

INTOXICACION AGUDA POR FOSFORO BLANCO

ESTUDIO EXPERIMENTAL Y CLINICO (INFORME PRELIMINAR)

M. ARGUELLO, G. LASTRA

INTRODUCCION

El intento de suicidio o el suicidio es un hecho de ocurrencia universal, con características locales influidas por factores psicológicos y ambientales. En Colombia el índice alarmante de intoxicación con fósforo blanco, como medio de suicidio está relacionada con el bajo precio, el libre acceso, la publicidad, que hace, que sea el tóxico de elección, bajo la forma de "Totes" o "Martinicas".

Esta forma de suicidio es mucho más frecuente en gente joven de bajo nivel socio-económico y cultural, razones por las cuales los pacientes intoxicados con fósforo blanco habitualmente son traídos al Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Esto permitió realizar estudios estadísticos y prospectivos tera-

péuticos (1-3) con resultados demostrativos de la carencia de medios efectivos de tratamiento.

Este es un informe preliminar de la tercera parte de un trabajo iniciado en el año de 1969, en el cual se abordó el problema de la intoxicación aguda por fósforo blanco con criterio científico y en forma multidisciplinaria.

En la primera parte, se estudió el cuadro clínico, los análisis de laboratorio, los hallazgos histológicos por microscopía de luz y electrónica y su correlación fisio-patológica en animales de experimentación y en humanos.

En la segunda parte se diseñaron experiencias en animales, para demostrar la posibilidad de que el fósforo obre como iniciador de reacciones de lipoperoxidación, actuando como potente tóxico protoplásmico al provocar la aparición de radicales libres que desborden la capacidad de los antioxidantes biológicos, produciendo un desarreglo total de las membranas lipoprotéicas con la consiguiente parálisis de la maquinaria metabólica celular (4). Establecer el posible mecanismo de lipoperoxidación inducida por el fósforo blanco y evaluar la posibilidad de aplicación terapéutica de un antioxidante biológico como es el acetato de D. L. alfa tocoferol (Vitamina E.) que impida la propagación de los radicales libres evitando su efecto deletéreo.

Trabajo realizado en las Secciones de Gastroenterología y Bioquímica, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Dr. Milton Argüello J.: Profesor Asociado de Medicina Interna, Jefe de la Sección de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina U. N.: Dr. Guido Lastra L.: Profesor Asociado de Bioquímica, Jefe de la Sección de Bioquímica Facultad de Medicina U. N.

Solicitud de separatas al Dr. Argüello.

Este informe preliminar trata, sobre la aplicación clínica de las experiencias anteriores consistente en el tratamiento a base de acetato de D. L. alfa tocoferol en 32 pacientes intoxicados con fósforo blanco, cuyos excelentes resultados creemos resuelven en gran parte el problema de la intoxicación aguda por fósforo blanco.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 32 pacientes ingresados al Hospital San Juan de Dios durante los meses de Diciembre de 1975 y Enero de 1976, a quienes, además de las pruebas habituales de funcionamiento hepático se le tomaron muestras para dosificación de lípidos totales, lipidograma, proteínas totales, inmuno-electroforesis con antisuero total y antibeta lipoproteínas; en algunos pacientes además se dosificó fósforo blanco en sangre. A 19 pacientes se les practicó estudio psiquiátrico.

Una vez tomadas las muestras y ejecutadas las medidas de emergencia, se inició tratamiento con acetato de D. L. alfa tocoferol (Vitamina E.*) a dosis de 100 mg. por vía intramuscular cada 6 horas, haciendo controles clínicos, de laboratorio y biopsias hepáticas para estudio histológico con microscopía de luz y electrónica. El tratamiento se prolongó hasta la normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.

Las dosis de 100 mg. se administraron cada 6 horas ya que en los animales de experimentación se observó una disminución de la capacidad antioxidativa del alfa tocoferol a partir de 6 horas.

RESULTADOS Y DISCUSION

De los 32 pacientes estudiados, 25 (78%) correspondieron al sexo femenino y 7 (22%) al sexo masculino, el 66% no había alcanzado la segunda década de la vida y el 84% eran menores de 30 años.

