

# Pancreatitis aguda necrotizante en una intoxicación fatal por metadona.

*Acute necrotizing pancreatitis in a fatal poisoning with methadone.*

---

---

A. Sibón<sup>1</sup>, S. Ballesteros<sup>2</sup> y M.C. Martínez<sup>3</sup>

---

---

## RESUMEN

La pancreatitis necrotizante es una causa infrecuente de muerte súbita. La metadona, un fármaco empleado en el tratamiento sustitutivo de adictos a opiáceos, ha sido responsable de muertes tras su ingestión accidental por niños cuando estaba a su alcance, en intentos autolíticos o después de un período de abstinencia en pacientes con tolerancia. La muerte se debe a depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria. Reportamos un caso de muerte súbita con pancreatitis aguda necrotizante y hemorrágica, hemorragia suprarrenal y edema pulmonar en el contexto de una sobredosis por metadona en un paciente en programa de mantenimiento. Se descartaron otras causas frecuentes de pancreatitis como el alcoholismo crónico o la patología de tracto biliar. Discutimos la constelación de hallazgos para sugerir un posible mecanismo fisiopatológico.

**Palabras clave:** metadona, intoxicación, muerte, pancreatitis grave.

## ABSTRACT

Necrotic pancreatitis is a rare cause of sudden death. Methadone, a drug used as a substitution treatment in heroin addicts, has been responsible for deaths after accidental ingestion by children of carelessly stored methadone, in suicide attempts or after a period of abstinence in tolerant patients. Death results from central nervous system and respiratory depression. We report a case of a sudden death with acute hemorrhagic and necrotizing pancreatitis, suprarenal haemorrhagia and pulmonary edema in the context of an overdose of methadone in a patient in an opioid maintenance program. Other frequent causes of pancreatitis such as chronic alcoholism and biliary tract disease were ruled out. We discuss the constellation of findings with regard to possible pathophysiological mechanisms.

**Key words:** methadone, intoxication, death, severe pancreatitis.

---

Fecha de recepción: 13.FEB.04

Fecha de aceptación: 18.JUN.04

**Correspondencia:** Dr. Agustín Sibón Olano. Juzgados de Primera Instancia e Instrucción 1, 2 y 3 de San Fernando (Cádiz). Plaza de San José s/n. 11100 San Fernando (Cádiz). Email: agustin.sibon.ius@juntadeandalucia.es

<sup>1</sup> Médico Forense. Instituto de Medicina Legal de Cádiz.

<sup>2</sup> Facultativo. Servicio de Información Toxicológica. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Madrid.

<sup>3</sup> Facultativo. Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla.

## **INTRODUCCIÓN:**

La pancreatitis grave es una causa infrecuente de muerte súbita. Los factores etiológicos incluyen el alcoholismo crónico y la patología biliar incluyendo los cálculos. Únicamente el 2-5% de las pancreatitis se relacionan con fármacos y pueden estar mediadas por una reacción de hipersensibilidad o por la generación de un metabolito tóxico. Los mecanismos implicados no suelen estar claros aunque se han propuesto algunos como ciertos efectos farmacodinámicos de los fármacos como la estimulación colinérgica de las células acinares [1].

La metadona es un opioide sintético difenilpropilamina con acción farmacológica similar a la de la morfina. Se administra en comprimidos o en solución para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La dosis de inicio es de 10 mg/día aunque los adictos pueden llegar a tomar hasta 180 mg/día. En la literatura están descritos casos de muertes en los cuales la metadona es la causa o un hallazgo circunstancial [2,3,4,5]. Los casos letales registrados en el Servicio de Información Toxicológica son debidos a ingestiones accidentales en niños por metadona dejada a su alcance. Otras muertes se deben a sobredosis en suicidios o de forma accidental cuando se toma la dosis habitual después de un periodo de abstinencia. La muerte se debe a depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria con edema pulmonar no cardiogénico o a arritmias cardíacas o colapso cardiovascular. El fallecimiento puede ser tardío porque la metadona se absorbe lentamente y los efectos respiratorios pueden durar hasta 48 horas.

Reportamos el caso de una muerte súbita debida a una pancreatitis aguda necrotizante en el contexto de una sobredosis por metadona en un varón de 24 años que estaba en un programa de mantenimiento a opiáceos.

