Invest Clin 20(4): 205-232, 1979

INTOXICACION POR FOSFORO INORGANICO. PERFUSION EXTRACORPOREA CON HIGADO DE CERDO EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE

Rafael García Ramírez*, Bernardo Rodríguez Iturbe*, Lirimo Rubio Inciarte*, Humberto Rivera Orozco, Freddy González** y Gabriel Sulbarán Solís*****

RESUMEN

En el presente trabajo se reportan 33 pacientes con intoxicación por fósforo inorgánico. De este grupo total, 27 casos presentaron evidencias clínicas y bioquímicas de insuficiencia hepática.

Casi todos los pacientes ingirieron el tóxico en forma de un producto pirotécnico, conocido en nuestro país con el nombre de "saltapericos". La cantidad promedio de P ingerido fué mayor que la dosis letal.

Los signos de mal pronóstico son: transaminasas pirúvicas por encima de 400 U, presencia de encefalopatía hepática y dolores musculares generalizados, los cuales se acompañan de una mortalidad de 71%, 83% y 88%, respectivamente.

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante constituye aún un dilema no resuelto. En el presente

---

De los Servicios de Nefrología, Cirugía Cardiovascular** y Sección de Bioquímica*** del Hospital Universitario, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.*

28- ROTHLIN E, UNDRITZ E: Planches D'Hematologie Sandoz, p. 58. Edite par Sandoz, Basilea, 1952.

29- SEMAN G: Abondantes particules D-aspecto viral les cellules du sang de patients leucémiques. Rev Franc Etudes Clin Biol 13: 763, 1968.

30- STOCKERT JC: Células blásticas vacuoladas en cultivos de leucocitos humanos. Estudio con microscopio óptico y electrónico. Bol Estud Med Biol 26: 1-7, 1969.

31- STOECKENIUS W: The molecular structure of lipid-water systems and cells membrane models studied with the electron microscope. In: The Interpretation of Ultrastructure, Harris RJC, ed, p. 349. Acad Press, New York, 1962.

32- SULBARAN SG: Un método para aislar leucocitos de la sangre para su estudio en el microscopio electrónico. Invest Clin 8 (24): 79-86, 1967.

33- TANIKAWA K: Ultrastructural aspects of the liver and its disorders. p. 20, Editorial Igako Shoin, Tokyo, 1968.

34- TURNER B, DONNELLY FJ: Juvenile amaurotic idiocy. Lymphocyte abnormality in the peripheral blood. Med J Aust. Marzo, 368-70, 1962.

35- ZIEVE PD, HAGSHENASS M, BLANKS M, KREVANS JR: Vacuolization of the neutrophil. Arch Intern Med 118: 356-357, 1966.

36- ZUCKER-FRANKLIN D, FRANKLIN EC: Ultrastructural and immunofluorescence studies of the cells associated with u-Chain disease. Blood 37: 257-271, 1971.

trabajo, se reporta un grupo de 23 pacientes con dicho síndrome clínico. En 12 de dichos pacientes se realizó un tratamiento conservador, mientras que los 11 restantes fueron sometidos a tratamientos con perfusiones extracorpóreas con hígado de cerdo (PEHC). La mortalidad fué de 73% en el grupo perfundido y de 100% en el grupo control. Esta diferencia no fué significativa estadísticamente. Sin embargo, nuestros resultados son similares a los reportados por otros grupos que utilizaron PEHC, y los obtenidos con otras modalidades agresivas de tratamiento.

INTRODUCCION

La intoxicación aguda por P inorgánico ocurre con cierta frecuencia en algunos países latinoamericanos (6, 8, 17, 18). En nuestro país, fué muy frecuente hace algunos años (18, 24); sin embargo, la aplicación de ciertas restricciones en el libre expendio de algunos productos fosforados, ha disminuído la incidencia de este tipo de intoxicación.

La insuficiencia hepática fulminante ha sido objeto de múltiples modalidades terapéuticas, cuyo objetivo común es mantener con vida al paciente, dando tiempo a que se produzca la regeneración de las células hepáticas. Entre los diversos tipos de tratamientos que han sido utilizados están los siguientes: hemodiálisis con membrana de cuprofán (13, 14, 20) o con membrana de polycrylonitrilo (27), corticosteroides (17), exanguineotransfusión (17, 30), perfusión extracorpórea con hígado de cerdo (1, 4, 7, 19, 33), bovino (6), o de cadáver (26), circulación cruzada con humanos utilizando como donante un paciente con coma irreversible (29), o primates (25), plasmaféresis (16), hemoperfusión a través de columnas de carbón activado (10, 11).

Sin embargo ninguno de los procedimientos hasta ahora utilizados mejora en forma concluyente el grave pronóstico de estos pacientes.

El presente trabajo analiza las manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, hallazgos patológicos y la mortalidad, observados en 27 pacientes con insuficiencia hepática aguda, secundaria a la ingestión de fósforo inorgánico, así como los resultados obtenidos en el tratamiento de 11 de dichos pacientes, con la realización de 17 perfusiones extracorpóreas con hígado de cerdo (PEHC).