El análisis del estudio psiquiátrico, realizado en 19 pacientes, mostró: 11 casos de neurosis depresiva. 4 con reacción adaptativa situacional, 2 con neurosis de angustia y 2 con psiconeurosis depresivas. En cinco pacientes que manifestaron haber ingerido el tóxico, el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio habituales no fueron concluyentes para daño hepático. Llama la aten-

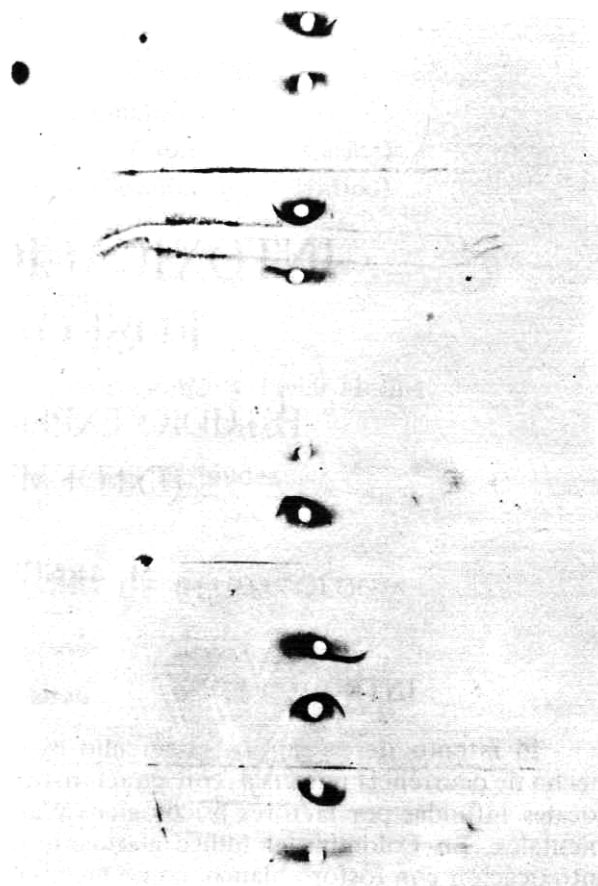
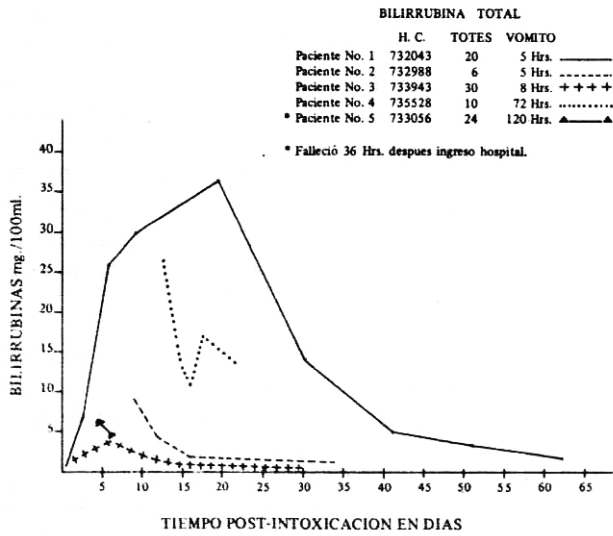


Figura 1 - Inmuno-electroforesis de controles normales y de intoxicados. Antisuero monoespecifico LDL, coloración para proteínas. Los sueros de los pacientes intoxicados con fósforo blanco muestran alteraciones en las beta lipoproteínas, aún con pruebas de función hepática normales. El defecto se debe probablemente a peroxidación de las lipoproteínas séricas, inducidas por el fósforo blanco.

