

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**UTILIZACIÓN DE AZUL DE METILENO EN PACIENTES
CON VASOPLEJÍA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN
POR FOSFINAS**

JUDITH ELIZABETH PAIZ HERNÁNDEZ

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Marzo 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.203.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Judith Elizabeth Paiz Hernández

Carné Universitario No.: 100018007

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **UTILIZACIÓN DE AZUL DE METILENO EN PACIENTES CON VASOPLEJÍA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN POR FOSFINAS**

Que fue asesorado: Dr. Renán Kerin Velíz Pérez MSc.

Y revisado por: Dr. Renán Kerin Velíz Pérez MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2017**

Guatemala, 8 de marzo de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General *

Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

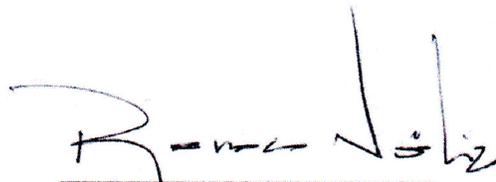
Cuilapa 05 de Octubre de 2012

Dr. Miguel Eduardo García
Coordinador Especifico
Programa de Maestría u Especialidades
Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa

Respetable Doctor reciba un cordial saludo y exitos al frente de sus actividades diarias:

El asesor de la tesis en Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa hace constar que ha sido revisado y corregido el informe final de tesis de la Dra. Judith Elizabeth Paiz Hernández con carné 100018007 de la maestría en Ciencias Médicas de Medicina Interna titulada "UTILIZACION DE AZUL DE METILENO EN PACIENTES CON VASOPLEJÍA SECUNDARIA A INTOXICACION POR FOSFINAS", sin otro particular me suscribo.

Atentamente,



Dr. Renán Velíz

Asesor

Medicina Interna



Cuilapa 05 de Octubre de 2012

Dr. Miguel Eduardo García
Coordinador Especifico
Programa de Maestría u Especialidades
Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa

Respetable Doctor reciba un cordial saludo y exitos al frente de sus actividades diarias:

El asesor de la tesis en Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa hace constar que ha sido revisado y corregido el informe final de tesis de la Dra. Judith Elizabeth Paiz Hernández con carné 100018007 de la maestría en Ciencias Médicas de Medicina Interna titulada "UTILIZACION DE AZUL DE METILENO EN PACIENTES CON VASOPLEJÍA SECUNDARIA A INTOXICACION POR FOSFINAS", sin otro particular me suscribo.

Atentamente,

Dr. Renán Velíz

Revisor

Medicina Interna

RESUMEN

La intoxicación por fosfuro de aluminio provoca vasoplejía generalizada presentándose de forma inmediata un cuadro clínico dependiente de la dosis absorbida. En adulto más de 3 gramos sin tratamiento representa una letalidad del 100%. Se ha observado que factores como la venta libre en tiendas de agroveterinaria sin mayor requisito y su alta toxicidad; contribuyen a la alta mortalidad que esta provoca.

El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de la administración de azul de metileno en pacientes con vasoplejía secundaria a intoxicación por fosfinas en pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Cuilapa, Santa Rosa.

En un estudio prospectivo se siguió el desenlace de 13 casos de pacientes ingresados a los Servicios de Medicina Interna, durante el período comprendido entre septiembre de 2010 a mayo de 2011. A todos los pacientes se les administró azul de metileno con una dosis inicial de carga de 2mg/kg de peso en infusión lenta y luego dosis de mantenimiento en infusión continua de 1 mg/kg/hora durante un período de 12 horas.

Tras la administración de azul de metileno y otras intervenciones terapéuticas se pudo revertir los efectos hemodinámicos adversos en 7 de 13 pacientes con vasoplejía secundaria a la intoxicación con fosfinas que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa. La letalidad de intoxicación por fosfinas en pacientes que recibieron azul de metileno disminuyó en un 33% en relación a datos previos de pacientes que no recibieron esta terapéutica, sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa por lo cual se necesitan realizar más estudios para determinar el efecto de esta terapéutica en el tratamiento de la intoxicación por fosfinas.

Palabras Clave: *Toxicología clínica, fosfuro de aluminio, azul de metileno, intoxicación por plaguicidas.*

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen.....	i
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1 Propiedades del fosforo de aluminio	
2.2 Toxicología clínica	
2.3 Uso del azul de metileno	
3. Objetivos.....	17
3.1 Objetivo General	
3.2 Objetivos Específicos	
4. Material y Métodos.....	18
4.1 Tipo y diseño del estudio	
4.2 Variables a estudiar	
4.3 Universo	
4.4 Muestra	
4.5 Metodología	
4.6 Técnica de recolección de datos	
4.7 Tabulación y análisis	
4.8 Consideraciones éticas	
5. Resultados.....	21
6. Discusión y Análisis.....	26
6.1 Conclusiones	
6.2 Recomendaciones	
7. Referencias Bibliográficas.....	30
8. Anexos.....	32
8.1 Consentimiento informado	
8.2 Boleta de Recolección de Datos	
8.3 Grado de severidad de la intoxicación	
8.4 Nota de azul de metileno	

AGRADECIMIENTOS

- **A DIOS:** porque a pesar de que muchas veces puse mis intereses por encima de Ti nunca me fallaste y aunque no soy tu hija más devota, en Ti confío. Siempre me has ayudado a seguir adelante y por Ti aun no pierdo la esperanza, sé que todos pueden decepcionarme menos Tú y reconozco que sin Ti no hubiese podido sobrevivir estos últimos años. Muchas gracias.
- **A mi familia: Mis padres:Arnoldo y Judith; hermanos: Susana, Marta, Vivian, Arnoldo; mis amados sobrino; Mis abuelitos.** Por ser más de lo que pedi y de lo que en algunas ocasiones merecia. Por dar más de lo que necesite. Por brindarme todo lo que me hizo falta antes de que lo notara, antes de que lo pidiera. Por valerse de sus experiencias para enseñarme el valor de prever. Por tener paciencia que tantas veces he necesitado. Les agradezco principalmente por haberme dejado ser, porque estoy orgullosa de quién soy y de quien he sido. Por velar por mi. Junto a ustedes aprendí que soy justo lo que siempre he querido ser.
- **A mi amado esposo, Victor:** Gracias por los sacrificios que implico que estudiara ya casada. Hoy me gradúo yo, pero el triunfo y mérito es de los dos. Gracias por tu apóyo y comprensión.
- **A mis amados hijos: José Fabián y Victor Adrián:** Son el regalo más valioso que Dios podría haberme dado y asu lado soy extraordnariamente feliz. Los amo.
- **A la familia Suchini Leytán:** porque han sido mi segunda familia, gracias por su cariño y amistad durante estos años. Son parte importante de mi y los quiero mucho.
- **Al Doctor Renán Veliz:** gracias por haberme aceptado como su alumna y sobre todo, por haberme sugerido el tema de esta tesis. Fue un aciertop y he aprendido mucho haciéndola.
- A todos aquellos que de una u otra forma contribuyeron con la realización de esta tesis.

1. INTRODUCCIÓN

En Guatemala, a pesar de no reconocerse su importancia, la agricultura familiar campesina produce el 70% de los alimentos que llegan a la mesa, 890,000 hectáreas se utilizan en cultivos anuales (maíz, frijol, arroz) y aproximadamente 5 millones de personas se benefician directamente de esta actividad, que contribuye con un 14% a la conformación del PIB nacional, representando la inversión más importante a nacional, dinamizando el comercio local, regional e internacional, y al practicarse de forma sustentable favoreciendo al medio ambiente.

Diversos plaguicidas son utilizados en dicho ámbito, siendo el fosforo de aluminio uno de los más peligrosos, responsable de una alta tasa de morbimortalidad, lo que exige a todo personal de la salud estar debidamente preparado para enfrentar los casos de intoxicaciones por este plaguicida.

La intoxicación por fosfinas provoca vasoplejía generalizada presentándose de forma inmediata un cuadro clínico dependiente de la dosis absorbida. En adulto más de 3 gramos sin tratamiento representa una mortalidad del 100%. Se ha observado que factores como la venta libre en tiendas de agroveterinaria sin mayor requisito y su alta toxicidad; contribuyen a la alta mortalidad que esta provoca.

La intoxicación por fosfinas en el ámbito de salud pública es la responsable del 33% de todas las intoxicaciones médicas del Hospital Regional de Cuilapa, según datos obtenidos de la tesis Prevalencia y Estadificación de los pacientes con Intento Suicida en el Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa de enero a diciembre del año 2009 lo cual representa una alta tasa de morbi-mortalidad ya que dicha sustancia se clasifica según la escala de valoración de la peligrosidad del suicidio como de peligrosidad alta con muy mal pronóstico. En este estudio se documentaron 57 intentos suicidas, siendo el fosforo de aluminio la sustancia más utilizada por su fácil obtención.

Este estudio prospectivo muestra los resultados obtenidos en la utilización de azul de metileno en pacientes con vasoplejía secundaria a intoxicación por fosfinas en pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Cuilapa, Santa Rosa, durante el período comprendido entre septiembre de 2010 a mayo de 2011.

