

INTOXICACIÓN CON GAS FOSFINA. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

WALTER A. WALLACE, MYRNA ZUAIN, GUILLERMO A. SORIA, ANDREA KARLOVIC, MARTA H. PARRONDO, CHRISTIAN REAL, CARLOS SOLA. Hospital Interzonal General (H.I.G.) "Dr José Penna". Láinez 2401. (8000), Bahía Blanca.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente, que ingresó a nuestro Hospital, bajo los efectos de una intoxicación con fosfuro de aluminio, un componente químico de plaguicidas. Cuando el fosfuro de aluminio entra en contacto con aire o humedad, genera el gas fosfina, producto altamente tóxico para el organismo. El objetivo de nuestro trabajo, es poner en conocimiento de los médicos de nuestro medio (donde la frecuencia de uso de este tóxico es habitual), sobre la presentación clínica de la intoxicación y los lineamientos a seguir para su correcto tratamiento. Se informa sobre las propiedades del fosfuro de aluminio, vías de absorción, biotransformación, dosis letales, fisiopatología y las bases moleculares de la acción

del fosfuro de aluminio.

Palabras claves: gas fosfina, intoxicación, tratamiento.

ABSTRACT

The clinical case of a patient admitted at our hospital under the effects of phosphine gas intoxication is presented. The objective of this work is to inform medical doctors at our institution, where this toxic is frequently used, on the clinical occurrence of the intoxication and the guidelines to follow for its correct treatment. Information on the properties of aluminum phosphide or phosphine gas, lethal doses, absorption paths, biotransformation, molecular bases, and physiopathological bases of the intoxication is also given.

Key words: phosphine gas, intoxication, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los agricultores y quienes almacenan granos, tienen necesidad de conservar la cosecha en las mejores condiciones para su comercialización. Para lograr un eficiente almacenado, se deben controlar plagas y roedores. Entre los productos químicos de mayor utilización para este fin, está el fosfuro de aluminio, que al entrar en contacto con aire o humedad, genera el gas fosfina, altamente tóxico para nuestro organismo (1,2). El fosfuro de aluminio, se presenta en tabletas y/o comprimidos contenidas en frasco de aluminio y en pasta. Los nombres comerciales son Gatoxin, Phostek, Gastion, Tekphos, Phosphino, Fumigas, Acostoxin, Phostoxin, Delicia. No existe un antídoto específico para esta droga. Los tipos de intoxicación son variados: suicida, accidental, laboral, homicida. Las vías de absorción descriptas son: a) Dérmica (poco significativa);

Correspondencia:

Dr. Walter A. Wallace.
Hospital Interzonal General (H.I.G.) "Dr. José Penna".
Láinez 2401. (8000) Bahía Blanca. Argentina.
E-mail: wallacewa@hotmail.com

Recibido: Octubre de 2003.
Aceptado: Mayo de 2004.

b) Oral; c) Mucosas; d) Aérea (90% de la absorción). Cabe aclarar que en las ingestiones y en los contactos con mucosas, también interviene la vía respiratoria como parte de la intoxicación. En cuanto a las características de biotransformación de la droga se conoce que la fosfina hidrolizada ingresa al torrente circulatorio y se acumula a nivel endotelial, principalmente, en neumocitos, hígado y en los sistemas cardiovascular, renal y nervioso central (3). Las bases moleculares de la intoxicación, se fundamentan en que la fosfina hidrolizada se une a endotelios, estimulando la degradación de lípidos de la membrana celular por acción de la fosfolipasa que produce la formación de radicales libres (4). Estos productos alteran la permeabilidad de la membrana celular por aumento de calcio. Este ión, estimula la formación de la citocromo oxidasa mitocondrial inhibiendo, en consecuencia, la respiración celular (5). Por otra parte, el calcio induce la formación de óxido nítrico (NO), un factor relajante del endotelio que provoca vasoplejía generalizada (6). A su vez, las altas concentraciones del ión calcio producen inhibición enzimática que conduce a muerte celular. A nivel cardíaco, la fosfina provoca pericarditis y miocarditis, que sumado a la vasoplejía, conlleva al shock cardiogénico (7). La fosfina inhalada se une a las membranas celulares de neumocitos, con la mencionada formación de radicales libres y segundos mensajeros intracelulares del metabolismo lipídico. Sumado a esto, se observa disminución del surfactante pulmonar con formación de microatelectasias y shunt. En pulmón, el gas fosfina, aumenta

