

## INTOXICACION POR FOSFORO BLANCO. LESIONES HEPATICAS

Dr. FERNANDO BUSTAMANTE R., Dr. GALO HIDALGO B., Dr. CARLOS ARROBA, Dr. GUSTAVO AYALA

*Servicios de Clínica y Patología, Hospital Eugenio Espejo, Quito.*

### RESUMEN

Durante los años 1980-1982, se estudió la epidemiología y las características clínicas de pacientes de este servicio intoxicados por fósforo blanco. Se revisaron un total de 40 casos, todos los cuales presentaron vómito y dolor epigástrico; 92.50/o desarrollaron ictericia. La mortalidad fue del 25.50/o. Los hallazgos patológicos demostraron, en general, que la estructura lobulillar del parénquima hepático estuvo conservado al igual que las células de Kupffer. El hepatocito se presentó con edema y condensación del citoplasma en una banda entre el núcleo y el polo secretorio. Necrosis hepatocelular se presentó solamente en siete pacientes. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:137, 1986).

La intoxicación por fósforo blanco, contenido en los "diablillos", es motivo de preocupación en el hospital desde hace algunos años (1) especialmente en relación con el tratamiento del coma hepático que se produce con frecuencia y es causa de muerte.

Los "diablillos" son pastillas explosivas que se encienden por raspado violento y se usan en fiestas populares; así, resulta que se hallan al alcance del público y no hay ninguna dificultad en adquirirlas, desgraciadamente tienen una elevada toxicidad, ya conocida por el pueblo y por jóvenes que intentan suicidarse. Tenemos que lamentar numerosos casos fatales en el hospital y cada año se tratan muchos más, coincidiendo con fechas de celebraciones de diciembre y enero o con la finalización del año escolar, de julio y agosto. Constituye pues este tipo de intoxicación, un alarmante problema social.

Los "diablillos" tienen cantidades variables de fósforo blanco, del 1 al 10 por ciento en peso, y de clorato de potasio hasta en un 40/o/o, incorporados en una mezcla de harina

y otros componentes no declarados. Es decir, contienen por lo menos dos sustancias tóxicas de las cuales el fósforo es particularmente hepatotóxico y el clorato de potasio altera la hemoglobina. El fósforo elemental se presenta en dos formas: como fósforo rojo y como fósforo amarillo (blanco). El fósforo rojo es no volátil, insoluble, no absorbible, no tóxico con la ingestión; el blanco es extremadamente tóxico, volátil e inflamable en contacto con agua o aire (2).

El fósforo da lugar a profundas alteraciones del metabolismo de carbohidratos y grasas y la lesión característica es la necrosis hepatocelular periportal (3) y luego, hemorragias gastrointestinales y erosiones de mucosas. La insuficiencia hepática aguda producida por la ingestión del fósforo blanco es un padecimiento que se acompaña de elevada mortalidad. Ha sido reportada una mortalidad del 150/o en pacientes que han ingerido menos de 0.8 g. y de más del 900/o en quienes han tomado 1.5 g. o más. La ingestión del fósforo sin líquidos ha presentado una mortalidad menor del 250/o, mientras

que la asociación con agua, ron cerveza, vino, del 50 al 90o/o (2). Por lo general se considera que la dosis letal en el humano es de 1 mg/kg de peso, (4).

El clorato de potasio da lugar a irritación gastro-intestinal y luego a formación de meta-hemoglobina, hemolisis y hemoglobinuria y anuria; provoca tardíamente alteraciones de aminos con elevación de la amonemia, cuyo significado en el coma hepático es conocido (1). No se conocen las lesiones producidas por el clorato de potasio en el hígado.

Como quiera que sea, el estudio esporádico de biopsias de hígado en los intoxicados, nos puso frente a una patología indefinida, difícil de reconocer y sobre todo, difícil de relacionar con el tipo de tóxicos presentes en los "diablillos".

Frente a varias interrogantes, el Servicio de Medicina Interna del hospital Espejo se ha interesado en analizar los diferentes componentes del problema médico-social y patológico, haciendo hincapié en el cuadro clínico y evolutivo, en los cambios de laboratorio y también en el substrato anatómo-patológico de esta intoxicación. Los resultados de un protocolo prospectivo se presentan en esta comunicación, como trabajo previo de un programa más grande.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un protocolo prospectivo para los años 1980, 1981 y 1982, para establecer la epidemiología, cantidad e ingestión del tóxico, tiempo transcurrido desde la ingestión hasta los primeros síntomas, iniciación de la atención médica y resultados; se puso especial interés en las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática y en signos y síntomas extrapiramidales y variaciones del estado de conciencia.

