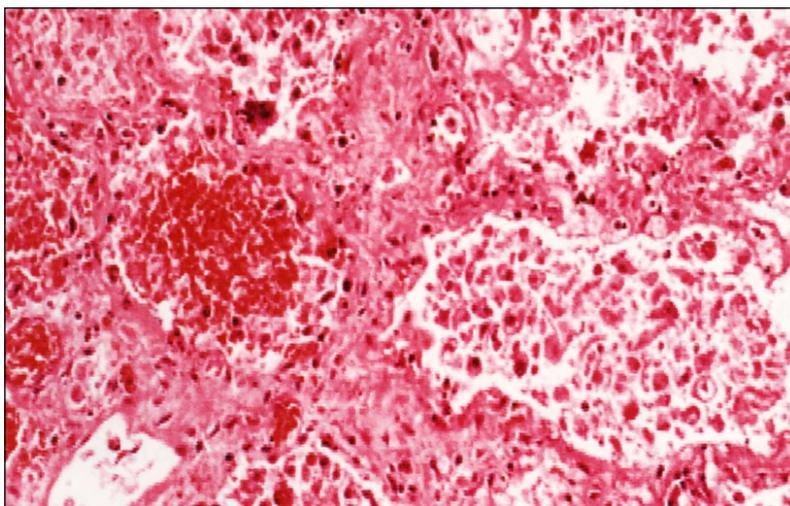
Las investigaciones policiales condujeron a la localización del establecimiento farmacéutico donde la paciente había adquirido una cantidad importante de Termalgin® (paracetamol), habiendo ingerido supuestamente unos 30 g.



▲ Fig. 4.- Nefropatía colémica. Presencia de cilindros hialinos y pigmento biliar en los túbulos contorneados proximales (Hematoxilina-eosina, 20 x).

DISCUSIÓN:

En ciertos países como Irlanda [3] o Inglaterra [4], las intoxicaciones por paracetamol suponen la causa más común de sobredosis en los servicios de admisión hospitalaria, mientras que en otros como Grecia, la ingesta de paracetamol asociada a aspirina ha sido observada en un 43,5% de los casos de intoxicaciones [5]. No obstante en nuestro caso, basándonos exclusivamente en la evidencia estadística y considerando la dificultad adicional que suponía la inconsciencia de la víctima, resultaba difícil filiar el cuadro.

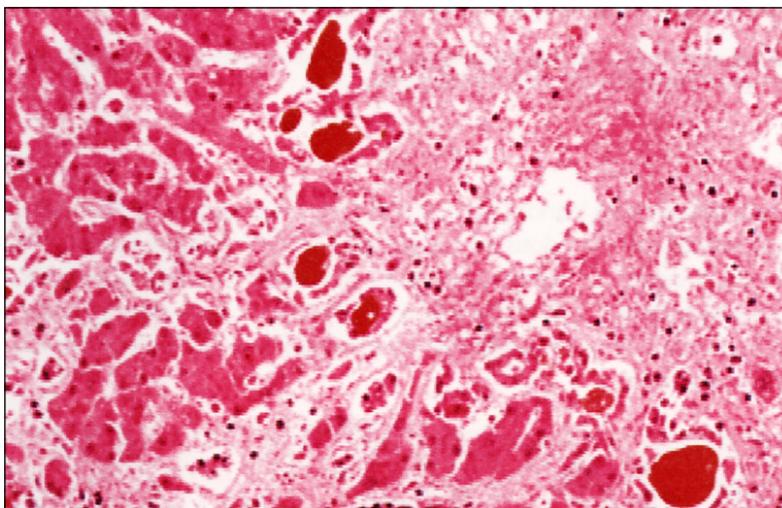


▲ Fig. 5.- Daño alveolar difuso. Hiperplasia de tabiques, hemorragia aveolar y acúmulos de fibrina (Hematoxilina-eosina, 20 x).

En contra de lo que sostiene Gisbert Calabuig [6], hemos observado como la pérdida de conocimiento fue casi inmediata y probablemente tuviera su origen en el desarrollo de un coma por acidosis metabólica precoz, hecho que suele ocurrir efectivamente después de una intoxicación con esta sustancia, independientemente del fallo hepático o sus complicaciones [7].

Desde nuestro punto de vista, la elevada dosis ingerida provocó una afectación y destrucción masiva aguda del parénquima hepático que fue imposible revertir, al contrario que en otros casos en los que la evolución más insidiosa del cuadro permite la administración de tratamiento y el remonte terapéutico.

El trastorno hemorrágico apareció pues, por la activación anómala en un momento inicial de mecanismos procoagulantes que determinó la aparición de infinidad de trombos de fibrina en la microcirculación, provocando el consumo de estos factores. Este hecho, asociado a la deplección de la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X, terminó por convertirse en un trastorno de la coagulación dando lugar a los hallazgos característicos de la diátesis hemorrágica, como son la púrpura petequiral y la gastroenteropatía hemorrágica.