## **DESCRIPCIÓN DEL CASO:**

### **CIRCUNSTANCIAS.**

Varón de 24 años, adicto a la heroína en los 4 años previos, que es encontrado muerto en posición supina en su celda. Estaba recluido durante el fin de semana en una cárcel local después de haber manifestado un comportamiento agresivo en la Unidad de Salud Mental. Había comenzado un programa de metadona 3 años antes de la muerte y recibía una dosis de 60 mg que se incrementó a 90 mg diarios. La última administración consistió en 3 comprimidos de 90 mg de metadona para el fin de semana. Entre los antecedentes destaca una historia psiquiátrica de ansiedad, anhedonia e ideas suicidas, en tratamiento con cloracepato y sertralina. Dos días antes de la muerte había sido visto en la Unidad de Salud Mental y presentaba ideas autolíticas por lo que se incrementó la dosis de sertralina a 50mg/12 hoas y se añadió risperidona 12mg/12 h. Pocas horas antes había tomado alprazolam y metadona y estuvo en una fiesta donde se consumieron grandes cantidades de alcohol según el testimonio de un amigo. No tenía síndrome de inmunodeficiencia adquirida y no recibía tratamiento para la tuberculosis. No se encontraron ninguno de los comprimidos dispensados para el fin de semana cerca del cadáver. Se realizó una autopsia completa incluyendo análisis toxicológicos, para determinar la causa de la muerte.

### **HALLAZGOS DE LA AUTOPSIA.**

La autopsia completa se realizó a las 20 horas de la muerte. El examen externo reveló que la víctima era un varón blanco de constitución normal. Tenía edema palpebral bilateral, congestión nasal y restos de vómito sanguinolento en la nariz y pantalones, también presente en las paredes y suelo de la celda. El examen externo también mostró la presencia de ampollas y úlceras en ambos pies, secundarios a la fricción y un rash compatible con una intoxicación por opiáceos. No se halla-

ron signos de marcas de agujas ni recientes ni antiguas, ni tampoco signos de trauma mecánico estudiado mediante radiografías de cráneo, tórax y abdomen.

En el examen interno se apreció la existencia de espuma hemorrágica en tráquea y bronquios principales. Los pulmones presentaban grados variables de edema, hemorragia y estasis profundo. Había congestión de laringe y glándula tiroidea y congestión y edema de cerebro e hígado así como efusión subepicárdica en el ventrículo izquierdo.

Las lesiones en el páncreas eran consistentes con una pancreatitis aguda grave: necrosis parenquimatosa y necrosis importante hemorrágica y coagulativa en amplias zonas (Fig. 1a,b). No se vieron anomalías estructurales en duodeno ni el conducto biliar ni pancreático y no se hallaron cálculos en tracto biliar, ducto común o vesícula biliar. Otros hallazgos destacables fueron la hemorragia en estómago, glándula suprarrenal izquierda y ambos riñones.



**Fig. 1 a.-** Fotografía de la transcauidad de los epiplones. Se aprecia la cara anterior del páncreas con grandes zonas de hemorragia bajo la fascia.