MATERIAL Y METODOS

Durante un período de 4 años, se presentaron en nuestro hospital un total de 33 pacientes quienes refirieron al ingreso haber ingerido P inorgánico con fines suicidas. De este total de pacientes se seleccionó un grupo de 27 casos, los cuales desarrollaron un cuadro clínico característico (6, 8, 18) y además alteraciones bioquímicas que indicaban evidente lesión hepática. Las edades oscilaron entre 13 y 29 años, 20 fueron hombres y 13 mujeres.

El fósforo inorgánico fué ingerido en un caso en forma de pasta raticída, mientras que el resto de los pacientes ingirieron un producto pirotécnico, conocido localmente como "saltapericos" el cual es utilizado principalmente durante las festividades de fin de año. La composición de estos productos fué analizada en nuestro país por Salfelder (24), quien encontró que el contenido en P inorgánico, de los "saltapericos" oscilaba entre 15,0 y 26,8 mg por cada unidad. Calculando en 20 mg el promedio en contenido de cada "saltaperico", podemos asumir que en nuestros pacientes el rango de ingesta de P inorgánico osciló entre 100 y 800 mg, con un promedio de 256 mg. Esta cantidad es mucho mayor que la dosis letal de P inorgánico, la cual ha sido estimada entre 50 y 60 mg (3, 12).

En dos pacientes la cantidad total ingerida no pudo ser calculada, ya que su información no fué confiable debido a los trastornos psicológicos que presentaban. Finalmente, en un paciente, quien ingirió el tóxico en forma de pasta raticída, la cantidad total de P ingerido fué aproximadamente 10 gr.

En los pacientes, además de los exámenes rutinarios de laboratorio, se realizaron determinaciones diarias de transaminasas, dehidrogenasa láctica, bilirrubina, actividad protrombínica y amonio.

Medidas terapéuticas habituales, tales como lavado gástrico (entre 12 y 30 horas después de la ingestión del tóxico), solución glucosada hipertónica y dieta hiperglucídica-hipograsa, se aplicaron a todos los pacientes. Antibióticos orales (neomicina) y enemas evacuadores fueron utilizados ante la presencia de encefalopatía hepática.

Veinte y tres pacientes con características clínicas y bioquímicas similares que presentaron insuficiencia hepática fulminante (17) fueron separados al azar en dos grupos: un grupo de 11 pacientes que recibieron PEHC, realizándose en ellos un total de 17 perfusiones. Otro grupo de 12 pacientes, fué utilizado como control.

La decisión de realizar perfusiones múltiples en algunos pacientes, en los cuales se produjo reaparición de la encefalopatía hepática, fué tomada

en base a la disponibilidad de hígados de cerdo. En estos casos, las perfusiones fueron realizadas durante las 24 horas posteriores a la reaparición de las manifestaciones de encefalopatía.

El peso de los cerdos utilizados osciló entre 15 y 30 Kgs. La hepatectomía del cerdo, la perfusión del hígado y el diseño del circuito extracorpóreo (Fig. 1), fueron hechos de acuerdo a técnicas aceptadas (7, 19). La mayoría de las veces la perfusión del hígado fué realizada a través de la vena porta y sólo en 4 oportunidades pudo cateterizarse además la arteria hepática, realizándose en estos casos la perfusión por ambos vasos. El paciente fué conectado al circuito utilizando un puente arterio-venoso de Scribner (21), colocado entre la arteria radial y la vena cefálica. La duración del tratamiento fué de 4 a 7 horas y durante este período se usó heparinización sistémica, con una dosis final de sulfato de protamina.

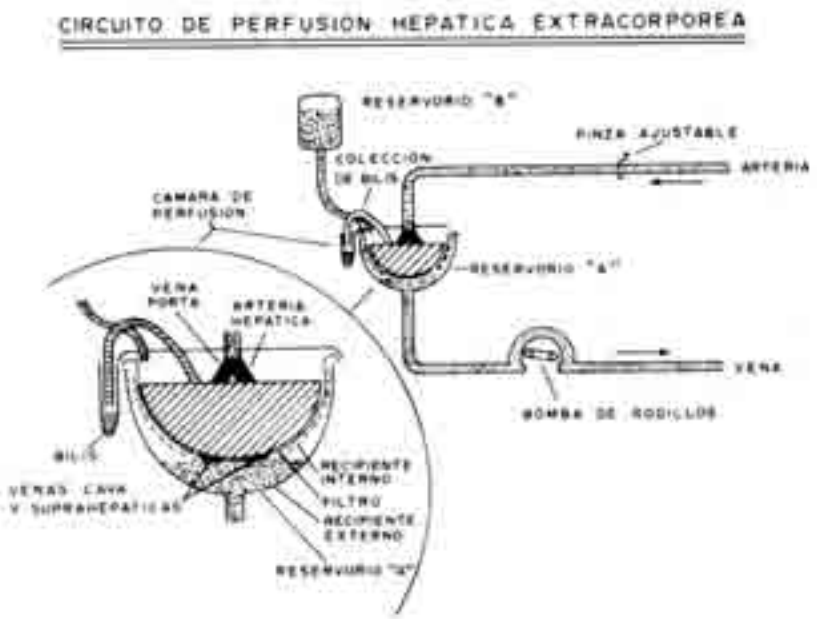


Fig. 1.– Diagrama del circuito de circulación extracorpórea en la perfusión hepática con hígado de cerdo. A la izquierda de la figura se observa la cámara de perfusión en una forma más detallada.