2. ANTECEDENTES

Uno de los plaguicidas más peligrosos y más utilizados por nuestros agricultores es el Fosforo de Aluminio. El cuál al entrar en contacto con el aire libera un gas Fosfina, que es muy tóxico para el organismo. En el ámbito de Salud Pública este plaguicida es el responsable de una alta tasa de Morbi-Mortalidad. Por lo que el Médico debe estar preparado para enfrentar los casos de intoxicaciones por este plaguicida. (1)

2.1 Características del Fosforo de aluminio

2.1.1 Presentaciones

TABLETA PLANA de 3 g. Envasada en tubos de aluminio o sobres de 3 a 30 tabletas/tubo. La presentación más común es de 20 tabletas/tubo; 16 tubos por lata; 12 latas por caja con 3840 tabletas (2).



TABLETA ESFERICA de 3 g. Envasada normalmente en frascos de aluminio de 500 tabletas por frasco, 14 frascos por caja con 7000 tabletas (2).

PELLETS de 0.6 g. En frascos de aluminio de 1667 pellets por frasco, 21 frascos por caja con 35,007 pellets (21 kg) por caja (2).



2.1.2 Propiedades químicas

Libera Gas Fosfina al entrar en contacto con el aire, lo que lo diferencia del fosfuro de Zinc, el cual requiere de contacto con ácido para liberar gas.



Tableta recién colocada en contacto con la atmosfera.



Reacción de liberación de la Fosfina.



Fosfina totalmente liberada.

Las dosis se expresan en tabletas de 3.0 g de **Fosfuro de Aluminio**, que desprenden 1 g de fosfina. En el caso de los pellets de 0.6 g (con desprendimiento de 0.2 g de fosfina) (2).

DL50 (DOSIS LETAL MEDIA): Su DL50 para el hombre es de 20 mg/kg. Y su CMT es de 0,1 Centímetro cúbico/m³ (Concentración máxima tolerable para 8 horas de trabajo) (1).

2.1.2 Estructura Química:



2.1.3 Otras variantes

El Fosfuro de Aluminio está diseñado para aplicaciones en silos, almacenes con grano a granel, carros de ferrocarril, compartimentos de barcos, molinos de harina y bodegas.

El Fosfuro de Aluminio se usa también para combate de roedores. Una buena fumigación depende de la calidad del fumigante y de la técnica apropiada de aplicación.

El Fosfuro de Magnesio es un fumigante que al igual que **el Fosfuro de Aluminio**, genera 1 gramo de Fosfina por cada tableta de 3 gramos. Tiene sin embargo características únicas, que lo hacen recomendable para ciertos usos:

Libera el gas fosfina en solo 1-2 horas, tras la exposición a la humedad atmosférica.

Requiere menor tiempo de exposición que el fosfuro de aluminio y es por tanto ideal para fumigaciones en que el tiempo de exposición es crítico.

Se ofrece también en presentación de tabletas, "pellets" y sobres, para satisfacer necesidades especiales (2).

2.1.4 Nombres comerciales

GASTOXIN, PHOSTEK, GASTION, TEKPHOS, PHOSFINO, FUMIGAS, ACOSTOXIN, PHOSTOXIN, CELFOS, DETIA GAS, DELICIA.

2.1.5 Toxicidad del fosforo de aluminio

Pueden darse dos tipos de intoxicaciones:

- **Voluntaria:** -Intento Suicidio
-Suicidio
-Intento de Homicidio
-Homicidio
- **Involuntaria:** -Accidental
-Laboral

La principal vía de entrada al organismo del Fosforo de Aluminio es la vía Oral. Sin embargo, su principal vía de absorción es la vía respiratoria. (1)

2.1.6 Vías de absorción

Dérmica: La Hidrólisis del fosforo de Aluminio en la piel intacta, trae consigo la formación de fosfina gaseosa, lo cual se absorbe por vía inhalatoria. La absorción por la piel es insignificante, y no se reportan casos de intoxicación por ésta única vía.

Oral: La ingestión de pastillas de Fosforo de Aluminio, resulta en la detección de fosfina hidrolizada en el hígado, lo que indica que se absorbe por dicha vía en un buen porcentaje.

La Pastilla de Fosforo de Aluminio al ingresar al sistema digestivo trae consigo la formación de fosfina gaseosa, lo cual facilita la absorción además por la vía respiratoria.

Mucosa: Se ha determinado que al ponerse en contacto con membranas mucosas (vagina), hay evaporación de la fosfina lo que favorece su absorción por vía respiratoria. Sin embargo, en dicha mucosa puede haber mínima absorción.

Vía aérea: El 90 % es absorbido por esta vía. La exposición a bajas concentraciones de fosfina en el aire, permite que el tóxico sea absorbido fácilmente por el aire inspirado, encontrándose niveles tóxicos rápidamente en sangre de los individuos afectados.

Es importante señalar que todas las vías anteriores favorecen la absorción respiratoria (1).

2.1.7 Biotransformación

La fosfina hidrolizada al ser ingresada al torrente circulatorio, tiende a acumularse a nivel de endotelio principalmente en: neumocitos, hígado sistema cardiovascular y renal. Se ha demostrado en animales de experimentación que la fosfina hidrolizada puede detectarse en el sistema nervioso central (1).

2.1.8 Fisiología

La fosfina Hidrolizada se une a los endotelios en general, estimulando la formación de radicales libres, probablemente a través de la estimulación de la fosfolipasa, con la degradación de los lípidos de la membrana celular. Esta formación de radicales libres provoca alteración de la permeabilidad de la membrana, con la introducción de calcio (segundo mensajero) al interior de la célula. El calcio a nivel de la mitocondria estimula la formación del citocromo oxidasa inhibiendo de esta forma la respiración celular.

Las altas concentraciones de calcio, estimulan la formación del Oxido Nítrico (Factor relajante del endotelio), el cual provoca la vasoplejía generalizada además de ayudar a eliminar los radicales libres.

A nivel enzimático la concentración de calcio, provoca la inhibición de las enzimas, con enlentecimiento de las reacciones bioquímicas, lo que en conjunto conlleva a muerte celular.

En el corazón la fosfina provoca pericarditis y miocarditis, pudiendo provocar sangrado a nivel miocárdico; junto con la vasoplejía generalizada esto conlleva al shock cardiogénico.

Al ser inhalada la fosfina tiende a unirse a las membranas celulares de los neumocitos, donde por un mecanismo no bien determinado desencadena la formación de radicales libres y segundos mensajeros de origen lipídico. Esta unión a los mastocitos provoca disminución del surfactante, con disminución de la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar.

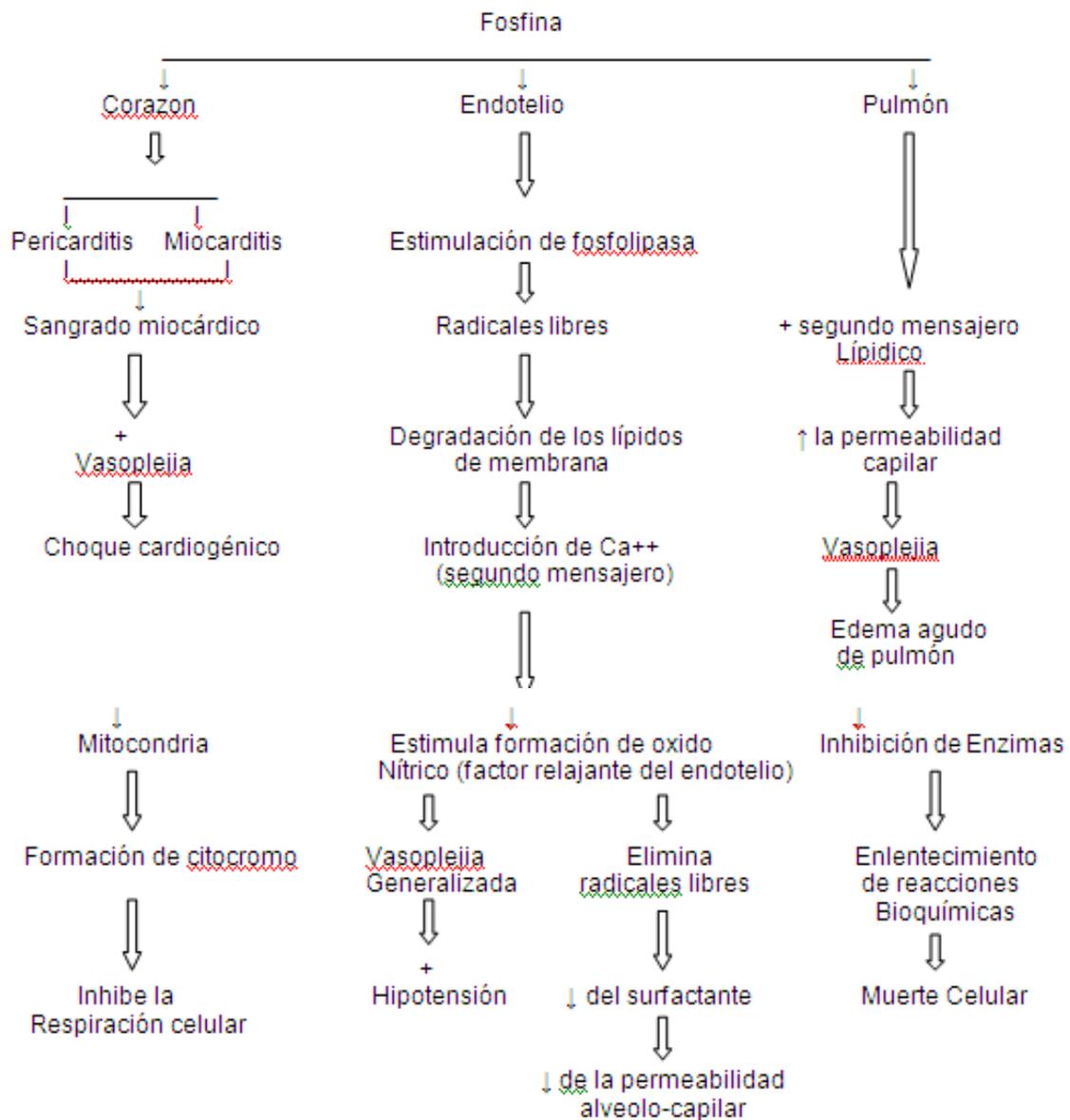
En el pulmón, el aumento de la permeabilidad capilar, la vasoplejía, y el shock cardiogénico y el daño pulmonar directo de la fosfina, precipitan la formación del edema agudo de pulmón.