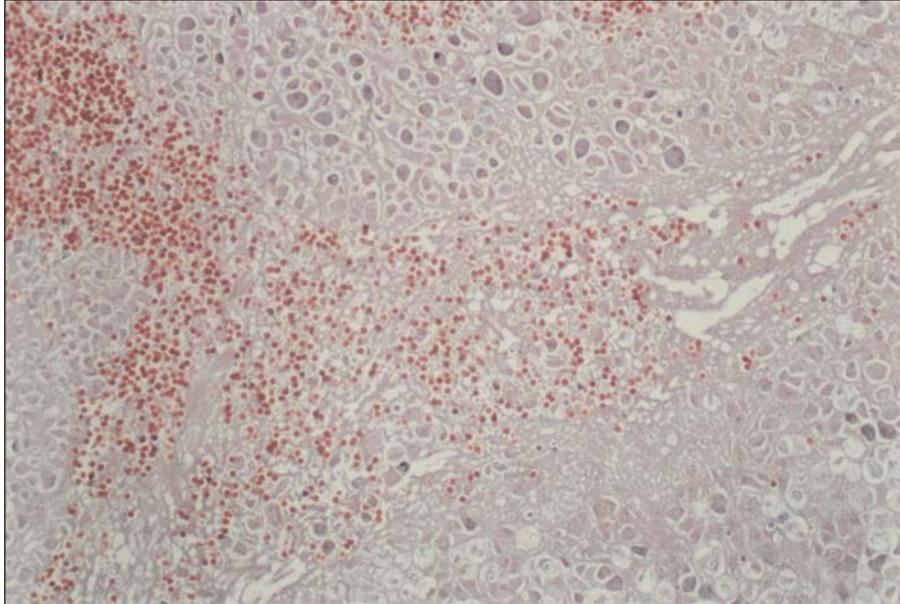


**Fig. 1 b.-** Después de disecar la fascia, se observan zonas de necrosis y hemorragia en el parénquima pancreático.

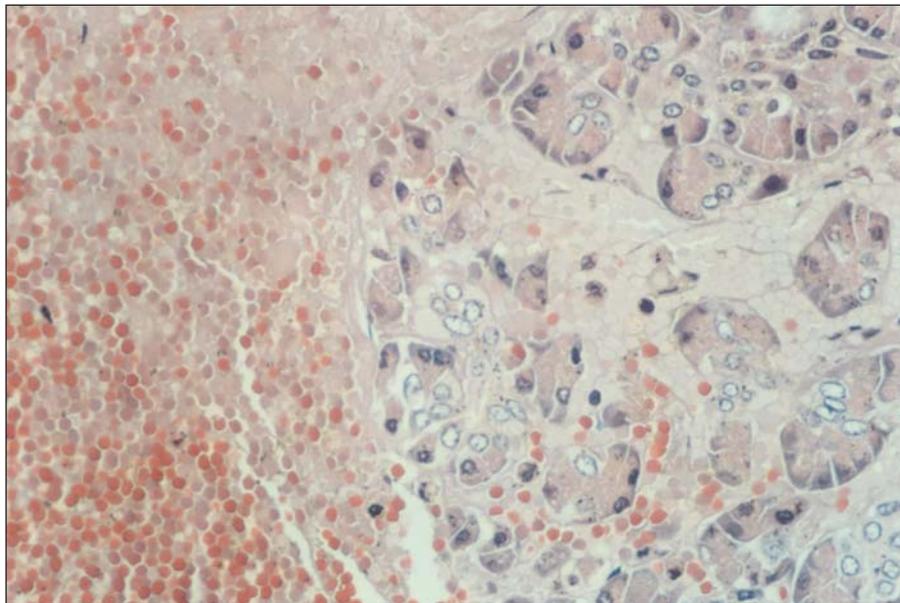
### **EXAMEN HISTOLÓGICO.**

Los hallazgos microscópicos confirmaron el examen macroscópico. Se observó congestión generalizada en cerebro, glándula tiroidea e hígado. Los pulmones presentaron varios grados de edema y congestión con líquido en alvéolos e infiltrados de hematíes y macrófagos. Los vasos subepicárdicos presentaron congestión y dilatación. En los riñones se apreció necrosis tubular con destrucción de

las células epiteliales, extravasación hemática en intersticio, congestión y hemorragia vascular. El páncreas se encontró autolítico con áreas masivas de hemorragia y necrosis (Fig. 2 y 3). Se describió extravasación hemática también en glándulas suprarrenales.



**Fig. 2.-** Necrosis del tejido pancreático, que afecta a los tejidos acinar y ductal, y se asocia a hemorragia intraparenquimatosa (20X HE).



**Fig. 3.-** A mayor aumento, se observa la necrosis de las células acinares y la profusa hemorragia acompañante (40X HE).