Al comienzo y al final de las perfusiones se tomaron muestras para transaminasas oxalacéticas y pirúvicas, dehidrogenasa láctica, bilirrubina y amonio. La excreción de bilirrubina por el hígado de cerdo fué determinada cada hora.

En 10 casos se realizó autopsia. El material fué fijado en formol y procesado para microscopía de luz, de acuerdo a técnicas rutinarias.

RESULTADOS

Aspectos clínicos.– En la tabla I podemos apreciar las manifestaciones más frecuentemente encontradas en nuestra serie de pacientes.

TABLA I

MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES EN LA INTOXICACION POR FOSFORO INORGANICO (27 PACIENTES)

	Número de pacientes	%
Manifestaciones digestivas iniciales	26	96.2
Malestar general severo	19	70.3
Dolor abdominal	24	88.8
Encefalopatía	18	66.6
Dolores musculares generalizados	16	59.2
Ictericia	24	88.8
Hepatomegalia	6	22.2
Manifestaciones hemorrágicas	5	18.5

Inmediatamente después de la ingestión del tóxico, se observaron manifestaciones del tracto digestivo: náuseas, vómitos, malestar en hemiabdomen superior y ocasionalmente diarrea. Estas manifestaciones se presentaron en el 93,3% de nuestros casos. También se ha reportado que el material vomitado u obtenido por lavado gástrico tiene aspecto fluorescente (4), sin embargo, este hallazgo no fué evidenciado en nuestros pacientes.

Durante el llamado período "de latencia" (6, 8) algunos de nuestros pacientes refirieron una sensación de malestar general, la cual en algunos casos aumentó progresivamente y se convirtió en una de las manifestaciones cardinales de la intoxicación en períodos más avanzados. Este síntoma, tan poco específico, es en nuestro criterio uno de los mejores parámetros de la evolución del paciente. No se presentó en 8 de nuestros casos, y todos ellos evolucionaron hacia la recuperación.

Otro síntoma observado en casi todos los pacientes fué dolor abdominal, localizado en epigastrio y en hipocondrio derecho. No parece existir relación entre el dolor abdominal y la severidad de la intoxicación.

Las manifestaciones de encefalopatía consistieron en excitación, delirio e incoherencia y precedieron al coma hepático. Dolores musculares generalizados también se presentaron frecuentemente y su asociación con trastornos mentales significó un pronóstico sombrío en nuestros casos (22). Todos los pacientes que evolucionaron fatalmente presentaron esta asociación, y sólo dos de los que tuvieron ambas manifestaciones mejoraron, sin embargo, estos dos pacientes pertenecen al grupo que recibió PEHC.

La presencia de ictericia fué observada principalmente después del tercer día de la ingestión del tóxico.

En 6 de nuestros pacientes (22%), se observó hepatomegalia moderada y dolorosa. En los dos pacientes de este grupo que evolucionaron hacia la recuperación, la hepatomegalia mejoró progresivamente hasta desaparecer. Por otra parte, en dos pacientes se observó disminución de la hepatomegalia antes de su muerte.

Manifestaciones hemorrágicas se presentaron en 5 de nuestros pacientes y probablemente fueron la causa de la muerte en uno de ellos.

Datos de laboratorio.— Los valores de bilirrubina, transaminasas, dehidrogenasa láctica y amonío obtenidos en nuestros pacientes, se pueden observar en la tabla II. No hubo diferencias significativas en los valores de transaminasas oxalacéticas, dehidrogenasa láctica y bilirrubina entre los pacientes que sobrevivieron y los muertos. Los valores promedio encontrados fueron 7,3 mg% de bilirrubina, 334 U. de transaminasas oxalacéticas y 2247 U. de dehidrogenasa láctica.

Por otra parte, el valor promedio de transaminasas pirúvicas fué significativamente más bajo ($p < .01$) en los pacientes que sobrevivieron (390 U ± 130.5) que en los que evolucionaron fatalmente (522 U ± 47). (Fig. 2).

Mortalidad.— La mortalidad general en nuestra serie fué de 56% (Tabla III), la cual es comparable a la reportada por otros (1).

Elevaciones de bilirrubina mayores de 5 mg. tuvieron un índice de mortalidad muy elevado (68%). Valores de transaminasas pirúvicas mayores de 400 U. se asocieron con una mortalidad de 71%.

Los pacientes que presentaron encefalopatía o dolores generalizados tuvieron una mortalidad de 83% y 88%, respectivamente.