Respecto a este último parámetro, en este estudio se agruparon los pacientes así: Grupo I, sin alteraciones del estado de conciencia, Grupo II, modificaciones del estado de conciencia entre obnubilación y estupor, y Grupo III, coma.

En el laboratorio se realizaron los exáme-

nes bioquímicos de rutina, pruebas de función hepática y exámenes de la biopsia por punción.

La punción hepática se realizó con aguja de Silvermann, pero no fue posible establecer por anticipado la fecha de su realización, porque se esperó la baja del tiempo de protrombina antes de decidir, de modo que las observaciones corresponden a diferentes períodos de la enfermedad.

Se elaboró para todos estos pacientes un esquema de tratamiento consistente en: lavado gástrico dentro de las primeras 24 horas, manejo hidroelectrolítico con soluciones glucosadas hipertónicas, plasma fresco o congelado, vitamina K, L-Dopa, antibióticos no absorbibles, lactosa, enemas evacuantes. Este protocolo terapéutico se inició al ingreso del paciente al hospital, aún antes de presentar manifestaciones de insuficiencia hepática.

Las biopsias hepáticas fueron procesadas como de costumbre: fijación en formalina neutra al 10o/o, deshidratación en etanol, inclusión en parafina luego de aclaramiento en xilol, cortes a 5 micras de espesor, coloración hematoxilina-eosina, y en muchos casos PAS, tricrómica y reticulina.

## CASUISTICA

Durante el período considerado se estudiaron 40 casos, 10 hombres y 30 mujeres. La edad de los pacientes osciló entre 2 y 59 años, encontrándose 25 pacientes entre los 10 y 19 años de edad (62.5o/o); hubo un solo niño de 2 años, que ingirió el tóxico accidentalmente. En 35 casos, la ingestión fue intencional en los restantes, aparentemente accidental.

El número de "diablillos" ingeridos varía de media unidad hasta 20 unidades. La mitad de los pacientes tomaron entre 6 y 10 "diablillos"; el 20o/o de pacientes tomaron de 11 a 20 unidades. (Tabla 1).

La mayor parte de pacientes ingirieron las tabletas de diablillos enteras (82.5o/o); los demás las tomaron semi-diluidas o diluidas con agua. En todo caso, se ayudaron con agua para la ingestión.

Tabla 1.— *Cantidad del Tóxico*

menos de 1	unidad	1	2.5o/o
1 — 5	unidades	9	22.5o/o
6 — 10	unidades	20	50.0o/o
11 — 20	unidades	6	15.0o/o
más de 20	unidades	2	5.0o/o
se desconoce		2	5.0o/o

En total se realizaron 38 biopsias por punción hepática. Pero han sido utilizables para esta revisión solamente 31, por la cantidad del material presente en los cortes y por la buena calidad de los mismos.

## RESULTADOS

### CUADRO CLINICO

Se resumen a continuación algunos hechos clínicos que pueden tener relevancia en relación con la intoxicación y lesiones producidas. Este resumen se refiere a todos los casos considerados (40 casos).

Los pacientes asistieron al hospital desde los primeros minutos, hasta 5 días después de la ingestión; la mayoría, 78o/o del total, fueron atendidos dentro de las 24 horas, y un solo caso, muy precozmente, antes de la primera hora.

Se produjo vómito en todos los casos; en 5 casos inmediatamente de la ingesta, dentro de la 1a. y 5a. hora en 17 casos (42.5o/o) y en el resto (42o/o) antes de las 24 horas (tabla 2).

Tabla 2.— *Presencia de Vómito*

menos de 1	hora	5	12.5o/o
1 — 5	horas	17	42.5o/o
6 — 10	horas	6	15.0o/o
más de 10	horas	10	25.0o/o
no datos		2	5.0o/o

Se presentó ictericia en 37 enfermos (92.5o/o), la misma que apareció entre el 2o. y el 11o. días, pero en el 82.5o/o de los casos se presentó antes del 5o. día, pudiéndose adelantar que no hubo ninguna relación entre la dosis

ingerida y la ictericia (tabla 3).