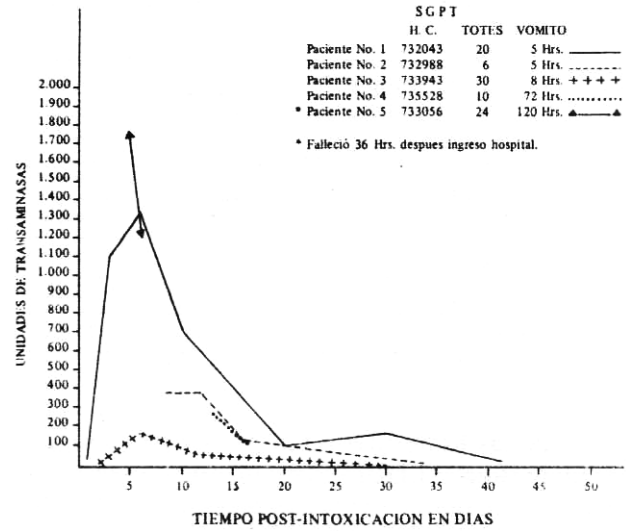
ción en estos casos el vómito precoz en 4 de ellos, en la paciente restante quien negó el vómito la biopsia hepática fue compatible con intoxicación por fósforo blanco. En estos pacientes se demostró alteración a nivel de las lipoproteínas séricas (Figura 1) lo cual está de acuerdo con la ingestión del tóxico. También es importante anotar que en estos pacientes se inició la terapia dentro de las 13 horas después de la ingestión del tóxico lo cual puede ser un factor coadyuvante en la buena evolución tanto clínica como de laboratorio.

En 27 pacientes se encontró daño hepático franco de los cuales 6 fallecieron. El alfa tocofe-

* Ephyнал® Roche.



Gráfica 1- Evolución de la bilirrubinemia en relación al tiempo.



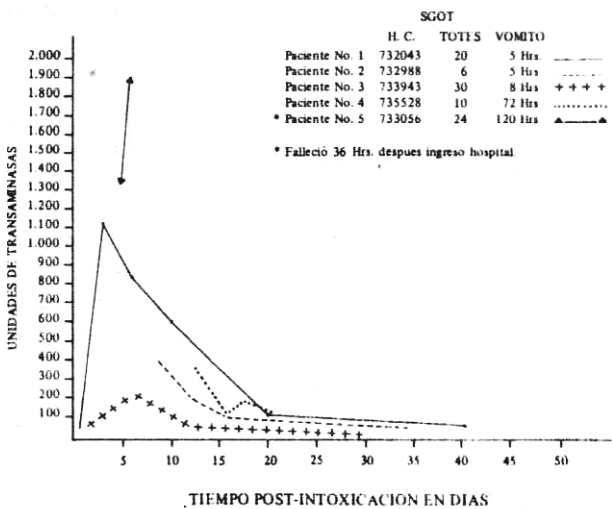
Gráfica 2- Evolución de SGPT en relación al tiempo.

rol no tuvo indicación en 5 de estos pacientes que ingresaron en la fase tardía de la intoxicación, en estado de insuficiencia hepática aguda (no respondieron al tratamiento del coma hepático) ya que la acción de la Vitamina E. es fundamentalmente preventiva de la peroxidación. La paciente restante quien presentó vómito precoz posterior a la ingestión de 10 "Totes", además ingirió 20 tabletas las cuales no se pudieron identificar, es de anotar que esta paciente pre-

sentó pruebas alteradas de funcionamiento hepático y falleció en forma súbita sin presentar cuadro de coma hepático. El estudio post-mortem además de la degeneración grasa del hígado, mostró severo edema cerebral.

En las Gráficas 1, 2 y 3 se aprecia que las cifras de bilirrubinemia y transaminasas tienen una mayor relación con la precocidad del vómito y la iniciación del tratamiento que con el número de totes ingeridos.

Se observó aumento importante y sostenido de las fracciones de inmunoglobulina que evidencia la respuesta defensiva del organismo a la agresión tóxica. Este hecho se comprueba a la inmunoelectroforesis contra un antisuero total (Figura 2) que pone de manifiesto igualmente un aumento de las inmunoglobulinas. A la disminu-



Gráfica 3- Evolución de SGOT en relación al tiempo.



Figura 2- Arriba suero humano normal, abajo suero de un paciente intoxicado con fósforo blanco. Antisuero humano total. Se observa aumento de las inmunoglobulinas.

Tabla 1 Lipidogramas de los pacientes intoxicados por fósforo blanco.