Además, en los pacientes que presentaron la asociación de estas dos manifestaciones, y no fueron perfundidos, la mortalidad fué del 100%. En la

TABLA II

DATOS DE LABORATORIO. VALORES MAS ELEVADOS DE TRANSAMINASAS, DEHIDROGENASA LACTICA, BILIRRUBINA Y AMONIO

Paciente	Transaminasas oxalacéticas (unidades)	Transaminasas pirúvicas (unidades)	Deshidrogenasa láctica (unidades)	Bilirrubina (mg %)	Amonio (µg %)
1. G.D.	260	350	2700	2.1	–
2. F.L.	280	450	2450	12.0	–
3. O.N.	350	530	2300	13.7	–
4. A.L.	270	400	2400	5.0	–
5. B.C.	380	530	–	9.3	–
6. V.L.	350	200	2250	1.8	–
7. G.L.*	450	480	2500	7.5	190
8. M.D.*	300	570	2600	7.0	190
9. B.G.	380	530	2300	9.0	–
10. R.F.*	400	530	2090	7.0	320
11. J.G.	350	530	2390	4.5	–
12. C.E.*	300	580	2400	5.2	182
13. C.P.*	450	560	2450	5.0	112
14. C.V.	260	350	700	5.0	–
15. B.S.*	220	460	2450	10.2	220
16. V.H.	280	530	2480	12.8	–
17. A.L.*	280	480	2400	7.7	190
18. M.R.	250	220	1010	2.0	–
19. C.J.*	500	560	2480	5.2	146
20. A.N.*	380	530	2350	11.3	195
21. S.J.	380	480	680	16.7	110
22. V.M.*	380	530	910	4.8	–
23. V.E.*	580	530	–	5.7	–
24. B.C.	380	330	1670	3.5	–
25. C.M.	400	200	900	13.5	–
26. D.I.	350	530	590	4.8	–
27. M.N.	350	530	1490	5.2	–

* Pacientes a los cuales se les practicaron perfusiones extracorpóreas con hígado de cerdo (PEHC).

tabla IV, se compara el grupo de pacientes no perfundidos, con aquellos sometidos a PEHC.

Por otra parte, la evolución fué favorable en todos los pacientes que no presentaron dolores musculares, encefalopatía, ni tuvieron los valores de transaminasas pirúvicas mayores de 400 U.

Hallazgos anatomopatológicos.– El órgano fundamentalmente lesionado fué el hígado, en el cual se observaron grados variados de lesión. En las formas menos severas se apreciaron grandes vacuolas ocupando el citoplasma de los hepatocitos, con rechazo del núcleo hacia la periferia (c. 15) Fig. 3A). En esta figura se observan polimorfonucleares aislados dentro y fuera de los sinusoides hepáticos y evidencias de regeneración parenquimatosa (células multinucleadas). En la Fig. 3B se muestra necrosis de los hepatoci-

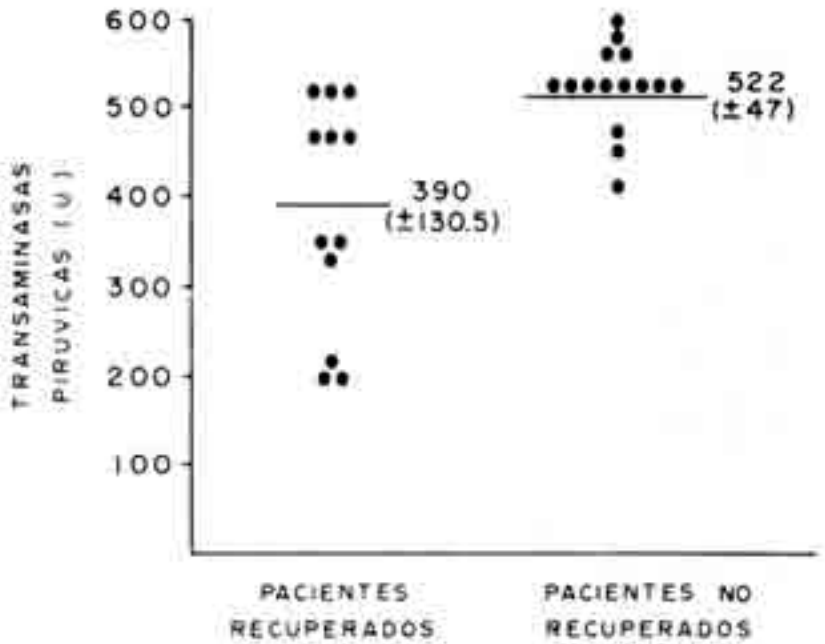


Fig. 2.– Valores promedio de las transminasas pirúvicas. A la izquierda se presentan los resultados en el grupo de pacientes recuperados (390 U ± 130.5). La diferencia entre los dos grupos fué significativa estadísticamente ($p < .001$).

