

Intoxicación por fósforo blanco

Francisco E. González Acosta. MD.MSc.*, Manuel Fernando Ortiz Castañeda**, Linna Figueredo J.***

RESUMEN

El fósforo blanco, es decir, la forma de fósforo elemental permanece usado como rodenticida en algunas partes del mundo.

Este elemento es altamente tóxico y la ingestión en el humano de 50 mg o 1 mg/kg puede ser fatal (1). En Colombia el fósforo blanco es usado como "totes" en los juegos pirotécnicos, en las festividades navideñas.

Cuando es usado como rodenticida, se puede mezclar con melaza o pan con mantequilla, como cebo para los roedores o cucarachas. Lógicamente estas formas de rodenticidas pueden ser ingeridas intencionalmente por niños o adultos. El contacto con fósforo blanco puede causar quemaduras de segundo y tercer grado en cuestión de minutos a horas.

El fósforo blanco tiene toxicidad mayor al sistema gastrointestinal e hígado y la ingestión generalmente es seguida por un tipo peculiar de vómito descrito como "humo", luminiscente y con olor a ajo. Las heces resultantes pueden ser luminiscentes y con aspecto de "humo" (2).

Posterior a su ingestión accidental o voluntaria puede ocurrir delirio y muerte por colapso cardiovascular dado que el fósforo blanco tiene un efecto tóxico directo sobre el miocardio y vasos periféricos. Experimentalmente, el envenenamiento agudo por fósforo deprime la síntesis proteica en el miocardio de ratones (3).

Los pacientes quienes sobreviven a los efectos agudos de la toxicidad por fósforo blanco pueden tener un período relativamente asintomático que dura algunas semanas, para luego experimentar un tercer estado de toxicidad sistémica que compromete el tracto gastrointestinal, el hígado, el riñón y el sistema nervioso central.

El tratamiento para la intoxicación por fósforo blanco, incluye lavado orogástrico con una solución al 0.1% de permanganato de potasio, o una solución al 2-3% de peróxido de hidrógeno para oxidar el fósforo a fosfatos menos tóxicos, seguida por el uso de carbón activado y catárticos. Estas medidas no han sido adecuadamente investigadas así como los corticoides ni las transfusiones de recambio previamente recomendadas en la literatura; en un grupo de 49 pacientes suicidas de Colombia, los corticoides no previnieron el coma o la muerte por lesión hepática, en otro grupo de 15 pacientes con encefalopatía hepática, 3 de 5 pacientes tratados con transfusiones sobrevivieron respecto a 3 de 10 pacientes sin esta medida (4).

ABSTRACT

White phosphorus, the form of elemental phosphorus still used as a rodenticide in some parts of the world, is highly poisonous, a human ingestion of 50 mg or 1 mg/kg. may be fatal (1). In Colombia white phosphorus is used as pyrotechnics "totes" in Christmas time.

When used as a rodenticide, is usually mixed with molasses or peanut butter and spread on bread as bait for rodents or roaches. For obvious reasons, rodenticides deployed in this manner may be unintentionally ingested by children or compromised adults. Contact with white phosphorus causes second and third degree skin burns within minutes to hours.

White phosphorus is most immediately toxic to the gastrointestinal tract and liver and ingestion are usually followed by a peculiar type of vomiting, described as "smoking", luminescent, and with a garlicky odor. Resultant stools may also be luminescent and "smoking" (2).

Delirium, coma, and death from cardiovascular collapse may ensue. White phosphorus has a direct toxic effect on the myocardium and peripheral vessels. Experimentally, acute phosphorus poisoning depresses rat myocardial protein synthesis (3).

Patients who survive the acute effects of white phosphorus poisoning may then have a relatively symptom-free period lasting for a few weeks, only to experience a third stage of systemic toxicity involving the gastrointestinal tract, liver, kidney, and central nervous system.