Historia Clínica	Tiempo Post-Intoxicación en días	Porcentajes	
		VLDL+LDL	HDL
733056	4	76.10	23.90
732926	2	66.99	32.90
732758	5	80.79	19.16
731630	5	48.4	51.5
732922	5	62.20	37.75
732923	7	62.80	37.14

ción de las lipoproteínas de muy baja (VLDL) y baja densidad (LDL) acompaña un aumento relativo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) el cual se debe no solamente a la disminución del bloque beta-lipoproteínas sino a la inflamación hepática con estasis biliar concomitante, que se observa en el cuadro clínico (Tabla 1). La inmuno-electroforesis de las proteínas séricas muestra (Figura 3) disminución cuantitativa de los arcos de beta-lipoproteínas y alfa-lipoproteínas contra un antisuero total, consecuencia de la dificultad hepática, para la síntesis y exportación de lipoproteínas debida a la peroxidación evidenciada en los microsomas, lugar de síntesis de lípidos y en el retículo endoplásmico rugoso, sitio de bio-

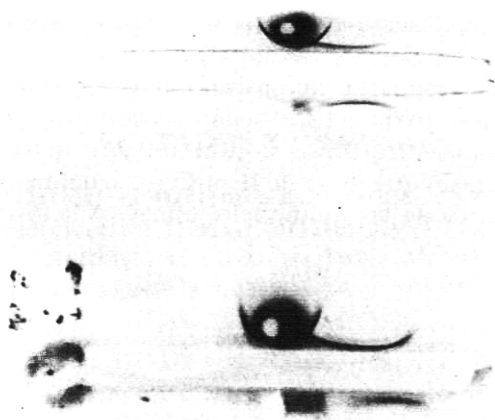


Figura 3 - Arriba los sueros humanos normales, antisuero humano total, coloración para lípidos. Abajo sueros de dos pacientes intoxicados por fósforo blanco, obsérvese la disminución de beta lipoproteínas y alfa lipoproteínas, igualmente la deformación de los arcos de precipitación.

síntesis de las apoproteínas; fenómenos éstos que ocasionaron el acúmulo de grasas en el hígado de los pacientes no tratados con alfa tocoferol en años anteriores. Fue evidente desde los primeros días post-intoxicación la diferencia de movilidad electroforética de las fracciones LDL de los intoxicados con respecto a los normales, igualmente la deformación del arco de inmunoprecipitación, contra un antisuero monoespecífico (Figura 1).

Estos hallazgos corroboran la peroxidación lipídica de las lipoproteínas séricas, sea antes de su liberación por el hígado o más probablemente en la sangre circulante.

Las LDL y VDL por su recambio más rápido, su mayor contenido en triglicéridos y por consiguiente en ácidos grasos son las primeras afectadas como era de esperarse.

La evolución favorable de los pacientes tratados con Vitamina E. se acompaña de normalización de los arcos de precipitación, resultado probablemente de la degradación rápida de estas lipoproteínas peroxidadas y su reemplazo por nuevas fracciones normales sintetizadas en el hígado.

Estos fenómenos concuerdan perfectamente con los resultados obtenidos en animales de experimentación, en los cuales pudo demostrarse mayor peroxidación en las ratas intoxicadas con fósforo, con respecto a las intoxicadas y tratadas con Vitamina E.

La dosificación de fósforo blanco en sangre nos demuestra que el tóxico continúa liberándose a la sangre aún varios días después de su ingestión.

También consideramos de poco valor la dosificación de fosfatos inorgánicos en la sangre, en cambio la dosificación directa de fósforo blanco, previa sublimación del mismo, sí constituye un parámetro importante en la valoración del tratamiento.

Finalmente queremos señalar que 26 pacientes que recibieron en forma adecuada y oportuna el tratamiento con alfa tocoferol evolucionaron satisfactoriamente; los controles posteriores no evidenciaron daño hepático.

RESUMEN

La intoxicación aguda por fósforo blanco constituye en Colombia, dadas las características socio-económicas del país, uno de los métodos preferidos de autoeliminación, especialmente en jóvenes y un accidente grave en niños de corta edad. A pesar de la magnitud de este problema no se contaba con un tratamiento adecuado.