A nivel renal la fosfina provoca vasoplejía y con el bajo gasto cardíaco desencadenan la formación de Insuficiencia renal aguda, además del daño del endotelio capilar renal, que empeora el pronóstico del paciente (1).

2.1.9 Vías de Eliminación

Respiratoria: Representa la principal vía de eliminación. Por ella se elimina aproximadamente un 90% del tóxico absorbido. Esta puede mantenerse hasta 3 a 5 días posterior a la contaminación, lo que nos permite determinar las concentraciones del tóxico en el aire expirado para el diagnóstico. El 10 % aproximadamente puede eliminarse a nivel:

ESQUEMA FISIOPATOLOGICO DE LA INTOXICACION POR FOSFINAS:



I

2.2. Toxicología clínica de la intoxicación por fosforo de aluminio

2.2.1 Manifestaciones clínicas de la intoxicación por fosforo de aluminio

Pueden presentarse inmediatamente o en las primeras horas dependiendo de la dosis absorbida. En adulto más de 3 gramos sin tratamiento representa una mortalidad del 100%.

Síntomas: El paciente, presenta un cuadro de ansiedad, angustia, halitosis característica a pescado en descomposición, puede presentar tinnitus, acufenos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, trastornos de la conciencia desde somnolencia hasta coma y posterior la muerte. Posterior a la primera hora si la dosis es alta, se presenta dolor torácico, cianosis, dificultad respiratoria, auscultándose crépitos en marea con aparición de edema agudo de pulmón y muerte. El cuadro inicial del paciente intoxicado se caracteriza por el cuadro de **hipotensión arterial**, que, si no es controlada a tiempo, precipita el shock cardiogénico y el edema agudo de pulmón.

A nivel Cardiovascular: En el sistema cardiovascular, además de la hipotensión, se manifiesta la aparición de arritmias por la pericarditis y miocarditis que provoca el tóxico.

Inicialmente hay taquicardia sinusal seguido de alteración del intervalo ST en el electrocardiograma, con aparición de bloqueo de la rama izquierda del Haz de His, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular con fibrilación ventricular y paro cardíaco subsecuentemente. Estas arritmias cardíacas constituyen la principal causa de muerte en las primeras 24 horas. Otra alteración cardíaca que se registra es el Bloqueo Auriculo-Ventricular Completo.

A nivel Hepático: El paciente puede presentar dolor en el hipocondrio derecho seguido de alteración de las pruebas enzimáticas hepáticas que puede desencadenar una hepatitis tóxica, con coagulación intravascular diseminada (CID) y muerte. Estas alteraciones son poco frecuentes.

A nivel Renal: Si el cuadro de hipotensión no es controlado en las primeras horas el paciente presenta oliguria, con aumento de los cuerpos azoados y se desencadena insuficiencia renal, la cual también es favorecida por la vasoplejía. La Insuficiencia Renal Aguda empeora la evolución del paciente.

A nivel Pulmonar: El paciente presenta Edema Agudo de Pulmón Tóxico. Caracterizado por: acumulación de líquido en el intersticio, en el alveolo y daño de la membrana alveolo capilar. El paciente puede presentar agravamiento de su estado entre dos a tres semanas posteriores al cuadro agudo de la intoxicación, debido a que el tóxico puede acumularse en el tejido lipídico, es oxidado y liberado nuevamente a circulación (1).

2.2.2 Manejo clínico

Es importante la Historia clínica. En el interrogatorio se obtendrá información sobre:

La cantidad del tóxico Ingerido.

La vía de penetración del toxico al organismo.

El tiempo transcurrido desde su ingesta.

La confirmación de sí se trata del fosfuro de aluminio (ya sea con el nombre del plaguicida, comercial o genérico si lo conocen y/o si conservan el recipiente del mismo y el uso que le dan al mismo).

Si vomitó posterior a su ingesta.

Los procedimientos que recibió antes de su ingreso a emergencia.

Si el paciente lo ingiere accidentalmente o por intento suicida.

2.2.3 Manifestaciones Clínicas

Es importante detectar el olor característico de la intoxicación por fosfina (como de pescado en descomposición o ajo). Esta halitosis se presenta básicamente en los pacientes que han ingerido por vía gástrica el Fosfuro de Aluminio. También puede presentarse hipotensión arterial y pericarditis

2.2.4 Exámenes

- Electrocardiograma con monitoreo cardíaco permanente: Presentará alternancia eléctrica y alteraciones del ST. Datos de Pericarditis. Infradesnivel del Punto J con infra o supra desnivel del ST de acuerdo a la derivación.
- Cromatografía Gaseosa o líquida, para determinar los niveles del tóxico en el aire espirado o líquidos biológicos.

- Radiografía de Tórax.
- Pruebas de función hepática y renal: -Transaminasas, Bilirrubinas, TP, TPT, Fosfatasas, Nitrógeno de Urea, Creatinina.
- Gasometría
- Ionograma (1)

2.2.5 Tratamiento

Para el tratamiento debemos seguir los siguientes pasos:

Medidas de soporte vitales: Vigilar las vías respiratorias garantizando su permeabilidad. Retirar cuerpos extraños, restos de vómitos y aspire secreciones. Debe efectuarse la intubación endotraqueal, para evitar se siga absorbiendo el tóxico, y si existe ventilador mecánico, colocarlo para aumentar la eliminación del mismo. Se recomienda a FR más de 20 por minuto, con PEEP. El paciente por lo general asiste al servicio de emergencia consiente, por lo que se requiere la sedación para colocar el tubo orotraqueal. Para ello se puede utilizar thiopental a dosis de 3-5 mg/kg iv en bolo o diazepam a dosis de 10 mg iv. La mejoría clínica y la concentración de los gases arteriales son parámetros útiles para determinar cuándo retirar el ventilador.

Vigilar la función pulmonar: Canalizar vía venosa con cánula gruesa y colocar catéter central. Los líquidos glucosados y salinos en la evolución empeoran el cuadro de Intoxicación por lo que se recomienda el uso de expansores plasmáticos o hartman, ringer, (expansores: dextran, plasma, hemasel etc.). Debe realizarse monitoreo de la concentración de potasio sérico, ya que, por daño celular, existe salida del potasio intracelular con la consecuente hiperpotasemia lo que predispone a la aparición de arritmias. Administrar vasopresores desde la confirmación del diagnóstico haga control estricto de la presión arterial. La dosis inicial de dopamina debe ser de 5 a 10 microgramos/kg. /minuto, que se puede aumentar en forma gradual hasta 20 microgramos/kg. /minuto si la situación clínica así lo indica. Debe de vigilarse presión arterial cada 5 a 10 minutos y subir dosis de dopamina hasta lograr control de la misma. Se puede utilizar además infusión de adrenalina o dobutamina si está a disposición.

Debe realizarse monitoreo continuo de la función cardiaca por la aparición de arritmias.

Descontaminación: Tomar las precauciones necesarias para evitar la intoxicación de quien realice esta maniobra. Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado. Administrar oxígeno. Quitar la ropa, lavar el cabello y la piel contaminada con abundante agua y jabón. Utilizar guantes impermeables. Es importante proteger la vía respiratoria, para evitar la bronco aspiración y favorecer la excreción del tóxico. Debe de entubarse al paciente previamente a estas maniobras. En caso de ingestión, no administre leche, pues acelera la absorción del material tóxico. Si el paciente ha presentado vómito y está consciente se debe administrar carbón activado. Además, se usa carbón activado en dosis para adultos 1 g/kg de peso corporal diluidos en 300 ml de agua. Finalmente, considerar lavado gástrico el cual se debe realizar después de haber protegido las vías respiratorias con el tubo endotraqueal, de la aplicación adecuada de la técnica depende el éxito de esta maniobra. Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico, posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica o con solución de permanganato de potasio a una concentración de 1:5000 diluido y filtrado correctamente para evitar daño en las paredes del estómago o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto y hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico. En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad. Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 - 300 ml en el adulto y 15 ml / Kg. en el niño. La máxima utilidad del lavado gástrico es las primeras 4 horas posteriores a la ingesta. Cuando se administra carbón activado éste debe ir asociado al uso de catárticos (sí el paciente no presenta diarrea). Si se usa sorbitol la dosis en adultos y mayores de 12 años 1 g/kg de peso corporal o manitol en dosis de 3 - 4 ml/kg. de peso corporal.