Treatment for white phosphorus poisoning in the past and present has included orogastric lavage with potassium permanganate 0.1% solution, or 3% hydrogen peroxide diluted to a 2% solution to oxidize the phosphorus to harmless phosphates, followed by the use of activated charcoal and possibly a cathartic. These approaches have not been adequately investigated. Neither corticosteroids, which had been previously recommended, nor exchange transfusions appear to be useful; in one group of 49 suicidal patients from Colombia, corticosteroids did not prevent coma or death from hepatic injury. In another group of 15 patients with hepatic encephalopathy, 3 of 5 patients treated with exchange transfusions survived as compared to 3 of 10 untreated patients (4).

* Bioética. Farmacología. Toxicología. Unidad de toxicología Hospital Santa Clara - Bogotá.
Docente Facultad de Medicina Universidad El Bosque - Universidad de La Sabana - Universidad El Rosario.

** Médico Interno, Universidad El Bosque.

*** Estudiante Medicina Interna - Universidad El Bosque.

INTRODUCCIÓN

El fósforo fue descubierto por el alquimista Alemán Hennig Brand en 1669 en la orina humana. Su peso atómico es de 30.9; encontramos fósforo blanco, fósforo negro y fósforo rojo.

El ser humano contiene fósforo en forma de fosfatos orgánicos en el sistema nervioso central y el periférico, el músculo y como fosfato cálcico en huesos y dientes. El fósforo es cofactor en la neurotransmisión colinérgica del hipocampo, interactuando con la escotofobina en la producción de engramas para la elaboración de los procesos de memoria en interacción con la adenilciclase 2 (2, 5).

La ingestión accidental de fósforo blanco es letal para la vida, el mecanismo por el cual ejerce su toxicidad es complejo, su hepatotoxicidad es muy alta y lleva al paciente a una falla hepática fulminante (necrosis de células hepáticas, ictericia, encefalopatía, y disminución de la concentración de protrombina en un 40%), en la mayoría de los casos esto depende de la oportunidad de recibir atención médica oportuna y de la dosis de este tóxico ingerida por el paciente (5).

OBJETIVOS

Actualización del manejo de la intoxicación por fósforo blanco, teniendo en cuenta la proximidad de las fiestas de fin de año, en donde aumenta la casuística de esta entidad; el cuerpo médico debe poseer unas pautas terapéuticas claras para el manejo de este tipo de intoxicación, teniendo en cuenta el grave pronóstico y alta mortalidad que se presentan en estos pacientes a pesar del tratamiento médico óptimo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años de edad, natural de Villavicencio, procedente de Bogotá, raza blanca, ocupación hogar, estado civil viuda, religión católica. Ingresó el 25 de diciembre de 2003.

Motivo de Consulta: vómito alimentario fosforescente #5, dolor abdominal difuso de intensidad 8/10, deposiciones diarreicas #4 con moco. Síntomas posteriores a la ingesta de 40 totes con fines suicidas. La paciente previamente había ingerido aproximadamente una botella de aguardiente.

SIN ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Examen Físico: regular estado general, somnolienta. TA 130/80. FR 14 x min. FC 90 x min. Escleras anictéricas. Mucosas semisecas. Aliento alcohólico. Auscultación cardiopulmonar normal. Peristaltismo aumentado. Dolor a la palpación en hemiabdomen inferior sin signos de irritación peritoneal. Pares craneales normales. Sensibilidad conservada. Romberg positivo.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

- Intoxicación por fósforo blanco.
- Intoxicación alcohol etílico.
- Deshidratación Grado I.
- Intento de suicidio.

Paraclínicos:

Dic. 26/03 Cuadro hemático normal. BUN 27 mg/dl. Creatinina 0.99mg/dl, AST 198 mg/dl. ALT 11 mg/dl. Fosfatasa alcalina 182 mg/dl. Bilirrubina total 65 mg/dl, Bilirrubina directa 14 mg/dl. PT-PTT normales. Glicemia 90mg/dl.

Dic. 28/03 Cuadro hemático normal. AST 173 mg/dl. ALT 130 mg/dl. Bilirrubina total 0.81 mg/dl. Bilirrubina directa 0.25 mg/dl.