El gran número de variables como son: tiempo de consulta, vehículo utilizado para ingerir el tóxico, estado nutricional previo, diferente concentración de fósforo en los artefactos pirotécnicos, estado de plenitud del estómago en el momento de la ingestión del tóxico y vómito precoz, entre otros, hacen difícil la investigación clínica de la intoxicación con fósforo blanco.

En este informe preliminar se presenta el estudio clínico y los resultados del tratamiento de 32 casos de intoxicación aguda por fósforo blanco. De estos pacientes, 6 murieron, uno con intoxicación múltiple, y cinco que ingresaron en la fase tardía no respondieron al tratamiento para el coma hepático.

Los 26 pacientes restantes recibieron tratamiento en forma oportuna a base de alfa tocoferol evolucionando satisfactoriamente.

Las bajas cifras de mortalidad obtenidas atestiguan la eficacia de esta terapéutica, basada en estudios bioquímicos, ultraestructurales y fisiopatológicos del mecanismo de acción del fósforo blanco, así como de las cualidades antioxidantes del alfa tocoferol. Creemos que ella contribuye a resolver un problema al cual se proporcionaban únicamente medidas de soporte, terapéuticas sin bases científicas y en algunos casos lesivas a la fisiología del organismo intoxicado.

A la luz de estas experiencias consideramos que el alfa tocoferol constituye el tratamiento de base para la intoxicación aguda por fósforo blanco.

SUMMARY

Due to the socio-economic characteristics of Colombia, one of the pre-eminent methods of suicide, particularly in young people and of severe

accidents in children, is the acute white-phosphorus intoxication and in spite of the importance of this problem, no adequate treatment was available.

The clinical research of white-phosphorus intoxication is made more difficult due to a great number of variants such as: time of consultation, vehicle used to swallow the toxic, previous nutritional state, different concentration of phosphorus in the pyrotechnical product, state of fullness of the stomach at the moment of ingestion of the toxic and early vomiting among other things.

In this preliminary report, we present the clinical study and results of treatment of 32 cases of acute white-phosphorus intoxication. Among these patients, 6 died, one from multiple intoxication and 5 hospitalized in the late phase did not respond to hepatic coma treatment.

The other 26 patients were treated in due time with alpha-tocopherol and had a satisfactory evolution.

The low mortality rate proved the treatment to be efficient; the latter being based on biochemical, ultrastructural and physiopathologic studies of the mechanism of action of white-phosphorus as well as of the antioxidizing qualities of alpha-tocopherol. We think that this treatment has contributed to resolve the problem to which there was only symptomatic measures, therapy without scientific basis and in some cases prejudicial to the physiology of the intoxicated organism.

From these experiences, we consider that alpha-tocopherol is the basic treatment for acute white-phosphorus intoxication.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores: Julio E Ospina, Gerardo Bastidas, Julio Cesar Bermudez, Joel Rojas, Jaime Ramirez, Blanca de Moreno, Nancy de Miranda y Oscar Gutierrez, quienes intervinieron en forma activa en la investigación de la intoxicación aguda por fósforo blanco, que será motivo de otra publicación in extenso.

A las señoritas Rosa Mora y Francisca Rodriguez, por su valiosa colaboración.

A los laboratorios Roche por el suministro de la droga.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Escobar Triana, J. et al: Intoxicación aguda por fósforo blanco. Temas escogidos de Gastroenterología 6: 33-40, 1962.
- 2.- Marin, G., Montoya, C. A., Covelli, V. H. y Sierra, J. L.: Intoxicación aguda con fósforo blanco, factores que de terminan la mortalidad. Tribuna Médica, Colombia XXXVI: 207, 1970.
- 3.- Marin, G., Montoya, C. A., Sierra, J. L. and Senior, J. R.: Evaluation of treatment of acute yellow-phosphorus intoxication. New Eng. J. Med. 284: 125-128, 1971.
- 4.- Recknagel, R. O., Lombardi, B. and Schotz, M. C. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104: 608, 1960.