Aumento de la excreción del tóxico: Recordemos que la principal vía de eliminación de la fosfina es por vía respiratoria por lo tanto debemos colocar tubo endotraqueal y conectar al paciente a un ventilador. La frecuencia respiratoria debe ser mayor de 20 por minuto y debe ser con PEEP >5. Para favorecer la eliminación del tóxico absorbido por vía renal debe mantenerse una diuresis adecuada de por lo menos 50 - 60 ml/hora. Esto lo podemos hacer mejorando el bajo gasto, pasando expansores plasmático y dopamina a dosis de 5-10 microgramos/kg/minuto aumentado si es necesario a 20-50 microgramos/kg/minuto.

Antídotos: No existe antídoto específico.

2.2.6 Tratamiento sintomático

Hipotensión: No debe esperarse a que aparezcan los síntomas de la hipotensión para iniciar su tratamiento, ya que esto nos pone en peligro de tratar una hipotensión irreversible con sus complicaciones acompañantes. La hipotensión debe ser tratada con soluciones expansores del plasma o dopamina, adrenalina o Dobutamina.

Complicaciones cardiacas: La pancarditis, fibrilación ventricular o extrasístoles ventriculares. Son las principales causas de muerte en las primeras 24 horas, deben ser tratadas cuando aparezca la primera ESV. Las extrasístoles ventriculares pueden ser tratadas con Lidocaína a dosis de 0.5-1.5 mg/kg/bolo. Un segundo bolo aplicado debe ser la mitad de la primera aplicación. Seguida de una infusión continua a dosis de 1-4 mg/minuto. La Fibrilación Ventricular puede ser tratada de inicio con desfibrilación a 200, 300 y 360 Jules respectivamente. La taquicardia sinusal rebelde debe ser tratada con Digoxina a dosis de 0.25-0.5 mg iv. La bradicardia sinusal y los bloqueos auticuloventriculares deben ser tratadas con atropina a dosis de 0.4-1 mg iv. En niños la dosis iv oscila entre 0.01 a 0.03 mg/kg. Si se tiene marcapaso temporal, debe ser implantado, con cuadros que tienden a resolver en 3 a 5 días. Si se presenta pericarditis o miocarditis administrar Hidrocortisona a dosis de 500 mg iv cada 4-6 horas en el adulto y 5-10 mg/kg en los niños. Si tenemos a mano Metilprednisolona aplicar 1 gr iv.

Complicaciones pulmonares: En caso de edema pulmonar, si el paciente es tratado adecuadamente la evolución al edema agudo de pulmón es mínima. De presentarse debe de tratarse como tal. Paciente conectado a ventilador. Valorar uso de diuréticos, como furosemida a dosis de 40-80 mg iv. Se puede llegar a utilizar hasta 600 mg en 24 horas. También valorar uso de digitálicos como la Digoxina a 0.25-0.5 mg iv. Se debe utilizar dopamina a dosis antes descritas. Usar morfina si es necesario.

Complicaciones renales: Para evitar su aparición debe mejorarse en las primeras 24 horas la hipotensión arterial para mejorar el bajo gasto. En caso de presentarse está indicada la Hemodiálisis, y Diálisis Peritoneal, para control de las complicaciones de la IRA.

Complicaciones neurológicas: Si se presentan convulsiones, debe administrarse diazepam en dosis de 10 mg en el adulto repitiendo la dosis cada 5 a 10 minutos hasta yugular la convulsión, con un máximo de 3 dosis.

Complicaciones hematológicas: En caso de haber formación de meta hemoglobinopatía, suministrar ácido ascórbico (vitamina C), 5 cm³ de solución a 10%, varias veces al día. Thionina 10 cm³ de solución a 0,2% por vía intravenosa o intramuscular.

2.2.7 Pronóstico

Sin tratamiento la mortalidad es del 70 al 100%, el tratamiento de descontaminación es de vital importancia, ya que disminuye la dosis absorbida y de esta forma las complicaciones. Después del tercer día el cuadro clínico de base mejora hasta volverse asintomático.

2.3 Azul de metileno

El azul de metileno o bis (dimetilamino) cloruro de fenazonio trihidratado es un potente inhibidor de la forma soluble de la guanilato-ciclasa. El azul de metileno tiene una vida media plasmática de treinta minutos con una duración de acción de 10 a 60 minutos después de la inyección en bolo. La dosis letal media (DL₅₀) es de 40 mg/Kg (3).

Se ha empleado desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de la metahemoglobinemia y la intoxicación por nitratos.

El óxido nítrico que es un mediador fundamental en la intoxicación por fosfinas se sintetiza a partir de la L-arginina por la acción de la sintetasa de óxido nítrico. En condiciones normales, el óxido nítrico regula la función cardiovascular, pulmonar, neurológica, renal e inmunológica así como de plaquetas y leucocitos; sin embargo, la sobreproducción de éste por la activación de la sintetasa inducible estimulada por la fosfina lleva a la hipotensión y a la disfunción miocárdica que se observa en la intoxicación por fosfinas y que es refractaria al uso de vasopresores e inotrópicos (4 – 6)

El óxido nítrico sintetizado a partir de las sintetasa inducibles o constitutivas, actúa a nivel celular por dos mecanismos: 1) mediante la activación de la guanilato-ciclasa soluble en el citosol. 2) mediante mecanismos independientes de esta enzima (7, 8).

El incremento en la activación de la vía guanilato-ciclasa soluble es la causante de la relajación del músculo liso arteriolar y de la depresión de la función ventricular que como se ha comentado previamente, son datos característicos de la intoxicación por fosfinas (7, 9).

Dado que la guanilato-ciclasa es el mensajero del óxido nítrico, la inhibición de ésta en la vasoplejía por intoxicación por disulfuro puede atenuar los efectos hemodinámicos de éste (1).

Además del bloqueo de la guanilato-ciclasa, se han postulado otros dos mecanismos de acción del azul de metileno en el paciente con intoxicación por fosfinas: a) La regulación en la producción de eicosanoides por las células endoteliales y b) La inhibición de la superóxido dismutasa, la cual a su vez interfiere con las acciones del óxido nítrico (10, 11).

Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que el azul de metileno revierte la pérdida de la respuesta vascular de anillos aórticos tratados con endotoxina, además de revertir la hipotensión inducida, sin afectar los flujos sanguíneos regionales. Se ha demostrado, que el azul de metileno previene la vasodilatación inducida por lipopolisacáridos e interleucina I, revirtiendo la hipotensión y depresión miocárdica (11, 12).

Al no haber respuesta al manejo habitual con líquidos, aminas, se inicia con azul de metileno con dosis de impregnación de 2 mg/Kg para posteriormente continuar infusión de 1 mg/Kg/h por 12 horas.

En estudios experimentales en pacientes con shock séptico que presentaron vasoplejía y en los cuales se utilizó azul de metileno la respuesta hemodinámica encontrada fue: incremento de la presión arterial media, incremento de la resistencia vascular sistémica, mejoría de la eficiencia cardíaca manifestada por incremento del volumen latido miocardio, mejoría del aporte de oxígeno, así como del incremento en las fases iniciales de la infusión de las resistencias vasculares pulmonares y del corto circuito intrapulmonar, (este último evento es

secundario a pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica), así como mejoría en la respuesta vascular a las aminas vasopresores (13, 14).

En el estudio Zhang, corroboró que dosis bajas de azul de metileno (2.5-5 mg/Kg) además de la mejoría hemodinámica sistémica, incrementaban de manera selectiva el flujo mesentérico, pero a dosis más alta (5-20 mg/Kg) empeoraba la depresión miocárdica y la hipotensión sistémica (14).

Luego de realizar esta revisión bibliográfica, se cuenta con suficientes elementos críticos para concluir que el azul de metileno es una alternativa terapéutica útil en pacientes en fase temprana de vasoplejía sin evidencia de fallas orgánicas y no hay respuesta al manejo con líquidos, y aminas vasopresores.

3 OBJETIVOS

3.1 General

Determinar si el azul de metileno, revierte los efectos hemodinámicos adversos en pacientes que han sufrido una intoxicación con fosfinas.

3.2 Específicos

1. Determinar el número de casos de Intoxicación por fosfina que visitaron el Hospital Regional de Cuilapa durante el año mayo de septiembre de 2010 a mayo de 2011.
2. Caracterizar desde el punto sociodemográfico a los pacientes con Intoxicación por fosfinas.
3. Determinar el grado de Intoxicación según la escala de severidad de las intoxicaciones - IPCS / EAPCCT, en que se encuentran los pacientes al ser ingresados en el Hospital Regional de Cuilapa.
4. Comparar la letalidad por intoxicación por fosfinas tras la administración de azul de metileno con datos previos de pacientes que no recibieron azul de metileno.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de estudio: Enfoque cuantitativo con un diseño preexperimental, que consiste en aplicar un tratamiento experimental a un grupo sin que se haga una comparación con un grupo control.

4.1.1 Área de estudio

Hospital Regional de Cuilapa, servicios de Medicina Interna

4.2 Variables a estudiar

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	OPERACIONALIZACION	TIPO	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Según años cumplidos	Cuantitativa	Años
Sexo	conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Lo indicado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Ocupación	Actividad principal	Según la actividad que realice	Cualitativa nominal	Agricultor Ama de casa

	remunerativa		politémica	Piloto Estudiante
Escolaridad	Años de escolaridad	Según la capacidad de leer y escribir	Cualitativa nominal dicotómica	Alfabeto Analfabeto
Severidad	Descripción de cuan grave es el problema	Según la Escala de Severidad de las Intoxicaciones IPCS/EAPCCT	Cualitativa ordinal	Nula (0) Leve (1) Moderada (2) Severa (3) Fatal (4)
Respuesta Final	Condición resultante	Según condición final como respuesta al tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo Fallecido

4.3 Universo

Todos los pacientes que ingresaron al Hospital Regional de Cuilapa.