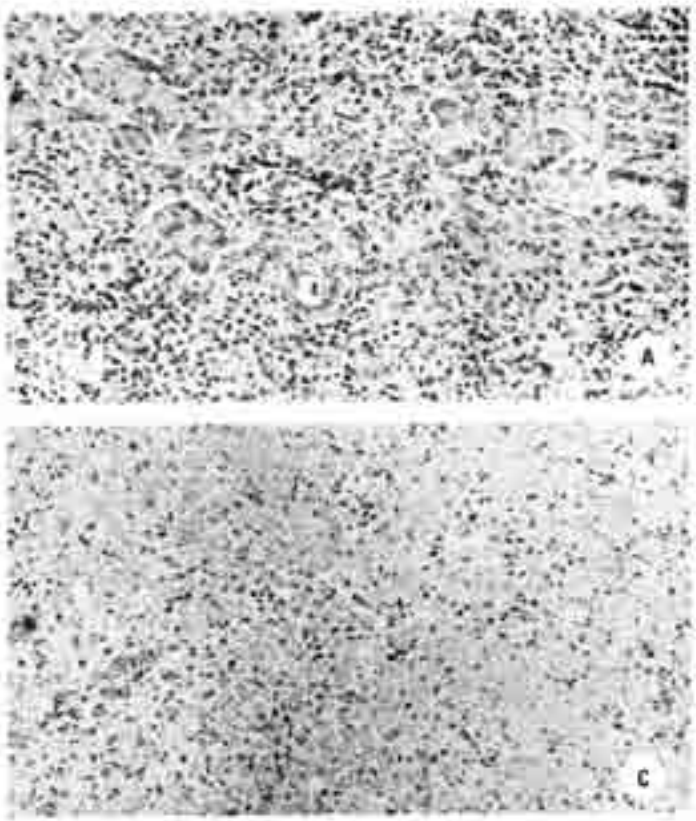
tos en la periferia del lobulillo (9, 15), y además se aprecia infiltrado mononuclear en los espacios porta y vacuolización del citoplasma de los hepatocitos en las zonas adyacentes a la necrosis. En los casos más severos se apreciaron extensas zonas de necrosis del parenquima hepático (Fig. 3C).

En el riñón se encontraron lesiones tanto glomerulares como tubulares. Las glomerulares variaron de edema e hiperemia a necrosis localizada en algunas áreas del glomérulo.

Las lesiones tubulares iniciales consistieron principalmente en vacuolización a nivel de los túbulos proximales y en períodos más avanzados se observaron evidencias de necrosis tubular.

Las lesiones renales fueron más severas a nivel de los túbulos, y el hecho de que en algunos casos se aprecian lesiones tubulares en presencia de glomérulos indemnes, sugiere que la lesión renal producida en esta intoxicación se inicia por los túbulos.

Datos de las perfusiones.– En la tabla IV se presenta una información general del grupo de pacientes control y de los sometidos a perfusión hepá-



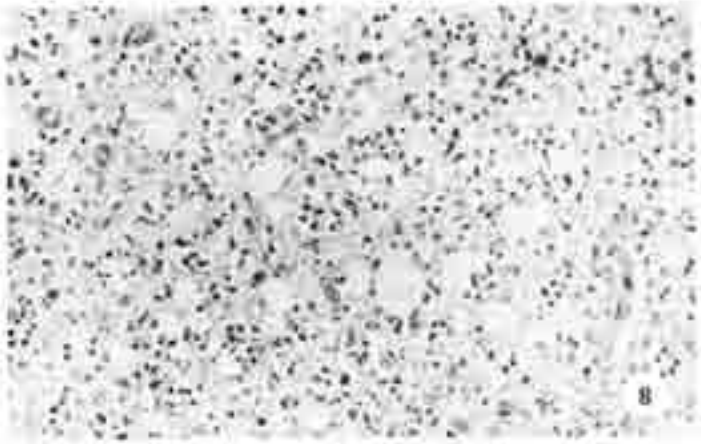


Fig 3.– A) Vacuolas en el citoplasma de los hepatocitos, con rechazo del núcleo hacia la periferia. Polimorfonucleares aislados dentro y fuera de los sinusoides hepáticos y evidencias de regeneración parenquimatosa (células multinucleadas). B) Necrosis de los hepatocitos en la periferia del lobulillo, con infiltrado mononuclear en los espacios porta y vacuolización del citoplasma de los hepatocitos en las zonas adyacentes a la necrosis. C) Extensas áreas de necrosis en el parénquima hepático.

TABLA III

ANALISIS DE LA MORTALIDAD

	Numero de casos	Numero de muertos	Mortalidad (%)
1. Total	27	15	56
2. Casos con valores de transaminasas pirúvicas de:			
a) Más de 400 U.	21	15	71.4
b) Menos de 400 U.	5	–	–
3. Casos con valores de bilirrubina de			
a) Más de 5 mg	19	13	68
b) Menos de 5 mg	8	2	25
4. Encefalopatia			
a) Presente	18	15	83
b) Ausente	9	–	–
5. Dolores musculares generalizados			
a) Presente	16	14	88
b) Ausente	11	1	9

tica. No existe una diferencia estadísticamente significativa, entre la mortalidad en los pacientes perfundidos (73%), y el grupo control (100%). Sin embargo, los 4 pacientes tratados con perfusiones múltiples, tuvieron una sobrevida del 50%, la cual es significativamente mayor ($p < .01$), que el grupo no perfundido.

Desde el punto de vista clínico, hubo una mejoría importante en todos los pacientes durante cada uno de los tratamientos. La mejoría fué dramática, principalmente de las manifestaciones neurológicas. En todos los pacientes se produjo recuperación del estado de conciencia en el transcurso de la perfusión. Esta favorable respuesta ha sido reportada por otros grupos (5, 7, 15). Por otra parte, después de la perfusión los pacientes se deterioraban en forma rápida, y aproximadamente a las 48 horas se encontraban en un estado general parecido al que presentaban antes de recibir PEHC.