Tabla 3.— *Presencia de Ictericia*

al 2o. día	4 casos	10.0o/o
" 3er. día	15 casos	37.5o/o
" 4o. día	9 casos	22.5o/o
" 5o. día	5 casos	12.5o/o
" 6o. día	1 caso	2.5o/o
" 7o. día	0 casos	
" 8o. día	2 casos	5.0o/o
" 9o. día	1 caso	2.5o/o
sin ictericia	3 casos	7.5o/o

Todos los enfermos presentaron dolor epigástrico que duró de 1 a 3 días y luego importante sensación dolorosa en el área hepática, más manifiesta a la puño-percusión.

De acuerdo al estado de conciencia, pudimos establecer estos tres grupos de pacientes: 21 casos (52.5o/o) no presentaron alteraciones, salvo un estado de irritabilidad en algunos; cuatro pacientes manifestaron cambios severos entre obnubilación y estupor y 15 enfermos (37.5o/o) llegaron al coma (tabla 4).

La mortalidad fue de 9 casos (22.5o/o) y todos los fallecimientos se produjeron en el grupo de 15 pacientes que llegaron al coma.

Los exámenes de laboratorio evidenciaron ictericia obstructiva en el 92.5o/o de los casos, leucopenia en el 87.5o/o. Todos los pacientes fallecidos menos uno, presentaron leucopenia importante (menos de 4.000 leucocitos). En general, las transaminasas estuvieron ligeramente elevadas y en un solo caso, la elevación fue importante, correspondiendo a necrosis severa del parénquima al examen histológico. La fosfatasa alcalina se encontró ligeramente elevada y en pocos casos su incremento fue moderado. El tiempo de protrombina estuvo elevado en casi todos los casos; se esperó que se acerque a la normalidad para hacer la biopsia.

### CUADRO HISTOPATOLOGICO

En la tabla 4 se resumen los cambios morfológicos observados en los 31 casos selecciona-

Tabla 4. LESIONES HEPATICAS EN INTOXICACION POR "DIABILLOS"

Pacient.	Dosis Diabli.	Concienc.	Icter. día	Necrosis. hepatoc.	Edema hepatic.	Condensa. citplas.	Colestas. intrac.	Colestas. extrac.
1	20	s.c.	4o.	+		+	+	+
2	10	s.c.	3o.		+++	++	+	++
3	6	s.c.	4o.		+	+	+	
4	20	s.c.	8o.		+		+	+
5	6	s.c.	11o.		+			+
6	18	s.c.	3o.	+	+++	++		+
7	8	s.c.	no			+		
8	5	s.c.	3o.				+	
9	3	s.c.	3o.	+	+++	+++	+++	+++
10	6	s.c.	3o.		+		+	+
11	6	s.c.	8o.		+	+	+	
12	3	s.c.	2o.	+	++	++		+++
13	4	s.c.	no		++			
14	10	s.c.	no					
15	4	s.c.	3o.		+		++	
16	7	s.c.	4o.		+		++	
17	5	s.c.	3o.		++			
18	4	s.c.	4o.		+		+	
19	6	obnubil.	5o.		++		+	
20	10 F	obnubil.	4o.	+		++		
21	10 F	coma	2o.	+++				
22	6	coma	2o.		+++	++	+	+
23	15	coma	3o.		+++	++	+	+
24	8	coma	3o.		+	+		+++
25	3	coma	5o.		++	+	+	+
26	4 F	coma	3o.			+		
27	4	coma	2o.		+	+	+	
28	10 F	coma					+	
29	8 F	coma	3o.				+	+++
30	15 F	coma	2o.	+	+	+		+
31	14 F	coma	9o.		++		+	+++

s.c. = sin cambios. F = fallece

dos para el estudio histológico. Como ya se anticipó en líneas anteriores, no fue posible realizar las biopsias en los primeros días de hospitalización de los pacientes, sino más bien tardíamente, desde el 4o. día en adelante; en dos pacientes que entraron en coma, la biopsia se realizó 32 y 47 días después de la ingestión del tóxico, habiendo fallecido el primero de ellos.