4.4 Muestra

Todos los pacientes que ingresaron a los servicios de hospitalización de Medicina Interna por ingesta de fosfina en el período de septiembre de 2010 a mayo del 2011.

4.4.1 Criterios de inclusión: pacientes con historia de ingesta y/o sintomatología compatible con Intoxicación con fosfinas.

4.5 Metodología

Se administró Azul de Metileno a los pacientes que presentaron criterios de inclusión, empleándose Azul de Metileno a una concentración de 1g/100ml envasados en frascos color ámbar de 100 ml, 1 frasco por paciente = 1 gr/100 cc), los cuales fueron esterilizados en la autoclave del servicio de central de equipos del Hospital Regional de Cuilapa.

4.6 Técnica de recolección de datos

Instrumento encuesta en base a las variables. Se hizo a partir de la información registrada en el expediente clínico y entrevista personal con el paciente.

4.7 Tabulación y análisis

Se utilizó el programa Microsoft Excel versión 2007.

Se resumieron los datos a través de tablas de frecuencias absolutas y relativas. Se usó una tabla de contingencia para evaluar asociación entre variables cualitativas, riesgo relativo con intervalo de confianza del 95% y la prueba Exacta de Fisher para evaluar significancia, dado el reducido tamaño de muestra.

4.8 Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento informado a todo paciente previo a la realización de la encuesta utilizada (ver anexo 8.1).

5. RESULTADOS

En este estudio, realizado durante septiembre de 2010 a mayo de 2011, se registró un total de 13 pacientes con manifestaciones clínicas de intoxicación por fosfina, de los cuales el 100% fue por ingesta voluntaria con el fin de suicidarse, tras una serie de eventos personales. Dado que en este periodo se reportaron un total de 57 pacientes que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, el porcentaje de pacientes de intoxicación por fosfina corresponde al 22.8% del total de pacientes ingresados por intento suicida, como se muestra en la tabla 1.

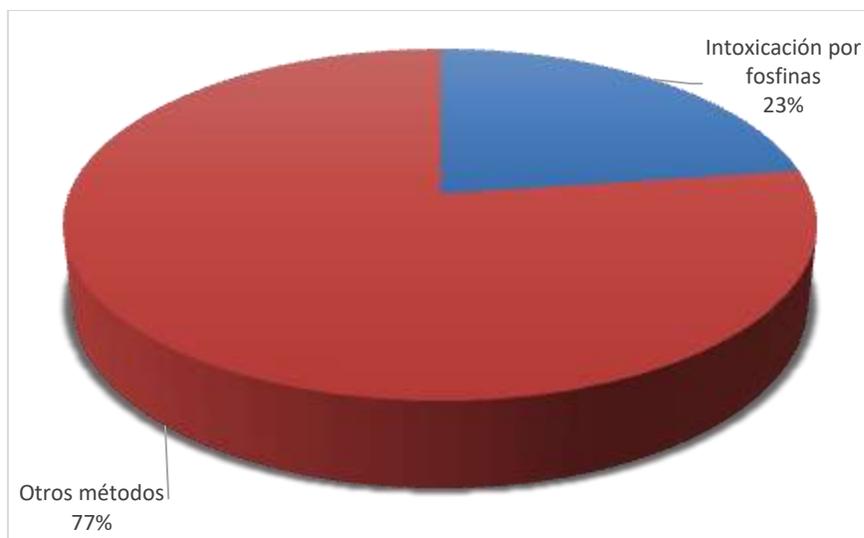
Tabla 1. Frecuencia de intento suicida por intoxicación por fosfinas, Hospital Regional de Cuilapa, septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 57)

Intento suicida por fosfinas	Frecuencia	Porcentaje
Intoxicación por fosfinas	13	22.8%
Otros métodos	44	77.2%

IC 95% 11.04 a 34.58

También puede observarse en la tabla 1, que, basado en este estudio, el porcentaje de pacientes que ingresan a este hospital por intoxicación asociada a fosfinas podría variar entre el 11.04% al 34.58%.

Gráfica 1. Frecuencia de intento suicida por intoxicación por fosfinas, Hospital Regional de Cuilapa, septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 57)



Luego se presenta la caracterización por sexo, edad, escolaridad, religión y trabajos realizados en la tabla 2. Donde puede observarse que la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (76.9%), con edades comprendidas entre menor a 20 años a 30 años (92.3%), de profesión agricultor (53.8%), alfabetos (76.9%) y que profesaban religión católica (53.8%).

Tabla 2. Caracterización sociodemográfica de pacientes con de intento suicida por intoxicación por fosfinas, ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 13)

Variables	Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	3	23.1%
	Masculino	10	76.9%
Edad	< 20 años	5	38.5%
	20 a 30 años	7	53.8%
	31 a 40 años	0	0.0%
	41 a 50 años	0	0.0%
	Mayor de 50 años	1	7.7%
Profesión	Agricultor	7	53.8%
	Ama de casa	3	23.1%
	Piloto	1	7.7%
	Estudiante	2	15.4%
Escolaridad	Alfabeto	10	76.9%
	Analfabeto	3	23.1%
Religión	Católico (a)	7	53.8%

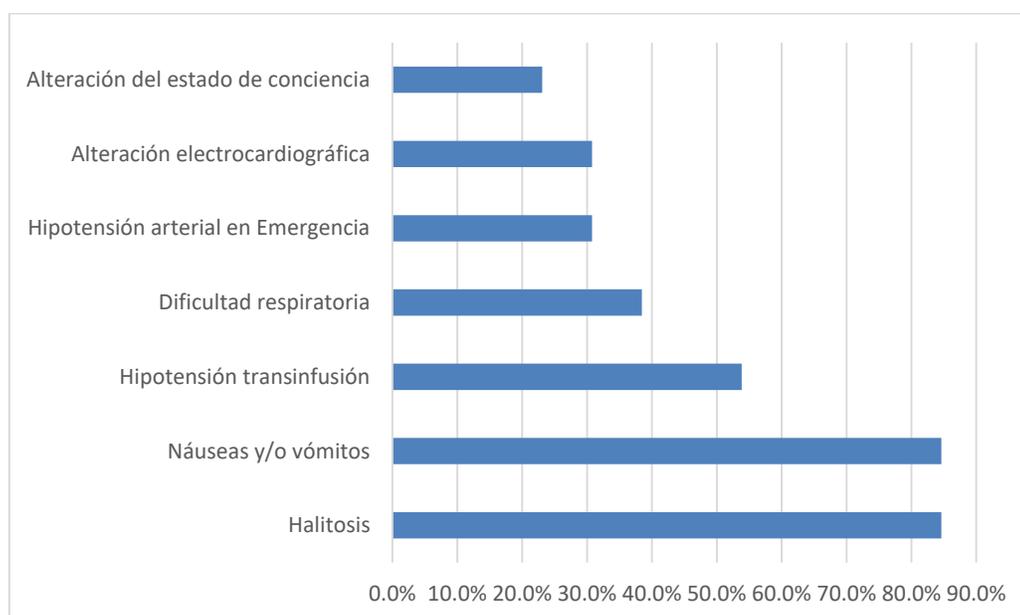
que profesaban	Evangélico (a)	1	7.7%
	No especifica	4	30.8%
	Ninguna	1	7.7%

A continuación, se presenta un resumen de las manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes. La tabla 3 muestra que a halitosis y las náuseas y vómitos fueron las manifestaciones clínicas compatibles con intoxicación por fosfinas que se presentaron con mayor frecuencia (84.6%).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas compatibles con intoxicación por fosfina en pacientes con de intento suicida ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 13)

Signo o síntoma	Frecuencia	%
Halitosis	11	84.6%
Náuseas y/o vómitos	11	84.6%
Hipotensión transfusión	7	53.8%
Dificultad respiratoria	5	38.5%
Hipotensión arterial en Emergencia	4	30.8%
Alteración electrocardiográfica	4	30.8%
Alteración del estado de conciencia	3	23.1%

Gráfica 2. Manifestaciones clínicas compatibles con intoxicación por fosfina en pacientes con de intento suicida ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa, año septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 13)



En la tabla 4 se observa el grado de severidad de la intoxicación por fosfinas. Es importante indicar que los 7 casos con severidad 3 a 4 fueron a la vez todos los pacientes que fallecieron.

Tabla 4. Grado de severidad de la intoxicación por fosfinas (n = 13)

Grado de severidad	Frecuencia	Porcentaje
0 a 2	6	46.1
3 a 4	7	53.8

En la última sección se muestran las intervenciones que se realizaron sobre estos pacientes, así como la efectividad de esta intervención en relación a la cantidad de pacientes que sobrevivieron.

En la tabla 5 se observa que el uso de aminas vasoactivas en pacientes con vasoplejía se aplicó al 46.2% y la ventilación mecánica la requirieron el 38.5% de los pacientes.