la permeabilidad capilar, que junto con la vasoplejía y el shock cardiogénico, se suman al daño pulmonar directo de la fosfina, precipitando la formación de edema agudo de pulmón. A nivel renal la fosfina provoca vasoplejía que, agregado al gasto cardíaco reducido desencadena insuficiencia renal aguda (3). A nivel hepático se suele observar necrosis perilobulillar, que clínicamente se evidencia como hepatomegalia dolorosa, ictericia rubínica y diátesis hemorrágica.

Presentación del Caso

Paciente masculino de 21 años de edad, que toma contacto con el plaguicida Photoxin en su actividad laboral aspirando gas fosfina, cuando las pastillas de dicho plaguicida entran en contacto con agua (24 horas previas al ingreso). El paciente consulta cuando, pocas horas después, comienza con náuseas y vómitos. Se lo medica con antieméticos y se le recomienda reposo. Al día siguiente, presenta marcada dificultad respiratoria y alteraciones de conducta por un supuesto edema de glotis. En esta ocasión se decide el traslado a nuestro hospital. En el trayecto (1 hora) se le administra 1mg de atropina, 8 mg de dexametasona y 1 ampolla de digoxina. Al ingresar al Servicio de Guardia presenta midriasis bilateral-arreactiva; Glasgow de 3/15; Tensión Arterial (TA): 60/30 mmHg; Frecuencia Cardíaca: 32 p/minuto. Los informes de laboratorio mostraron los siguientes resultados del equilibrio ácido-base: pH = 7.16; PCO₂: 17.2; PO₂: 315 mm Hg; SO₂: 99%; Bicarbonato: 6.3 mEq/L; Exceso de Base: -22.5 (FIO₂: 24%); Na: 150mEq/L; K: 6.7mEq/L; Cl: 112 mEq/L.

El Electrocardiograma evidencia prolongación del segmen-

to ST y del intervalo QT con imagen de bloqueo completo de rama derecha. La Radiografía de Tórax muestra infiltrados bilaterales en 4 cuadrantes por lo que se procede a la intubación oro-traqueal. Se lo deriva a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) ingresando en mal estado general, con tubo oro-traqueal y asistencia respiratoria manual. La TA era 50/30 mm Hg y presentaba taquicardia, mala perfusión periférica, con livideces en MMII. Los datos de laboratorio mostraron marcada acidosis metabólica, hipoglucemia, hiperazoemia con aumento de creatinina y enzimas hepáticas. Inmediatamente se conecta al paciente a ARM y se inicia reanimación con coloides más bicarbonato (1/6 Molar), indicándose infusión de dopamina en dosis vasopresoras. Se indicó adrenalina ya que no hubo respuesta hemodinámica favorable. Se colocó catéter de Cook a nivel yugular para eventual hemodiálisis.

Durante las ocho horas posteriores al ingreso continuó hipotenso, taquicárdico. Se mantuvo la infusión de adrenalina. Posteriormente presenta sangrado por venopunturas y epistaxis. Se lo transfunde con plasma fresco congelado, agregando vitamina K y gluconato de calcio, éste último debido a la aparición de signos de tetania. El paciente continuó inestable con un cuadro de fallo orgánico múltiple, refractario al tratamiento. Se evidencia paro cardiocirculatorio, que no responde a las maniobras de RCP avanzada. El paciente fallece a las 18 horas de su ingreso a UTI.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas

de la intoxicación con gas fosfina pueden presentarse inmediatamente o en las primeras horas, dependiendo de la dosis absorbida (3). Los signos y síntomas son: cuadro de ansiedad, angustia, halitosis (característica a pescado en descomposición), tinnitus, acúfenos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, trastornos de la conciencia desde somnolencia hasta coma y posterior la muerte (7). Luego de la primera hora, y con importantes dosis de gas inhalado, suele presentarse dolor torácico, cianosis, dificultad respiratoria, auscultándose rales crepitantes lo que denota evolución hacia el edema agudo de pulmón.