Dic. 31/03 AST 33 mg/dl. ALT 49 mg/dl. Bilirrubina total 0.51 mg/dl. Bilirrubina directa 0.2 mg/dl. Glicemia 85 mg/dl.

Tratamiento:

25 a 29 de diciembre /2003.

Lactato de Ringer 200 cc IV/hora.

Furosemida 5 mg IV c/8 horas.

N- acetil cisteína 600 mg VO c/6 horas.

Lavado gástrico con permanganato de potasio 1:10000 c/12 horas.

Enema evacuador c/12 horas.

Aceite mineral 30cc VO c/8 horas.

Sonda nasogástrica.

Vitamina C 1gr VO c/12 horas.

Vitamina E 400 UI VO c/8 horas.

30 de diciembre / 2003.

Se inicia dieta blanda con 1200 kcal día y 0.5 gr. de proteína /kilo.

Se suspende lavado gástrico y enema evacuador. Hay buena respuesta clínica dándose salida el 2 de enero de 2004, con paciente asintomática.

Se sostiene conversación telefónica con la paciente en fecha julio de 2004, se cita a control médico, pero refiere sentirse en excelente estado de salud, por lo cual no desea asistir a consulta. Se explica la importancia de controles médicos y de exámenes paraclínicos, en especial perfil hepático.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN POR FÓSFORO BLANCO

La fisiopatología del daño hepático que es el órgano que al ser víctima de injuria por este tóxico puede desencadenar una falla orgánica multisistémica y llevar a la muerte, está dada por la lesión de la membrana externa del hepatocito, que permite la entrada de iones sodio y calcio a la célula hepática, produciendo un daño mitocondrial progresivo que se verá reflejado por alteraciones a nivel del ciclo de Krebs, y alteración en la síntesis de la urea con producción de hiperamonemia y formación de falsos neurotransmisores por deterioro del metabolismo de aminoácidos aromáticos.

A nivel patológico se encuentra inflamación y necrosis del parénquima hepático, se evidencia un daño centrolobulillar y anastomosis portosistémicas (6).

En primer lugar vamos a encontrar una hepatitis tóxica, posteriormente aumento de ferritina sérica, gamma glutamil

transpeptidasa, bilirrubinas, transaminasas aspartatoaminotransferasa y alaninaminotransferasa (AST, ALT), seguido de esteatosis y necrosis hepática (7, 8).

Se debe tener en cuenta la relación de Zimmerman, que consiste en trombocitopenia por debajo de 80.000, un PT que no corrige con la administración de vitamina K y leucopenia por debajo de 4000 (9).

CLÍNICA

La intoxicación aguda tiene tres estadios: (10)

Primero: en piel se producen quemaduras de primero a tercer grado según la intensidad de contacto dérmico con el tóxico; si la ingesta es oral se produce dolor abdominal tipo cólico que puede parecer un abdomen agudo, náuseas, vómito y diarrea. Este estadio dura de horas a dos días.

Segundo: se presenta ictericia, elevación de las transaminasas y bilirrubinas, en este tiempo el paciente puede presentar una supuesta recuperación pero en realidad los niveles tóxicos de fósforo están lesionando los hepatocitos. Duración dos días a seis semanas; hay casos que pueden durar hasta 10 semanas.

Tercero: signos de encefalopatía hepática y falla hepática fulminante, que puede desencadenarse desde los primeros días con resultado fatal en la mayoría de los casos.

Se evidencian alteraciones en los diferentes órganos que explican el desenlace muchas veces fatal de la intoxicación por este xenobiótico así:

- **Hígado:** la severidad de la lesión se puede extrapolar utilizando la clasificación de Child - Turcotte. (Tabla 1) (6).