Los efectos de la PEHC sobre los niveles de bilirrubina, amonio, transaminasas y dehídrogenasa láctica, se muestran en la tabla V. Se aprecia una importante disminución de los niveles de bilirrubina, amonio, transaminasas pirúvicas, mientras que la dehídrogenasa láctica no varió en forma im-

TABLA V

CAMBIOS BIOQUIMICOS OBSERVADOS DURANTE LA PERFUSION

Paciente	PEHC	Tiempo de PEHC (horas)	Bilirrubina (mg %)		Amonio (µg %)		Transaminasas oxalacéticas (unidades)		Transaminasas pirúvicas (unidades)		Dehidrogenasa láctica (unidades)	
			A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
G.L.	1	7	8.2	5.5	180	97	350	400	530	300	2350	2400
M.D.	2	6	7.0	2.3	190	140	300	380	570	530	2600	2600
R.F.	3	5	7.0	5.0	320	200	400	300	530	350	2090	2090
C.E.	4	4	8.2	7.5	182	170	300	280	580	450	2400	2160
C.P.	5	5	5.0	4.4	–	112	450	400	560	480	2450	2400
B.S.	6	4	10.2	5.5	220	130	220	380	480	200	1160	2160
A.L.	7	7	7.7	5.0	190	111	280	200	480	300	–	–
	8	6	11.0	5.5	–	–	–	–	–	–	–	–
C.J.	9	6	5.3	4.2	136	119	500	460	560	480	2340	2300
	10	7	4.5	3.0	146	106	350	300	530	260	2450	2300
	11	4	10.5	6.3	142	129	260	250	450	300	2300	2000
A.N.	12	5	11.0	8.8	195	145	380	380	530	530	2350	–
	13	4	14.0	13.0	150	–	400	400	530	480	–	–
V.M.	14	6	15.1	5.1	180	210	93	250	300	350	1200	1750
	15	6	9.2	7.0	149	146	290	200	360	280	2000	2000
	16	6	7.0	5.0	–	–	290	180	190	160	2000	2000
V.E.	17	5	8.4	7.2	–	–	280	50	530	270	–	–

PEHC: Perfusión extracorpórea con hígado de cerdo. A = Antes de la Perfusión; D = Después de la Perfusión.

TABLA VI

FUNCIONAMIENTO DEL HIGADO DE CERDO

	Primera hora	Segunda hora	Tercera hora	Cuarta hora	Quinta hora	Sexta hora
Flujo de bilis (ml)	4.5 (± 5.2)	9.1 (± 7.2)	9.4 (± 7.2)	8.8 (± 5.0)	8.6 (± 6.0)	8.1 (± 2.8)
Concentracion de bilirrubina (mg %)	48.5 (± 4.7)	105.8 (± 37.0)	124.1 (± 34.3)	137.1 (± 34.3)	164.4 (± 38.7)	164.4 (± 2.8)
Excrecion de bilirrubina (mg)	2.7 (± 3.6)	6.6 (± 3.0)	8.5 (± 3.9)	9.7 (± 4.8)	11.2 (± 8.2)	11.2 (± 2.8)

Los valores representan los promedios de no menos de 6 y no más de 12 determinaciones.

Las desviaciones standard de dichos promedios aparecen entre parentesis.

TABLA VII

FUNCIONAMIENTO COMPARATIVO DEL HIGADO DE CERDO EN DIFERENTES SERIES

Autor	Número de perfusiones	Promedio de duración (hr)	Promedio de bilirrubina removida por el hígado de cerdo (mg)	Promedio de la disminución de la bilirrubina sérica (%)	Promedio de la disminución del amonio sérico (%)
Eiseman y col. (7)	17	4.5	216.9	29.5	42.1
Sen y col. (26)	6	1.6	—	44.5	20.6
Watt y col. (33)	8	6.5	178.5	41.5	18.7*
Bernard y col. (4)	15	1.7	—	47.4	36.5
Abouna y col. (1)	6	6.7	292.5	40.1	34.5
Fairchild y col. (19)	6	4.5	—	45.0	
Nuestra serie	15	5.2	49.9	35.5	38.7

* Tres de los pacientes reportados en esta serie tuvieron aumento del amonio sérico después de ser perfundidos.

TABLA VIII

COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES Y CAUSAS DE FALLA DEL PROCEDIMIENTO

Complicaciones de los pacientes (17 perfusiones)		Causas de no funcionamiento del hígado (4 intentos de perfusión)	
Hipotensión inicial	3	Flujo sanguíneo insuficiente	1
Urticaria aguda	4	Infarto del hígado de cerdo	2
Hemorragia	1	Desconocida	1

dos casos se observaron extensas áreas de necrosis en el hígado de cerdo, inmediatamente después de iniciada la perfusión, probablemente atribuíbles a problemas técnicos durante la hepatectomía y la posterior perfusión del órgano. En el caso restante, no encontramos una explicación razonable de la falta de funcionamiento del hígado.