El soporte de las siguientes funciones vitales debe realizarse de la siguiente manera:

1) *Respiratorias*: efectuar intubación oro-traqueal para evitar que siga absorbiéndose el tóxico. Cuando el paciente no está lúcido, colocarlo en ARM para aumentar la eliminación del mismo. En este caso, se recomienda la utilización de frecuencias respiratorias altas, con buen volumen corriente y el agregado de PEEP, que no sólo recluta alvéolos sino que, además, contrarresta el edema pulmonar tóxico.

2) *Cardiovasculares*: Realizar con preferencia vía venosa central. Se recomienda utilizar expansores plasmáticos tipo hartman, ringer (expansores: dextran, plasma, hemasel, etc.), dado que, tanto las soluciones glucosadas como los cristaloideos, pueden agravar el cuadro. Se debe controlar la concentración de K sérico, ya que puede producirse hiperkalemia por daño celular, lo que predispone a la aparición de arritmias. De

requerir inotrópicos, se recomienda comenzar con una dosis de dopamina de 5-10 microgramos/Kg/minuto que se puede aumentar gradualmente hasta una dosis de 20-50 microgramos/Kg/minuto. Si la TA no es adecuada, se sugiere utilizar adrenalina y dobutamina. La pancarditis que ocasionan estos cuadros evoluciona con extrasístoles ventriculares frecuentes y fibrilación ventricular que causan muerte en las primeras 24 horas. Las extrasístoles ventriculares pueden ser tratadas con una dosis de lidocaína de 0,5 a 1,5 mg/kg/en bolo, seguida de una infusión continua de 1-4 mg/minuto. La fibrilación ventricular se debe tratar con 200, 300 o 360 juls. Otra entidad que puede presentarse es la taquicardia sinusal rebelde, que debe ser tratada con digoxina (0.25-0.5 iv). La bradicardia sinusal y bloqueo aurículo-ventriculares deben tratarse inicialmente con atropina 0,4 a 1 mg iv; en el caso de no revertir el cuadro, se recomienda el uso de marcapaso transitorio dado que estos episodios, por lo general, revierten en 3 a 5 días. En el caso de presentarse pericarditis-miocarditis, aplicar hidrocortisona a dosis de 500 mg cada 4 a 6 horas. Si se dispone de metilprednisolona utilizar una dosis de 1 gr iv. El edema pulmonar debe tratarse en forma convencional, conectando al paciente a ARM y considerar el uso de diuréticos, como la furosemida a dosis de 40-80 mg iv, pudiendo llegar a completar con 600 mg en 24 horas.

3) *Renales*: En primer término, prevenir la insuficiencia renal, optimizando la perfusión llevando la tensión arterial media (TAM) por encima de 90 mmHg.

De instalarse insuficiencia renal aguda, está indicada la hemodiálisis. Cuando se presentan convulsiones se tratan con diazepam en dosis de 10 mg en adulto, repitiendo la dosis cada 5-10 minutos, con un máximo de 3 dosis.

4) *Hematológicas*: En caso de que se presente metahemoglobinopatía, está indicado suministrar ácido ascórbico (5 cc) en una solución al 10%, varias veces al día.

Con respecto a las vías de eliminación de las sustancias tóxicas se deben mencionar:

1) *Digestiva*: Es importante proteger la vía aérea antes de realizar maniobras que tiendan a aumentar la presión intragástrica, por el peligro de broncoaspiración; se sugiere intubación oro-traqueal. En el caso de ingestión, no administrar leche pues acelera su absorción. El paso siguiente es la administración de carbón activado en dosis de 1 gr/kg (diluido en 300 cc de agua). El lavado gástrico se realiza mediante la colocación de una sonda nasogástrica aspirando el contenido gástrico. Posteriormente, hacer lavado gástrico con solución salina isotónica o de permanganato de potasio. La cantidad de líquido recomendada es no menor a 5 litros, hasta que el líquido salga claro y sin olor.

2) *Respiratoria*: Recordemos que la principal vía de eliminación de la fosfina, es la respiratoria. Por lo tanto, sugerimos sedar al paciente y conectarlo a asistencia respiratoria mecánica. Se sugiere una frecuencia respiratoria de 20 p/minuto y la utilización de PEEP mayor de 5.