Tabla 1. Clasificación de Child - Turcotte

Índice	Clase		
	A	B	C
Bilirrubina (mg/dl)	<2.3	2.3 a 2.9	>2.9
Albumina (g/l)	>3.5	3.0 a 3.5	<3.0
Ascitis	No	Fácilmente controlable	Mal Controlada
Encefalopatía	No	Leve	Avanzada
Estado Nutricional	Excelente	Bueno	Malo

En la Tabla 2 se comparan varios parámetros para evaluar la severidad de la insuficiencia hepática aguda (IHA) (11).

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia hepática aguda

Elementos:	IHA	Clasificación de Bernau		Clasificación de O'Grady		
		Fulminante	Subfulminante	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Encefalopatía	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ictericia (días)	-	0-15	16-190	0-7	8-28	29-72
Edema cerebral	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Infrecuente
Tiempo de protrombina		Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Factor V	< 50 %	< 50 %				
Bilirrubina	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Pronóstico	Malo	Malo	Muy malo	Regular	Malo	Muy malo

- **Metabolismo:** se produce hipoglicemia, dada principalmente por la disminución de la gluconeogénesis y la disminución de los depósitos de glucógeno como respuesta a la necrosis de los hepatocitos. Disminuye la actividad de las enzimas del ciclo de la urea al producirse deficiencia de zinc. Hay disminución en la producción de albúmina (12).

- **Cardiopulmonar:** se produce una hipovolemia por la alteración de la presión oncótica e hidrostática (equilibrio de Starling), y disminución de la resistencia vascular periférica; en el pulmón se produce una respuesta inmediata dada por hipocapnia secundaria a una hiperventilación, que puede llevar a paro respiratorio e infarto agudo de miocardio (13).

- **Renal:** encontramos una azoemia prerrenal y una vasoconstricción de la arteria renal, una desviación a la izquierda de la curva de natriuresis por presión con disminución del flujo plasmático renal efectivo, acidosis metabólica e hiperpotasemia, eventos que van a llevar a una falla renal aguda (2, 5, 14).

- **Alteraciones del equilibrio ácido-base:** comienza en una alcalosis respiratoria y va progresando a una acidosis metabólica, dada por una insuficiencia renal progresiva, que puede llevar a una falla renal aguda, como se explicó anteriormente.

- **Sistema óseo:** la intoxicación puede producir osteomielitis en los huesos del maxilar inferior, unión periodontal, en donde disminuye la absorción de calcio y la actividad de la vitamina D (mandíbula fosfórica); se altera la bomba hidrógeno-potasio ATPasa del hueso, por interacción del fósforo con el boro que es el

cofactor de esta bomba, llevando finalmente a disminución en la actividad de los osteoblastos (2, 5).

- **Neurológico:** se produce una encefalopatía he-

pática en la mayoría de los casos, la cual depende de la alteración en el ciclo de la urea descrita anteriormente. Además se incrementa el sistema GABAérgico, por el surgimiento de neurotransmisores falsos como la octopamina y benzodiazepinas

endógenas, que afectan la penetrancia al cloro hiperpolarizando las membranas neuronales con disminución de la actividad de la sodio-potasio ATPasa y depósitos de manganeso en los ganglios basales (15-17).

- **Neuropsiquiátrico:** los cambios son polimorfos y se pueden resumir en:

1. Agudos:

Subclínico: con pruebas psicométricas anormales, así:

Grado I: confusión leve, distimia, alteración en el ciclo circadiano, apatía, disgrafía y apraxia.

Grado II: confusión, deterioro mental, asterixis.

Grado III: estupor, disartria, agitación, distonía, convulsiones.

Grado IV: coma.

2. Crónicos: debido a afección lenta y progresiva de los núcleos de la base debido a los acúmulos de manganeso; se puede presentar astenia, adinamia, parkinsonismo y paraplejía espástica (17,18).

DISCUSIÓN

Dada la alta mortalidad del 70 a 90% de los pacientes que sufren este tipo de intoxicación, desea-

mos resaltar la importancia del manejo oportuno y adecuado de estos casos. Son importantes las medidas conservadoras como el lavado gástrico, los cristaloides intravenosos, diéresis forzada, permanganato de potasio, aceite mineral, así como las nuevas medidas que incluyen el uso de transmetil, vitaminas antioxidantes, N-acetil cisteína, S-adenosil metionina y metadoxina (19 - 21).