Tabla 5. Intervenciones realizadas en los pacientes que sufrieron intoxicación por fosfinas, septiembre de 2010 a mayo de 2011 (n = 13)

Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Uso de aminas vasoactivas en pacientes con vasoplejía	6	46.2%
Uso de ventilación mecánica	5	38.5%

En la tabla 6 se comparan los datos de esta investigación con los recolectados en un periodo de tiempo de 9 meses anteriores, es decir en igual número de casos de este tipo de intoxicación a quienes no se les administró azul de metileno, de manera que se tenga un punto de referencia para evaluar la efectividad del azul de metileno. La variable respuesta, en este caso, es la letalidad, observándose que administrar el azul de metileno en estos pacientes disminuye en un 33.3% (1- 0.667) la probabilidad de muerte, sin embargo, este no es un factor protector estadísticamente significativo, según la prueba exacta de Fisher.

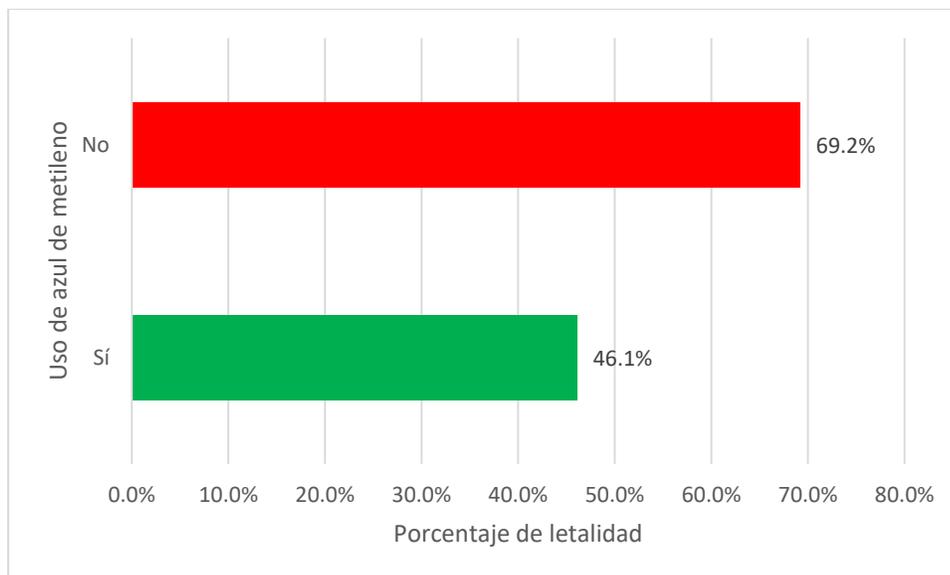
Tabla 6. Efectividad del uso de Azul de Metileno en relación a la muerte (n = 32)

Uso de Azul de Metileno	Fallecidos	
	Sí	No
Sí	6 (46.1%)	7 (53.8%)
No	9 (69.2%)	4 (30.8%)

RR = 0.667 (IC 95% = 0.334 a 1.329)

Valor p, prueba exacta de Fisher = 0.214

Gráfica 3. Efectividad del uso de Azul de Metileno en relación a la muerte (n = 32)



6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Este estudio se realizó con el fin de determinar si el azul de metileno, que es un potente inhibidor de la guanilato-ciclasa, revierte los efectos hemodinámicos adversos en pacientes que han sufrido una intoxicación con fosfinas.

Como se observó en los resultados la mayoría de los pacientes fueron personas de hasta 30 años, que es el rango de edad en el que se presenta el mayor porcentaje de suicidios. El Informe Subregional de Suicidio de Centroamérica y República Dominicana, 1988-2088, de la Organización Panamericana de la Salud que indica que la mayor proporción de casos en Guatemala se da en las edades entre 15 a 35 años, rangos de edad en los cuales, además es más frecuente la depresión (15). Respecto al sexo, los porcentajes observados en este estudio son muy similares a los presentados por Mariano González (2014), con información proporcionada por la Policía Nacional, indicando que el 80% de los suicidios en el periodo 2002 a 2013, a nivel nacional se presentan en los hombres (16). A pesar de que el 77% de la muestra eran alfabetos, el grado de escolaridad no superaba la primaria y únicamente una paciente tiene una escolaridad a nivel de diversificado, por lo que se considera que el nivel educacional podría tener una influencia en la situación de estudio. La mayor parte de la muestra (54%) se dedican a trabajos de campo o a labores de la casa y pocos tienen en si una profesión establecida que les proporcione un per capital superior al salario mínimo; según el Informe Nacional de Desarrollo Humano 2016, elaborado por PNUD, el 70% de la población en edad activa trabaja en la informalidad (17). En cuanto a religión al igual que la mayoría de la población guatemalteca el 54% de la muestra profesa el catolicismo; esto implica, que a pesar que la mayoría de las personas refieren practicar o identificarse con una religión, esta podría influir poco en la decisión de una persona al optar por el suicidio.

Al referirse a las manifestaciones clínicas, se tomaron como parámetros para diagnóstico de intoxicación por fosfina: la presencia de halitosis la cual estuvo presente en el 85% de los pacientes; hipotensión documentada en la evaluación realizada en el servicio de emergencia, la cual estuvo presente en el 30% de los pacientes; presencia o historia de náuseas y vómitos los cuales se manifestaron en el 85% del total de pacientes con intoxicación por fosfinas; dificultad respiratoria (38%); deterioro del estado de conciencia (23%); alteraciones electrocardiográficas como taquicardia sinusal, bloqueos auriculo-ventriculares presentes en el 30% de los pacientes. Se registró que el 30% de los pacientes presentaban hipotensión

arterial de entrada, sin embargo, se documentó hipotensión arterial en el transcurso de las primeras 12 horas en el 54% de los mismos.

No pudo determinarse que el grado de severidad de la intoxicación por fosfinas está relacionada con la dosis o presentación de la(s) tableta(s) ingeridas y el tiempo de evolución que había transcurrido desde su ingesta al momento de arribo a la emergencia, dado que los pacientes no refieren (por ignorar el dato) la dosificación de la tableta(s) ingerida(s) y muchas veces la familia los lleva al hospital ya con un tiempo transcurrido (varias horas, por ignorar la severidad de la intoxicación por fosfinas) desde la ingesta de las mismas. Los 6 pacientes fallecidos refirieron ellos o su acompañante, haber ingerido la tableta completa, y considerando que la literatura afirma que las tabletas de 3gr presentan una mortalidad del 100% podríamos deducir en ellos que probablemente hayan ingerido una tableta de 3 gramos.

Respecto al manejo clínico de los pacientes, fue necesario el uso de aminas vasoactivas en 6 de los pacientes del estudio, 4 de ellos fallecieron en las primeras 6 horas de administración de la infusión de azul de metileno; pudiéndose llevar a cabo titulación de las mismas a los 2 pacientes restantes después de 12 horas con una evolución favorable. Además de las aminas vasoactivas se necesitó de ventilación mecánica en 5 pacientes.

La vasodilatación, hipotensión arterial sistémica que se observa en la intoxicación por fosfinas, son mediadas por óxido nítrico, el cual se produce por activación de la sintetasa inducible. Dado que el azul de metileno es un bloqueador selectivo de la guanilato-ciclasa soluble, tiene menos efectos colaterales comparados con otros bloqueadores de la sintetasa y revierte la hipotensión refractaria previniendo la muerte inminente del enfermo intoxicado por fosfinas. Se evaluó el efecto positivo y repercusión en la hemodinamia tras la administración intravenosa de azul de metileno con una dosis inicial de carga de 2mg/kg de peso en infusión lenta y luego se administró en infusión continua dosis de 1 mg/kg/hora durante un período de 12 horas a los pacientes intoxicados con fosfinas, ya que se logró mantener niveles de presión arterial en límites normales en el 46% de ellos, lo cual conllevó a una disminución en las complicaciones que habitualmente (manifestación principal descrita en la literatura) se manifestaban en estos pacientes como repercusión de la vasoplejia (18).

Se determinó en un período de 9 meses (septiembre-mayo) 13 casos de intoxicación por fosfinas, con una razón aproximada de 1 paciente por mes. La totalidad de los mismos fue por ingesta voluntaria con el fin de suicidarse, el 46% logro tal objetivo. Pero en comparación con meses previos, donde se tomaron los últimos 13 casos con Intoxicación por Fosfinas según expediente clínico, de los cuales se registró una mortalidad de 69% (9 pacientes) que presentaron un grado de severidad 3 (severa) y 4 (fatal), se logró disminuir la mortalidad por intoxicación por fosfinas, ya que el 54% de los pacientes sobrevivieron a la intoxicación por fosfina y fueron dados de egreso. Esta diferencia en la letalidad no fue estadísticamente significativa, de manera que la diferencia pudo deberse a la variación biológica y/o el azar; sin embargo, si se tomase un tamaño de muestra mayor podría tenerse mayor evidencia para descartar la hipótesis de nulidad.

Se registró además que de los 6 pacientes que fallecieron, todos presentaban un grado 3 (severa) o 4 (fatal) de severidad y que los siete que pudieron ser dados de alta, presentaron una severidad de 0 a 2 (Nula a Moderada) con una evolución favorable en un período de 2-4 días. Esto implica que se necesitan más estudios para determinar si la mortalidad disminuida podría deberse al uso de azul de metileno. En estudios posteriores podrían documentarse otros predictores de mortalidad como la escala APACHE II para evaluar la asociación entre mortalidad y terapéutica haciendo estratificación según el riesgo (19).

En la literatura no se tiene un antídoto específico para dicha intoxicación, y el tratamiento se basa únicamente en medidas de soporte dependientes de las manifestaciones clínicas (20-25), por lo que este estudio demuestra que el uso de azul de metileno puede utilizarse como un tratamiento paliativo, aunque el sesgo principal del mismo es el número de muestra.