3) *Renal*: Para favorecer la eliminación renal del tóxico absorbido se recomienda mantener

un ritmo diurético de 50-60 ml/hora.

CONCLUSIÓN

Frente a un paciente con intoxicación con plaguicidas del tipo gas fosfina, sugerimos tener en cuenta una serie de pautas. En primer término, es importante realizar un interrogatorio detallado para obtener información sobre: cantidad de tóxico ingerido; vía de penetración al organismo; tiempo transcurrido desde su ingesta; confirmación si se trata de fosforo de aluminio; presencia de vómitos posteriores a la ingesta; procedimientos realizados antes de su ingreso; ingestión accidental o con intento suicida. En cuanto a las manifestaciones clínicas que se presentan podemos mencionar halitosis, característica del pescado en descomposición, hipotensión arterial y pericarditis. El tratamiento debe enfocarse en medidas de soporte de las funciones vitales y aquellas tendientes a eliminar el tóxico del organismo. A nivel del sistema cardiovascular, se observa hipotensión y arritmias por pericarditis o miocarditis. Inicialmente, hay taquicardia sinusal seguido de alteración del intervalo ST en el ECG, con aparición de bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular con fibrilación ventricular y paro cardíaco. Las arritmias cardíacas constituyen la principal causa de muerte dentro de las primeras 24 horas. A nivel hepático, puede presentarse dolor en el hipocondrio derecho, seguido de alteraciones de las pruebas enzimáticas que puede desencadenar una hepatitis tóxica, con coagulación intravascular diseminada (CID) y

muerte. A nivel renal, la vasoplejía local favorecida por la hipotensión, lleva a la oliguria con anuria e insuficiencia renal aguda, que empeora el pronóstico del paciente. A nivel pulmonar, el paciente se presenta con edema agudo de pulmón, caracterizado por acumulación de líquido en el intersticio, en el alveolo y daño de la membrana alveolo capilar (3). El paciente puede presentar agravamiento de su estado entre dos y tres semanas posteriores al cuadro de intoxicación, debido a que el tóxico tiene la capacidad de acumularse en el tejido lipídico, es oxidado y liberado nuevamente a la circulación.

Son prioritarios los siguientes exámenes complementarios: electrocardiograma y monitoreo cardíaco permanente. Se puede observar alternancia eléctrica y alteraciones del ST. Datos sobre pericarditis. Infradesnivel del punto J con infra o supra del ST de acuerdo a la derivación. Deben evaluarse la función hepática, renal y pulmonar. Es fundamental realizar las pruebas de laboratorio que nos informen sobre el estado del equilibrio ácido-base del paciente. Se recomienda determinar los niveles tóxicos en el aire espirado o líquidos biológicos por cromatografía gaseosa o líquida. Entre otros estudios, mencionamos gascimetría, ionograma y pH. Se sugiere, además, realizar la reacción con bromuro de mercurio dado que la intensidad del color amarillo que se produce puede compararse con concentraciones conocidas. Otra prueba, es el papel reactivo de nitrato de plata (papel filtro humedecido con nitrato de plata al 1% y secado al aire en la oscuridad). Cuando este papel se suspende

dentro del ambiente sospechoso o dentro del espacio del frasco que contenga el vómito o el primer lavado gástrico, desarrolla un color gris-negro, que se considera positivo para la presencia del tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis RA. Lewis' Dictionary of Toxicology. 1998. Lewis Publishers, Boca Raton, FL.
2. Sittig M: Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 3rd ed. Noyes Publications, Park Ridge, NJ. 1991.
3. Borak J and Diller WF. Phosgene exposure: mechanisms of injury and treatment strategies. J Occup Environ Med 2001; 43:110-9.
4. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. Free Radic Biol Med. 2004; 36: 707-17.
5. Zhao M, Antunes F, Eaton JW, Brunk UT. Lysosomal enzymes promote mitochondrial oxidant production, cytochrome c release and apoptosis. Eur J Biochem. 2003;270:3778-86.
6. Regan RA. Review of clinical experience in handling phosgene exposure cases. Toxicol Ind Health 1985;1:69-72.
7. Polednak AP, Hollis DR. Mortality and causes of death among workers exposed to phosgene in 1943-45. Toxicol Ind Health. 1985;1:137-51.