En general, podemos decir que la estruc-

tura lobulillar del parénquima hepático se conservó en casi todos los casos, salvo en aquellos con necrosis; es decir, las trabéculas conservaron su disposición, los espacios porta y sus componentes igual, no hubo cambios en las células de Kupffer. Pero hubo alteraciones del hepatocito en la gran mayoría de pacientes, las mismas que pueden básicamente resumirse en edema, condensación del citoplasma en una banda en-

tre el núcleo y el polo secretorio, colestasis intracelular, colestasis extracelular y a veces daño nuclear; esteatosis se observó en numerosos casos, pero leve y de distribución indiferente.

La necrosis hepatocelular se presentó solamente en 7 pacientes, y solamente en un caso fue masiva, abarcando difusamente el parénquima hepático; en los demás fue necrosis ocasional, focal, sin signos distintivos particulares. De los 7 pacientes que mostraron necrosis hepatocelular, 3 tomaron dosis altas de "diablillos" de 15, 18 y 20 unidades (casos 1, 6 y 30) 2 tomaron 10 unidades cada uno (casos 2 y 20) y 2 pacientes tomaron solamente 3 unidades cada uno (casos 9 y 12). De los pacientes con dosis elevadas, todos tuvieron vómito antes de las 4 horas y su pronóstico fue variado: uno solo falleció con 15 tabletas (caso 30), los otros dos no tuvieron ni siquiera cambios de conciencia. Entre los dos pacientes que tomaron 10 "diablillos", uno tuvo necrosis masiva del hígado (caso 21), el único con este tipo severo de necrosis en toda la casuística, y el otro tuvo leves signos de necrosis.

Edema hepatocelular se presentó en 22 casos: intenso en 5, leve a moderado en 17. Se observó condensación del citoplasma en 13 casos, a veces coincidiendo con colestasis intracelular.

Colestasis hubo en 27 de los 31 casos examinados; de ellos, 9 presentaron colestasis intracelular en forma de granulaciones parduscas de disposición difusa o polar en el hepatocito; 19 presentaron colestasis extracelular, en forma de microtrombos biliares, de distribución preferentemente centrolobulillar, aunque con frecuencia con una distribución totalmente anárquica.

No podemos hacer un relato detenido de cada uno de los casos que presentaron estas alteraciones hepatocelulares, porque el cuadro se presenta imposible de sistematizar: es decir, cualquiera de estos cambios se presenta con ingestión de pocas o muchas tabletas de "diablillos".

## DISCUSION

La intoxicación por "diablillos" es la más frecuente en nuestro hospital, sobre todo a fines del año escolar y en período navideño; la ingestión intencional con propósitos de suicidio, el tipo de "clientela" del hospital Eugenio Espejo, se orienta a este tipo de "veneno" de fácil acceso, y llama la atención la baja o casi nula intoxicación por barbitúricos u otras sustancias.

La mayor parte de pacientes son jóvenes y adolescentes aparentemente en buena salud antes de la intoxicación. Toman los diablillos enteros o diluidos con agua, y todos presentan vómito dentro de las primeras horas de la ingestión. Presumimos que la absorción es rápida y alta, a pesar de que hay autores que han descrito que la absorción del fósforo blanco es lenta (4), pues en todos se presentan los síntomas característicos aún cuando todos tuvieron atención relativamente inmediata, dentro de las primeras 24 horas. Es presumible entonces que la circulación entero-hepática expone al parénquima hepático muy rápidamente frente al tóxico.

Parece que deberíamos admitir que se trata de una intoxicación mixta por fósforo blanco y por clorato de potasio, pero domina el cuadro clínico de intoxicación, fosfórica, como ha sido descrito por otros autores: vómito, ictericia a partir del tercer día, dolor en área hepática, cambios en el estado de conciencia que van de irritabilidad y apatías hasta el coma. La evolución coincide también y se reconocen tres etapas: 1a.) caracterizada por náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea, hematemesis, que pueden evolucionar procozmente a estados de shock y coma dentro de las primeras 24 horas; 2a.) un período aparentemente latente de 1 a 3 días, sin mayor sintomatología; y 3a.) falla hepática progresiva, insuficiencia renal, compromiso serio del SNC. La muerte en la fase temprana se debe a shock o fibrilación ventricular o asistolia (2).

Consideramos la ictericia de tipo obstructivo por edema hepatocelular, con fosfatasa al-

calina elevada, y la leucopenia a veces severa, por probable acción tóxica a nivel de la médula; no está claro si por el fósforo o el clorato de potasio.