DISCUSION

La intoxicación por P inorgánico ha sido dividida en varios grupos, de acuerdo a la severidad del cuadro clínico (u). La forma más severa se caracteriza por el desarrollo de un cuadro clínico con colapso vascular y muerte en menos de 24 horas. Mientras que, en las formas moderadas, el paciente vive más de 3 días y cursa por los tres clásicos estadíos de la intoxicación: una fase inicial de irritación gastrointestinal, un período "latente" y un es-

tadío avanzado, con complicaciones hepáticas, renales y neurológicas (23). Nuestros casos correspondieron todos a la forma clínica moderada y en ellos las manifestaciones de insuficiencia hepática, fueron predominantes dentro del cuadro clínico. En ninguno de nuestros casos se presentaron evidencias de insuficiencia renal, sin embargo en 18 de ellos se encontraron proteinuria (2+ a 4+) y cilindros granulosos en el sedimento urinario, y en el material de autopsia se encontraron lesiones glomerulares y tubulares. Tal como ha sido previamente reportado (4, 8) el llamado período "latente", no fué asintomático en todos nuestros pacientes, ya que 3 de ellos presentaron una sensación de malestar general, cuya progresión estuvo relacionada con un pronóstico desfavorable.

La presencia de dolor muscular, espontáneo o provocado en estos pacientes, no ha sido objeto de particular atención en la literatura. En nuestra serie fué una manifestación observada en casi el 60% de los casos. Además, parece ser un indicio de mal pronóstico, ya que su presencia se asoció con 88% de mortalidad (Tabla III).

La aparición de evidencias de encefalopatía en estos pacientes, es también manifestación del mal pronóstico, y en general precedió a la muerte en menos de 24 horas.

Diversas pruebas de función hepática, tales como turbidez del timol, tiempo de protrombina, proteínas séricas y fosfatasa alcalina han sido encontradas anormales en esta intoxicación (9, 15, 17). En todos nuestros pacientes encontramos elevaciones de transaminasas oxalacéticas y pirúvicas y dehidrogenasa láctica en los 2 primeros días de la intoxicación. Desde el punto de vista pronóstico es importante señalar que los niveles de transaminasas pirúvicas estuvieron significativamente más elevados ($p < .01$), en los casos con evolución fatal que en los que mejoraron (Fig. 2). Además, todos los pacientes con transaminasas pirúvicas inferiores a 400 U mejoraron, mientras que la mortalidad fué de 71%, en aquellos que excedieron ese valor.

La mortalidad general en nuestros pacientes (Tabla III), es comparable a la observada por otros grupos (4, 8, 24).

El pronóstico de la insuficiencia hepática fulminante es muy grave. La mortalidad de este síndrome es de 84% (11). En nuestros pacientes no perfundidos la mortalidad fué de 100%, lo cual refleja la severidad de la intoxicación, probablemente debido a la gran cantidad de tóxico ingerido. En efecto la dosis de P inorgánico en nuestros casos fué aproximadamente 5 veces la dosis letal. En el grupo de pacientes que recibieron perfusión hepática, la mortalidad fué de 73% y en el subgrupo que recibió perfusiones

múltiples la mortalidad fué del 50%. Estos resultados, sin embargo no son estadísticamente significativos por el número reducido de pacientes.

Las variaciones de las enzimas séricas durante PEHC han sido objeto de poca atención. Se ha reportado disminución de las transaminasas oxalacéticas en 3 casos (1). Condon y col. (5) encontraron aumento de las transaminasas oxalacéticas en 5 perfusiones y descenso en otras 3, mientras que las pirúvicas descendieron en unos casos y no se modificaron en otros. Nuestros resultados no demostraron variaciones importantes en los niveles de transaminasas oxalacéticas y dehidrogenasa láctica. En cambio, las transaminasas pirúvicas descendieron en 15 de las 17 perfusiones realizadas. Los valores de esta enzima se elevaron de nuevo inmediatamente después del tratamiento, lo cual sugiere que el descenso observado durante la PEHC fué resultado de el procedimiento.

La mejoría clínica y bioquímica de los pacientes, así como el funcionamiento del hígado de cerdo, concuerdan con reportes previos (1, 5, 7, 10, 33). Los mejores resultados, en cuanto a descenso de la bilirrubina y amonio fueron los obtenidos por Abouna y col. (1), debido a las mejores características de su cámara de perfusión (2). La cantidad de bilirrubina excretada por el hígado de cerdo, es menor en nuestra serie. Esto se debe a que el promedio de bilirrubina antes de la perfusión en nuestros pacientes (8,4 mg%), fué más bajo que en los de Eiseman (7), Abouna (1) y Watt (33), quienes reportaron valores promedio de 27,8 mg, 12,2 mg y 17,9 mg respectivamente.

Tal como podemos apreciar en la tabla VI, el 70% del descenso de los valores de amonio, bilirrubina y transaminasas pirúvicas ocurrió durante las 3 primeras horas del procedimiento.

Las complicaciones presentadas en nuestros pacientes no han sido importantes, y sólo en un caso contribuyeron a la muerte del paciente por hemorragia gastrointestinal incontrolable. Esta complicación, la cual ha sido mucha más frecuente en otra serie (19), probablemente pueda evitarse usando heparinización regional, tal como ha sido sugerido por Eiseman (7).