La hemodiálisis, la hemoperfusión, la vitamina K y los esteroides han mostrado resultados poco evidentes. Recomendamos el manejo especializado conjunto por Unidad de Cuidados Intensivos o intermedios y toxicología, siguiendo las pautas utilizadas en este paciente siguiendo la literatura médica basada en la evidencia.

Se deben hacer estudios clínicos para evaluar el nivel de evidencia de los diferentes fármacos y antídotos utilizados en esta intoxicación.

Es importante el seguimiento de los pacientes teniendo en cuenta las graves complicaciones que pueden surgir en cualquier momento posterior a la ingesta lo cual lamentablemente no pudimos hacer en este caso.

Debe haber campañas de concientización a la población general de la gravedad de la ingesta de este tóxico en los populares "totes".

Agradecimientos

Al doctor Guillermo Ortiz Ruiz. Médico Internista Neumólogo. Coordinador UCI Hospital Santa Clara. Docente Universidad El Bosque.

Al doctor Elkin Llanos Sarmiento. Médico Internista. Residente 2° año de Neumología. Universidad El Bosque. Hospital Santa Clara.

A la señora Stella Cuervo. Bibliotecóloga Hospital Santa Clara.

BIBLIOGRAFÍA

- Simon FA, Pickering LK: Acute white phosphorus poisoning. JAMA 1976; 235:1343-66.
- Goldfrank Lewis R: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Mc Graw Hill. New York. 2002.
- Talley RC, Linhart JW: Acute elemental phosphorus poisoning in man: Cardiovascular toxicity. Am Heart J 1972; 84: 139-40.
- Marin GA, Montoya CA, Sierra JL, Senior JR: Evaluation of corticosteroid and exchange transfusion treatment of acute white phosphorus intoxication. N Engl J Med 1961; 284: 125-28.
- Lee W: Acute Liver Failure. N Engl J Med 1993;329(25):1862-72.
- Martin Paul, Friedman Lawrence: Treatment of chronic hepatic disease. Med Clin North Am. 1996; 80:5.
- Brown AN, Scheiner LB: Evaluation of bilirubin in a liver screening panel. JAMA 1992; 268:1542.
- Reichling JJ, Kaplan MM: Clinical use of serum enzymes in liver disease. Dig Dis Sci 1988; 33:1601.
- O'Grady JG, Alexander GJ: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439-45.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG: Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier Science Publishing. New York. 1988.
- Velásquez Infante: Insuficiencia Hepática Aguda. Rev Cubana Med 2001; 30 (Supl):63-70.
- Riordan Stephen, Williams Roger: Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 1997; 337 (7):473-79.
- Pietras RJ, Stavros: Phosphorus poisoning stimulating acute myocardial infarction. Arch Intern Med 1968; 122:430-34.
- Butterworth RF, Giguere JF: Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Neurochem Pathol 1987;6:1-12.
- Mullen KD, Szauter KM: "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. Lancet 1990;336:81-3.
- Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 1971; 2:75-80.
- Krieger D, Jansen O, Gass P: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet 1995; 346:270-74.
- www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL22.htm. Insuficiencia Hepática Fulminante Aguda.
- Marik PE: Toxicology. Handbook of evidence based critical care. First Edition. New York. Springer. 2001.
- Dreisbach Robert, True Bev-Lorraine: Dreisbach's Handbook

- of poisoning: prevention, diagnosis and treatment, 13. Edition. Parthenon Publishing Group. 2002
21. Singh S: Phosphide ingestion, a clinic-pathologic study. J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34:703-10.
22. Chyka PA: Clinical toxicology. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 5. Edition. New York. Mc Graw Hill. 2002.
23. González A Francisco: Guías para el manejo de pacientes intoxicados en el Servicio de Urgencias. Hospital Santa Clara ESE. Bogotá – Colombia. 2004.