### **HALLAZGOS TOXICOLÓGICOS.**

Los análisis toxicológicos se realizaron con un cromatógrafo de gases equipado con un detector nitrógeno-fósforo, una cromatografía líquida de alta resolución con detector UV y una cromatografía de gases acoplada a una espectroscopía de masas. La concentración de metadona en la sangre procedente de subclavia fue de 0,70 mg/L, 0,15 mg/L en bilis y 2,06 mg/L en contenido gástrico. Se detectó un metabolito de la metadona, 2-etiliden-3,3-dimetil-difenil-pirrolidina, en orina a niveles de 4,28 mg/L. Se encontró nordiazepam y oxazepam en sangre a concentraciones de 1,50 mg/l y 0,14 mg/L, respectivamente y oxazepam en orina a 35,6 mg/L. No se encontraron en sangre otras sustancias como etanol o sertralina.

Se concluyó que la causa de la muerte era una intoxicación por metadona más una pancreatitis aguda hemorrágica necrotizante. La forma de la muerte se asumió como una sobredosis intencional.

### **DISCUSIÓN:**

Presentamos el caso de un joven en un programa de mantenimiento con metadona en los tres años previos, que es encontrado muerto en una celda. Los acontecimientos que le llevaron a la muerte incluían los antecedentes de ideas suicidas en tratamiento con ansiolíticos y antidepresivos. En la autopsia se encontró inesperadamente una hemorragia generalizada especialmente en páncreas y tracto gastrointestinal probablemente secundaria a la pancreatitis. La muerte fue súbita sin que en el registro de la policía local apareciera que hubieran quejas de dolor, probablemente por los efectos analgésicos de la metadona. La pancreatitis aguda hemorrágica es una causa infrecuente de muerte súbita y responsable de menos del 0.5% de las muertes naturales [6].

Otros hallazgos significativos en nuestro caso fueron el edema agudo pulmonar con espuma en tráquea, boca y fosas nasales que podría ser secundario a la metadona y un factor significativo contribuyente de la muerte [2,3,4]. Es frecuente que los pacientes con pancreatitis hemorrágica vomiten y esto podría dar lugar a lesiones gastro-esofágicas con sangrado. La necrosis tubular aguda podría considerarse secundaria al shock tras la pancreatitis hemorrágica [1].

Se descartaron etiologías frecuentes de pancreatitis como la patología del tracto biliar. De acuerdo con el testimonio de un amigo de la víctima, hubo una fiesta días antes del fallecimiento en la que se consumieron grandes cantidades de alcohol pero en la autopsia no se detectó etanol en sangre. Además, la mayoría de los alcohólicos desarrollan su primer ataque de pancreatitis después de muchos años de consumo de alcohol.

Solo un 2-5% de las pancreatitis están causadas por fármacos. La pancreatitis en un adicto a drogas por vía parenteral puede deberse a la zidovudina o a otros retrovirales pero la víctima no tenía el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Estaba en tratamiento con sertralina pero ni la sertralina ni sus metabolitos fueron hallados en el análisis toxicológico aunque no podemos descartar que estas sustancias jugaran un papel puesto que los inhibidores de la recaptación de serotonina, en raras ocasiones, pueden desencadenar una pancreatitis [7].

Aparentemente el fallecido había tomado tres veces su dosis de metadona así como algunos comprimidos de clorazepato y en efecto, las benzodiazepinas están entre los compuestos más comúnmente encontrados en casos positivos a metadona [2,4,9]. El oxazepam y el nordiazepam se encontraron a niveles terapéuticos altos de acuerdo con la bibliografía [8]. Los niveles en sangre de metadona eran de 0,7 mg/L, suficientes para causar una intoxicación grave o letal en individuos tolerantes. Se ha descrito una buena correlación entre las dosis y los niveles plasmáticos teniendo en cuenta que la víctima estaba en un programa de mantenimiento [9,10,11,12]. Comparando sangre cardíaca y sangre periférica, no se encontraron grandes diferencias en los niveles de metadona y no se pudo comprobar una tendencia clara en la redistribución postmortem [10,13].

La metadona es un agonista mu puro e inhibe la secreción pancreática por un mecanismo central [14]. Por otra parte, algunos opioides aumentan la presión del esfínter de Oddi. La morfina incrementa la frecuencia de contracción y a dosis grandes acumuladas también aumenta la presión basal del esfínter. Además, se ha descrito una pancreatitis aguda en pacientes con una historia previa de colecistectomía en las 1 a 3 horas siguientes de ingerir codeína e incluso tuvieron recurrencias de la pancreatitis tras la readministración de la codeína, un fármaco que causa espasmo del esfínter de Oddi [15]. La disfunción del esfínter permitiría el reflujo desde el duodeno hacia el páncreas y produciría una pancreatitis aguda "obstruiva". Como agonista opiáceo puro, la metadona podría haber actuado por este mecanismo.