Es importante señalar que el bajo costo del azul de metileno lo cual viene añadir vital importancia, ya que estamos hablando de un coadyuvante en la terapéutica a un costo accesible, comparado con el costo económico y social que genera el tratamiento de las complicaciones que suelen presentarse en la intoxicación por fosfinas. Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes para validar el uso del azul de metileno en el manejo de la vasoplejía secundaria a la intoxicación por fosfinas, pero en la actualidad y en base a lo anterior expuesto podría ser una última alternativa terapéutica para el paciente con intoxicación por fosfinas.

6.1 Conclusiones

1. Tras la administración de azul de metileno y otras intervenciones terapéuticas se pudo revertir los efectos hemodinámicos adversos en 7 de 13 pacientes con vasoplejía secundaria a la intoxicación con fosfinas que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital Regional de Cuilapa.
2. En el período de septiembre de 2010 a mayo de 2011 se documentaron 13 casos de intoxicación por fosfinas, lo cual correspondió al 22.8% del total de pacientes con intento suicida ingresados a los servicios de Medicina Interna
3. La mayoría de los pacientes eran hombres, en edades de 30 años o menos, agricultores con escolaridad baja (primaria incompleta).
4. El grado de severidad de la intoxicación por Fosfinas registrada fue severa o fatal (grado 3 o 4) en el 46 % de los casos y de nula a moderada (grado 0 a 2) en el 54% restante.
5. La letalidad de intoxicación por fosfinas en pacientes que recibieron azul de metileno disminuyó en un 33% en relación a datos previos de pacientes que no recibieron esta terapéutica, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

6.2 Recomendaciones

Implementar una normativa que impida el acceso libre a la compra de fosfuro de aluminio en las tiendas de agroservicios para disminuir la morbi-mortalidad por intoxicación por fosfinas.

Ante la falta de un antídoto específico para la fosfina se debería considerar el azul de metileno como una herramienta útil en el tratamiento de los pacientes con intoxicación por fosfinas y en choque séptico, pero no en la intoxicación por fosfinas y considerando que en ambas patologías predomina la acción del óxido nítrico y que el azul de metileno es un bloqueador de la guanilato-ciclasa, sin embargo se necesitan más estudios para

determinar si este es en verdad efectivo, cuál es su verdadero efecto y la forma en la que debe administrarse.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marin Ruiz, Jesus; Lozano, Luz Marina. Intoxicación por Fosforo de Aluminio. Disponible en: <http://civatox.com/fosfina.pdf>. Acceso el 23 de junio de 2010.
2. Killphos, marca registrada de FAX Mexico, SA de CV. Fosforo de Aluminio. Disponible en: http://www.faxsa.com.mx/Fost_MT/killph.pdf. Acceso el 06 de agosto de 2010.
3. Hall HA, Kulig KW, Rumack BH. Drug and Chemical-induced methaemoglobinemia: clinical feature and management. *Med Toxicol* 1986; 1:253-260.
4. Wright CE, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
5. Meyer J, Lentz CW, Stothert JC et al. Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 1994; 22: 306-312.
6. Lorence JA, Landin L, Renes E et al. Role of the nitric oxide in the hemodynamic changes in sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:759-767.
7. Moncada S, Palmer RLJ, Higg EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
8. Karn PCA, Govender G. Nitric oxide. Basic science and clinical applications. *Anaesthesia* 1994;49:515-521.
9. Klabunde RE, Ritger RC. N-monometyl-L-arginine (NMA) restores arterial blood pressure but reduce cardiac output in a canine model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1135-1141.

10. Okamura T, Toshida K, Toda N. Supression by methylene blue of prostaglandin I₂ synthesis in isolated dog renal arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:198-203.
11. Wolin SW, Cherry PD, Rodenburg JM et al. Methylene blue inhibits vasodilation of skeletal muscle arterioles to acetylcholine and nitric oxide via the extracellular generation of superoxide anion. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:872-876.
12. Paya D, Gray GA, Stoclet JC. Effects of methylene blue on blood pressure and reactivity to norepinephrine in endotoxemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:926-930.
13. Scheineider F, Lutun PH, Masselmann M et al. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1992;18:309-311.
14. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995;25:1711-1721.
15. Organización Panamericana de la Salud. Informe subregional de suicidio: Centroamérica y República Dominicana 1988-2008. Panamá: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
16. Gonzáles, M y Elías, D. Con la propia mano. *Revista Análisis de la Realidad Nacional*, 2014; 3(48): 61-81.
17. Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe de Desarrollo Humano Guatemala 2015-2016: Más allá del conflicto, luchas por el Bienestar. Guatemala: Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo; 2016.
18. López, R. Manejo de la intoxicación por fósforo de aluminio en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela Doctor Roberto Calderón Gutiérrez: enero 1998 - noviembre 2000 [Tesis de Maestría]. Managua: Universidad Nacional de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2001.
19. Mathal A, Bhanu MS. Acute aluminium phosphide poisoning: Can we predict mortality? *Ind J Anaesth*; 2010;54(4):302-7.

20. Reyna, M, Vásquez, G y García, J. Revisión de la intoxicación aguda de fosforo de Aluminio. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica; 26(4): 242-246.
21. Navero JLP, de la Rosa II, Pérez MA et al. Intoxicación letal por inhalación accidental de fosforo alumínico. Ann Pediatr 2009;07.025:1-4.
22. Gurjar M, Baronia AK, Azim A, Sharma K. Managing aluminium phosphide poisoning. J Emer Trauma Shock 2011;4(3):378-84.
23. Wahab A, Zaheer MS, Wahab S, Khan RA. Acute aluminium phosphide poisoning: an update. H Kong J Emerg Med 2008;15:152-5.
24. Gurjar M, Baronia AK, Azim A, Sharma K. Managing aluminium phosphide poisoning. J Emer Trauma Shock 2011;4(3):378-84.
25. Proudfoot AT, Aluminium and zinc phosphide poisoning. Clin Toxicol (Phila) 2009;47(2):89-100

8. ANEXOS

8.1 NOTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL USO DE AZUL DE METILENO

Yo: _____, de _____
edad, que me identifico con cedula de vecindad/DPI: _____, en calidad de
_____ del _____ paciente:
_____; **AUTORIZO** la
administración de AZUL DE METILENO como medida paliativa en el tratamiento médico
para el manejo de la intoxicación por fosfinas, aun habiéndoseme explicado los riesgos
posibles con tal medida, eximiendo al personal médico y paramédico de este centro de toda
responsabilidad.

Por lo que firmo la presente nota hoy _____ del mes de _____ de
20____.-

Firma

Huella digital

Como parte del registro de paciente en el estudio "Utilización de azul de metileno en
pacientes con Vasoplejía secundaria a intoxicación por Fosfinas", de la Dra. Judith E. Paiz
Hernández.

8.2 ENCUESTA DE RECOLECCION DE DATOS

CASO No. _____

Nombre: _____

Edad: _____ Profesión u oficio: _____

Dirección: _____

Escolaridad: _____ Religión: _____

Registro Medico: _____

Fecha de Ingreso: _____ Hora de Ingreso: _____

Motivo de Consulta: _____

Historia de la enfermedad actual: _____

Examen Físico Positivo a su ingreso: PA: _____ FC: _____

FR: _____ T: _____ Peso: _____;