▲ **Fig. 6.-** Hepatitis tóxica fulminante. Necrosis hepática submasiva (Hematoxilina-eosina, 20 x).

Un dato atípico lo constituyó el hecho de que el trastorno mental que padecía la víctima (trastorno de la personalidad), presuponía un riesgo de suicidio inferior frente a otras patologías como los trastornos de ansiedad, la depresión o la psicosis propiamente dicha [5]. Tampoco hemos podido identificar edema cerebral con signos de herniación como otra de las posibles complicaciones en este tipo de intoxicación [8].

Por el contrario, la elección de esta sustancia como primer método suicida estuvo en consonancia con los hallazgos de Townsend [4], quien encontró que un 54,4% de casos, la víctima había elegido exitosamente el paracetamol para suicidarse y en otro 45,7% lo había elegido tras intentos fallidos con otros métodos.

Resultó asimismo característico, el hallazgo de una mayor afectación de los túbulos contorneados proximales, lo cual marca una diferencia específica entre el cuadro lesivo tóxico y la afectación puramente isquémica (con afectación de los túbulos contorneados distales).

Si bien los hallazgos descritos, pudieron orientar hacia la existencia de una intoxicación e incluso la naturaleza de la misma, sin embargo, en la reconstrucción del caso tuvo una importancia decisiva la información de la farmacéutica que dispuso el medicamento, dado que en el hospital a donde fue derivada no se realizó un screening para esta sustancia, tal y como resulta aconsejable, especialmente su determinación en orina [9].

Además del grado de intencionalidad suicida a la hora de elegir el método, la disponibilidad de la sustancia tóxica parece ser un factor determinante en su utilización [3]. Aunque las restricciones sobre la venta y distribución de este producto han demostrado una dudosa eficacia, no obstante en ciertos países y tras haber observado un incremento sustancial de los casos de sobredosis, se ha establecido una legislación restrictiva al respecto, permitiendo únicamente la venta de 12 comprimidos (aproximadamente 7,2 g) en cada ocasión en establecimientos no farmacéuticos [2].

Los diferentes estudios sobre las ventajas de la limitación en la venta de esta sustancia, han coincidido en señalar un notable descenso en la morbilidad y mortalidad por ese fármaco [10]. Sin embargo, en nuestra opinión, el suicidio probablemente posee una dimensión más amplia y la mera restricción de su venta derivaría en la sustitución de este método por otros igualmente eficaces. Resulta obvio, que el conocimiento acerca de los posibles métodos para cometer suicidio es difícilmente contenible, baste citar el ejemplo de una joven que obtuvo dicha información a través de Internet [11].

Si tenemos en cuenta que las intoxicaciones suicidas son más frecuentes en mujeres que en varones [4], en personas mayores que en jóvenes, o en individuos con alguna patología mental [12], bajo nuestro punto de vista, esta información podría ser mucho más relevante en la formulación de estrategias de prevención del suicidio. □

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG y Amara IA. Acetaminophen overdose. Arch Intern Med, 1981; 141: 380-385.
- 2.- Boutis K y Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. J Toxicol Clin Toxicol, 2001; 39: 441-445.
- 3.- Laffoy M, Scallan E y Byrne G. Paracetamol availability and overdose in Ireland. Ir Med J, 2001; 94: 212-214.
- 4.- Townsend E, Hawton K, Harris L, Bale E y Bond A. Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2001; 36: 228-234.
- 5.- Tountas C, Sotiropoulos A, Skliros SA, Kotsini V, Peppas TA, Tamvakos E y Pappas S. Voluntary self-poisoning as a cause of admission to a tertiary hospital internal medicine clinic in Piraeus, Greece within a year. BMC Psychiatric, 2001; 1: 4-10.
- 6.- Gisbert Calabuig JA. Intoxicaciones por medicamentos: analgésicos y antitérmicos. En: Medicina Legal y Toxicología. 5ª ed. 1998, Editorial Saber. Valencia, p. 796.
- 7.- Roth B, Woo O y Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion. Ann Emerg Med, 1999; 33: 452-456.
- 8.- Nysberg SL y Pfeifer EA. Cerebral edema with herniation during acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. Liver Transpl, 2000; 6: 495-496.
- 9.- Perrone J, Hollander JE, Shaw L y De Ross F). Predictive properties of a qualitative urine acetaminophen screen in patients with self-poisoning. J Toxicol Clin Toxicol, 1999; 37: 769-772.
- 10.- Gunnell D, Murray V y Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. Suicide Life Threat Behav, 2000; 30: 313-326.
- 11.- Nordt SP, Kelly K, Williams Sr y Clark RE. Attempted suicide in a 24-year-old male who obtained information on methods to commit suicide from the worldwide web. J Emerg Med, 1998; 16: 119-120.
- 12.- Aghanwa HA. Attempted suicide by drug overdose and by poison-ingestion methods seen at the main general hospital in the Fiji islands: a comparative study. Gen Hosp Psychiatry, 2001; 23: 266-271.