Como conclusión, el fallecimiento de adictos a opiáceos suponen un reto diagnóstico. Se les suele encontrar inconscientes y la sospecha de sobredosis se confirma después del análisis toxicológico. Además, la muerte súbita e inesperada en un individuo bajo arresto es importante desde el punto de vista médico-legal [16]. Este artículo describe el caso de un joven drogadicto que es hallado muerto en la celda. Los análisis de autopsia y toxicológicos revelaron que el fallecido había tenido una sobredosis por metadona y una pancreatitis grave como hallazgo inesperado. La metadona podría haber causado o contribuido en la muerte y también en la pancreatitis. Tras una investigación exhaustiva y la revisión de todos los hallazgos, se excluyeron otras causas de pancreatitis. En un gran número de pancreatitis, la etiología permanece sin explicar y nuestra víctima podría pertenecer a esa categoría, si bien también puede atribuirse a un efecto adverso de la metadona con una relación cronológica y una fisiopatología plausible. Una recomendación sería evitar la metadona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos cuando hubiera antecedentes de pancreatitis, pudiendo ser una alternativa la buprenorfina [17]. □

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Toskes PP, Greenberger NJ. Approach to the patient with pancreatic disease. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (ed). Harrison's 15th edition Principles of Internal Medicine. 2001, New York, pp 1788-1792.
- 2.- Barrett DH, Luk AJ, Parrish RG, Jones TS (1996) An investigation of medical examiner cases in which methadone was detected, Harris County, Texas, 1987-1992. *J Forensic Sci* 41: 442-448.
- 3.- Green H, James RA, Gilbert JD, Harpas P, Byard RW (2000) Methadone maintenance programs--a two-edged sword?. *Am J Forensic Med Pathol* 21: 359-361.
- 4.- Perret G, Déglon JJ, Kreek MJ, Ho A, La Harpe R (2000) Lethal methadone intoxications in Geneva, Switzerland, from 1994 to 1998. *Addiction* 95: 1647-1653.
- 5.- Schwab J, Caggiano AO (2001) Pediatric methadone poisoning revisited. *Clin Pediatr* 40: 119-120.
- 6.- Di Maio VJM, Di Maio DJM (1991) Natural death as viewed by the medical examiner: a review of 1000 consecutive autopsies of individuals dying of natural disease. *J Forensic Sci* 36: 17-24.
- 7.- Kvande KT, Madsen S (2001) Selective serotonin uptake inhibitors and pancreatitis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121: 177-178.
- 8.- Winek CL, Wahba WW, Winek Jr CL, Balzer TW (2001) Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic Sci Int* 122: 107-123.
- 9.- Worm K, Steentoft A, Kringsholm B (1993) Methadone and drug addicts. *In J Leg Med* 106: 119-123.
- 10.- Milroy CM, Forrest ARW (2000) Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol* 53: 277-281.
- 11.- Wolff KI, Hay A (1994) Plasma methadone monitoring with methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Dependence* 36:69-71.
- 12.- Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Cordner SM (1992) Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 13: 346-350.
- 13.- Levine B, Wu SC, Dixon A, Smialek JE (1995) Site dependence of postmortem blood methadone concentrations. *Am J Forensic Med Pathol* 16: 97-100.
- 14.- Chariot J, Appia F, Vaille C, Roze C (1986) Etorphine inhibition of pancreatic exocrine secretion in rats: comparison with methadone. *Eur J Pharmacol* 121: 73-81.
- 15.- Hastier P, Buckley MJM, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JE, Caroli-Bosc FX, Delmont JP (2000) A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 95: 3295-3298.
- 16.- Luke JL, Reay DT (1992) The perils of investigating and certifying deaths in police custody. *Am J Forensic Med Pathol* 13: 98-100.
- 17.- Isenhower HL, Mueller BA (1998) Selection of narcotic analgesics for pain associated with pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm* 55: 480-486.