Estado de conciencia: _____

Halitosis: SI NO ; Náuseas: SI NO ; Vómitos SI NO ; Hipotensión SI NO

Dificultad respiratoria: SI NO Cambios electrocardiográficos: SI NO,

Cuáles: _____

Otros: _____

Grado de Severidad: 0 1 2 3 4

Hora de Inicio de Infusión: _____

Hora de Finalización de Infusión: _____

PA 1ª. Dosis _____

1ª. Hora _____

2ª. Hora _____

3ª. Hora _____

4ª. Hora _____

5ª. Hora _____

6ª. Hora _____

7ª. Hora _____

8ª. Hora _____

9ª. Hora _____

10ª. Hora _____

11ava. Hora _____

12ava. Hora _____

Uso de aminas: SI NO Dosis: _____ Duración _____

Ventilación mecánica: SI NO

Condiciones de Egreso: Vivo Mejorado Traslado Contraindicado Fallecido

Fecha de Egreso: _____ Días estancia: _____

**8.3 ESCALA DE SEVERIDAD DE LAS INTOXICACIONES – IPCS / EAPCCT
(POISONING SEVERITY SCORE = PSS)**

ORGANO	NINGUNA 0 Sin síntomas ni signos	LEVE 1 Signos o síntomas leves o transitorios, de resolución espontánea	MODERADA 2 Signos o síntomas pronunciados o prolongados	SEVERA 3 Signos o síntomas de riesgo vital	FATAL 4 Muerte
Tracto Gastro-Intestinal		<ul style="list-style-type: none"> Vómito, diarrea, dolor Irritación, quemaduras de primer grado, ulceraciones mínimas en la boca Endoscopia : eritema, edema 	<ul style="list-style-type: none"> Vómito, diarrea, dolor, ileo prolongados Quemaduras 1er grado en zonas críticas; quemaduras de 2º y 3º grado en áreas limitadas Disfagia Endoscopia: lesiones ulceradas transmucosas 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia masiva, perforación Quemaduras de 2º y 3º grado más extensas Disfagia severa Endoscopia: lesiones ulceradas transmucosales, lesiones circulares, perforación 	
Sistema Respiratorio		<ul style="list-style-type: none"> Irritación, sensación de falta de aire, disnea leve, bronco espasmo leve Radiografía de tórax alterada, con anomalías mínimas 	<ul style="list-style-type: none"> Tos prolongada, broncoespasmo, disnea, estridor, hipoxemia que requiere oxígeno Radiografía de tórax alterada, con anomalías moderadas 	<ul style="list-style-type: none"> Signos clínicos manifiestos de insuficiencia respiratoria (ej. debidos a : broncoespasmo severo, obstrucción de la vía aérea, edema de glotis, SDR, neumonitis, neumonía, neumotórax) Radiografía de tórax alterada, con anomalías importantes 	
Sistema Nervioso		<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia, vertigo, tinitus, ataxia Agitación Síntomas extrapiramidales leves Síntomas colinérgicos/anticolinérgicos leves Parestesias Trastornos visuales o auditivos leves 	<ul style="list-style-type: none"> Inconsciencia, con respuesta apropiada al dolor. Apnea breve, bradipnea Confusión, agitación, alucinaciones, delirio Convulsiones focales o generalizadas infrecuentes Síntomas extrapiramidales pronunciados Síntomas colinérgicos/anticolinérgicos pronunciados Parálisis localizada que no afecta funciones vitales Trastornos visuales y auditivos 	<ul style="list-style-type: none"> Coma profundo con baja o ninguna respuesta al dolor. Depresión respiratoria con insuficiencia Agitación extrema Convulsiones generalizadas frecuentes, estado epiléptico, opistótonos Parálisis generalizada o parálisis que afecta funciones vitales Pérdida de la visión, sordera 	

	NINGUNA	LEVE	MODERADA	SEVERA	FATAL
	0	1	2	3	4
ORGANO	Sin síntomas ni signos	Signos o síntomas leves o transitorios, de resolución espontánea	Signos o síntomas pronunciados o prolongados	Signos o síntomas de riesgo vital	Muerte
Sistema Cardio-Vascular		<ul style="list-style-type: none"> Extrasístoles aisladas Hipo/hipertensión leve y transitoria 	<ul style="list-style-type: none"> Bradicardia sinusal (FC: ~ 40-50 en adultos; 60-80 en infantes y niños; 80-90 en neonatos) Taquicardia sinusal (FC: ~ 140-180 en adultos; 160-190 en infantes y niños; 160-200 en neonatos) Extrasístoles frecuentes, fibrilación/ flutter auricular; bloqueo AV tipo I-II, QRS y QTc prolongado; anomalías de la repolarización Isquemia miocárdica Hipo/hipertensión pronunciada 	<ul style="list-style-type: none"> Bradicardia severa (FC: ~ <40 en adultos; <60 en infantes y niños; <80 en neonatos) Taquicardia sinusal severa (FC: >180 en adultos, >190 en infantes y niños, >200 en neonatos) Arritmias ventriculares de riesgo vital, bloqueo AV tipo III; asistolia Infarto de miocardio Shock, crisis hipertensiva 	
Balance Metabólico		<ul style="list-style-type: none"> Alteración ácido-básica leve (HCO_3^- ~15-20 ó 30-40 mmol/l; pH ~ 7.25-7.32 ó 7.50-7.59) Alteración hidroelectrolítica leve (K^+ = 3.0-3.4 ó 5.2-5.9 mmol/l) Hipoglicemia leve (~50-70 mg/dl ó 2.8-3.9 mmol/l en adultos) Hipertermia de corta duración 	<ul style="list-style-type: none"> Alteración ácido-básica más pronunciada (HCO_3^- ~10-14 ó >40 mmol/l; pH ~ 7.15-7.24 ó 7.60-7.69) Alteración hidroelectrolítica pronunciada (K^+ = 2.5-2.9 ó 6.0-6.9 mmol/l) Hipoglicemia pronunciada (~30-50 mg/dl ó 1.7-2.8 mmol/l en adultos) Hipertermia de duración prolongada 	<ul style="list-style-type: none"> Alteración ácido-básica severa (HCO_3^- ~<10 mmol/l; pH ~ 7.15 ó >7.7) Alteración hidroelectrolítica severa (K^+ <2.5 ó >7.0 mmol/l) Hipoglicemia severa (~< 30 mg/dl ó 1.7 mmol/l en adultos) Hipo o hipertermia peligrosa 	
Hígado		<ul style="list-style-type: none"> Mínimo incremento de enzimas séricas (ASAT y ALAT 2 a 5 veces el valor normal) 	<ul style="list-style-type: none"> Elevación en enzimas séricas (ASAT y ALAT ~ 5 a 50 veces el valor normal), sin elementos clínicos o bioquímicos de disfunción hepática (ej. amoníaco, factores de la coagulación) 	<ul style="list-style-type: none"> Elevación en enzimas séricas (> 50 veces el valor normal), con evidencia clínica de falla hepática 	
Riñón		<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria/hematuria mínimas 	<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria/hematuria masivas Disfunción renal (ej. oliguria, poliuria, creatinina sérica ~ 200-500 $\mu\text{mol/l}$) 	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia renal (ej. anuria, creatinina sérica > 500 $\mu\text{mol/l}$) 	

	NINGUNO	LEVE	MODERADA	SEVERA	FATAL
	0	1	2	3	4
ORGANO	Sin síntomas ni signos	Signos o síntomas leves o transitorios, de resolución espontánea	Signos o síntomas pronunciados o prolongados	Signos o síntomas de riesgo vital	Muerte
Sangre		<ul style="list-style-type: none"> Hemólisis leve Metahemoglobinemia leve (metHb ~10-30%) 	<ul style="list-style-type: none"> Hemólisis moderada Metahemoglobinemia marcada (metHb ~30-50%) Alteración de la coagulación, sin sangrado Anemia, leucopenia, trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Hemólisis masiva Metahemoglobinemia severa (metHb > 50%) Alteración de la coagulación, con sangrado Anemia, leucopenia, trombocitopenia severas 	
Sistema Muscular		<ul style="list-style-type: none"> Dolor leve CPK ~250-1,500 ui/l 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor, rigidez, calambres y fasciculaciones Rabdomiolisis, CPK ~1,500-10,000 ui/l 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor intenso, rigidez extrema, calambres extensos y fasciculaciones intensas Rabdomiolisis con complicaciones, CPK ~>10,000 ui/l Síndrome de compartimiento 	
Efectos locales en piel		<ul style="list-style-type: none"> Irritación, quemaduras de 1^o grado (enrojecimiento) o de 2^o grado en <10% de la superficie corporal 	<ul style="list-style-type: none"> Quemaduras de 2^o grado en 10-50% de la superficie corporal (10-30% en niños) o de 3er grado en <2% de la superficie corporal 	<ul style="list-style-type: none"> Quemaduras de 2^o grado en >50% de la superficie corporal (>30% en niños) o de 3er grado en >2% de la superficie corporal 	
Efectos locales en ojos		<ul style="list-style-type: none"> Irritación, congestión, lagrimeo, edema palpebral mínimo 	<ul style="list-style-type: none"> Irritación intensa, abramión de cornea Ulceración cornea mínima (puntiforme) 	<ul style="list-style-type: none"> Ulceración cómea (más que puntiforme), perforación Lesión permanente 	
Efectos locales por picadura o mordedura		<ul style="list-style-type: none"> Edema local, picazón Dolor leve 	<ul style="list-style-type: none"> Edema de la extremidad, necrosis localizada Dolor moderado 	<ul style="list-style-type: none"> Edema de la extremidad y de zonas adyacentes, necrosis extendida Edema de localización crítica, con riesgo de efecto sobre la vía aérea Dolor importante 	

Cuadros tomados de: Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J, Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicology-Clinical Toxicology (1998) 36:205-13.

8.4 NOTA DE USO DE AZUL DE METILENO

(transcrita de forma literal a cada papeleta de cada caso incluido en el estudio previo a ejecutar uso del mismo)

Paciente con clínica de intoxicación por fosfinas, por lo que se decide iniciar Azul de Metileno en infusión con dosis inicial de 2 mg/kg y con una infusión a 1 mg/kg/hora durante 12 horas por bomba de infusión continúa.

Basados en que a fosfina Hidrolizada se une a los endotelios en general, estimulando la formación de radicales libres, probablemente a través de la estimulación de la fosfolipasa, con la degradación de los lípidos de la membrana celular. Esta formación de radicales libres provoca alteración de la permeabilidad de la membrana, con la introducción de calcio (segundo mensajero) al interior de la célula. El calcio a nivel de la mitocondria estimula la formación de la citocromo oxidasa inhibiendo de esta forma la respiración celular. Las altas concentraciones de calcio, estimulan la formación del Óxido Nítrico (Factor relajante del endotelio), el cual provoca la vasoplejía generalizada además de ayudar a eliminar los radicales libres.

El azul de metileno es un potente inhibidor de la guanilato –ciclase, la cual es el mensajero del óxido nítrico, la inhibición de esta atenúa la vasoplejía provocada por fosfinas. Además regula la producción de eicosanoides de las células endoteliales y la inhibición de la superóxido dismutasa, las cuales interfieren con las acciones del óxido nítrico.

Se monitoreara la presión arterial cada hora y se evaluara la evolución clínica del paciente.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO:

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“UTILIZACION DE AZUL DE METILENO EN PACIENTES CON VASOPLEJIA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN POR FOSFINAS”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.