Resumiendo podríamos decir que el cuadro clínico de estos pacientes; tiene una imagen bastante característica y definida, reconocible como una entidad y probablemente asimilable a la intoxicación por fósforo blanco. Pero es una imagen evasiva, inestable en todo caso, sin relación con los datos de dosis o forma de ingestión del tóxico; o de su eliminación parcial por el vómito precoz. El número de "diablillos" ingeridos es pequeño o grande en cualesquiera de los tres grupos que hemos considerado de acuerdo al estado de conciencia; la evolución es impredecible y no guarda relación directa con la dosis del tóxico, con el tiempo transcurrido hasta la aparición del vómito o lavado gástrico, con el comportamiento clínico, los hallazgos de laboratorio y el cuadro histopatológico. Es interesante mencionar que en el grupo II estuvo el caso de la niña de 2 años de edad, que se mantuvo apática e icterica por un mes. El tratamiento instaurado, que hemos iniciado precozmente, con una intención "profiláctica" sin duda dio resultados favorables desde el punto de vista clínico, pero no puede ser documentado histológicamente el beneficio a nivel hepático.

Las defunciones se produjeron entre los días 5 y 10, a excepción de una paciente que luego de haber superado desde el punto de vista clínico y de laboratorio un primer episodio de coma hepático, presentó un nuevo estado de coma y falleció a los 32 días. Creemos que si el paciente supera los 10 o 12 primeros días, el pronóstico mejora significativamente.

Los cambios histopatológicos son del todo inespecíficos, y aún más, no tienen casi nada que ver con la intoxicación fosfórica, aparte quizá de la leve esteatosis: la necrosis periportal característica no se observó en ningún caso. Sin embargo, no hay duda de que la mezcla de los "diablillos" es un hepatotóxico, puesto que los pacientes que tienen evolución fatal, todos mueren en coma hepático, y puesto que en todos los casos hay algún grado de lesión hepática

reconocible al microscopio.

Lo que no podemos establecer es una relación directa etiopatogénica entre dosis aparente y manifestaciones. Para explicar esta incoherencia hemos especulado sobre muchos factores que vale enumerar: 1) la composición de los "diablillos" es muy variable, pudiera ser que hay lotes más tóxicos, más solubles y más absorbibles unos que otros, que contengan algunos un tóxico no conocido. 2) A pesar del aparente buen estado de salud de los presuntos suicidas, no conocemos nada de sus particulares susceptibilidades, del estado del hígado antes del tóxico, de la posible utilización de fármacos antes del envenenamiento. 3) Mala información de parte de los pacientes o sus familiares sobre la dosis tóxica ingerida. 4) El tratamiento benefició sin duda a varios pacientes que llegaron al coma y permanecieron varios días en él y luego se recuperaron; pero sus biopsias mostraron lesiones comparables a las de pacientes con menor dosis tóxica. 5) Estamos presumiendo que lo más importante es la lesión hepatocelular por intoxicación fosfórica, pero sabemos que el clorato de potasio puede tener gran significado en la producción del coma. Y finalmente, 6) en cuanto al examen histopatológico, es definitivo el hecho de que las biopsias no se realizaron dentro del mismo plazo en todos los pacientes y más bien se practicaron en forma muy irregular. Es posible que, con un protocolo más riguroso, pudiéramos encontrar mayor correlación entre dosis, evolución, pronóstico y cambios histopatológicos.

Creemos, por la discusión que antecede, que esta comunicación no es sino un planteamiento inicial del problema, que exige una consideración más detenida en el futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bustamante, F., Espinosa, F. y Orti, E.: Experiencias con L-Dopa: L-Dopa en el tratamiento del Coma Hepático y Profilaxia en estados de Pre-coma. L-Dopa en la Intoxicación por Fósforo Blanco. *Boletín Méd. del H. E. Espejo*, 1: 57, 1974.

2. Haddad, L.: *Poisoning and Drug Overdose*. W.B. Saunders Co. Ed., Philadelphia, p. 740-741, 1983.
3. Robbins, S.L. and Contran, R.S.: *Patología Estructural y Funcional*. Interamericana, México, p. 952, 1984.
4. Pérez, V.: *Hígado y Drogas*. Paidós, Argentina, p. 217-218, 1969.