El problema terapéutico que la insuficiencia hepática fulminante representa, ha ocasionado que en los últimos años se haya enfocado el tratamiento de estos pacientes utilizando variados procedimientos. Sin embargo los resultados obtenidos no son significativamente mejores que los nuestros. Utilizando hemodiálisis con membrana de cuprofán la mortalidad ha sido de 79% (20) y 75% (14). También la hemodiálisis con membrana de polycrylonitrilo ha sido usada recientemente, con una mortalidad de 67% (27). El uso de hemoperfusión a través de columnas de carbón activado produjo inicialmente resultados muy promisorios, ya que la mortalidad

observada en un grupo de 22 pacientes, fué sólo del 55% (10). Sin embargo, los resultados posteriores han sido menos satisfactorios, principalmente debido a severos cuadros de hipotensión arterial, lo que ha ocasionado el abandono de este tipo de tratamiento por sus iniciadores (26), quienes se han dedicado a ensayar otro tipo de tratamiento (27).

Otra aplicación clínica de las PEHC, ha sido propuesta por Parbhoo y col. (19), quienes sugieren su uso en pacientes en preparación para trasplante de hígado y también durante los períodos de rechazo del hígado trasplantado.

En conclusión, creemos que nuestros resultados con las PEHC en el tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante, nos permiten sugerir el uso de este procedimiento en pacientes cuya lesión hepática sea potencialmente reversible.

ABSTRACT

Acute intoxication with inorganic phosphorus. Treatment of fulminant hepatic failure by extracorporeal perfusion with porcine liver. *García-Ramírez R. (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela), Rodríguez-Iturbe B., Rubio-Inciarte L., Rivera-Orozco H., González F., Salbarán-Solís G.* **Invest Clín** *20(4): 208-228, 1979.*- The present report concerns 33 patients with acute intoxication with inorganic phosphorus. Twenty seven patients from this group presented clinical and biochemical evidence of acute hepatic insufficiency. Almost all patients ingested the phosphorus as a pyrotechnic material of widespread use known in Venezuela as "saltapericos". The avegage dose of ingested phosphorus exceeded vastly the letal dose of this toxic. The signs of poor prognosis are: pyruvic transaminases above 400 U., the development of hepatic encephalopathy and the appearance of generalized muscular tenderness. These findings are associated with mortalities of 71%, 83% and 88%, respectively. The treatment of fulminant hepatic failure represents a problem with no definite solution yet. In the present group of patients, we include 23 patients with this clinical syndrome. Twelve of these patients received conservative treatment modalities, while the remaining 11 had, in addition, one or several extracorporeal hepatic perfusions with porcine liver (EHP). The mortality in the perfused group was 73% and in the control group it as 100%. This difference is not statistically significant. However, the results are similar to those reported by other investigators using EHP and the results reported with other agressive modalities of treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1- ABOUNA GM, KIRKLEY IR, HULL CJ, ASCROFT T, KERR DN: Treatment of hepatic coma by extracorporeal pig liver perfusion. Lancet I: 64-66, 1969.

2- ABOUNA GM: Extracorporeal perfusion using a new perfusion chamber. Lancet 2: 1216-1218, 1968.

3- ARENA JM: Phosphorus poisoning. Clin Pediat 2: 132-133, 1963.

4- BERTRAND L, ROMIEN C, PUJOL H, SOLASSOL C: L'assistance hépatique a l'homme par perfusion due foie de proc. Press Med 76: 2459-2462, 1968.

5- CONDON RE, BOMBECK CT, STEIGMANN F: Heterologous bovine liver perfusion therapy of acute hepatic failure. Amer J Surg 119: 147-154, 1970.

6- DIAZ-RIVERA RS, COLLAO PJ, PONS ER, TORREGOSA MV: Acute phosporus poisoning in man: a study of 56 cases. Medicine 29: 269-298, 1970.

7- EISEMAN B, LIEM DS, RAFUCCI F: Heterologous liver perfusion in the treatment of hepatic failure. Ann Surg 162: 329-344, 1965.

8- FERNANDEZ JJ, PAREDES JA, MASFERRER R, ASTACIO JN: Intoxicación fosforada. San Salvador, Editorial Ahora, p. 3 - 36, 1959.

9- FETCHER GF, GALAMBOS JT: Phosphorus poisoning in humans. Arch Int Med 112: 84-90, 1963.

10- GAZZARD BG, WESTON MJ, MURRAY-LYON, FLAX H, RECORD CO, PORTMANN B, LANGLEY PG, DINLOP EH, MELLON PJ, WARD MB, WILLIAMS R: Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. Lancet 1: 1301-1307, 1974.

11- GELFAND MC, KNEPSHIELD JH, COHAN S, RAMIREZ B, SCHREINER G: Treatment of hepatic coma with hemoperfusion through polycrylamide hydrogel-coated charcoal. Kidney Int 10: S-239-243, 1976.

12- GOODMAN LS, GILMAN AZ: The pharmacological basis of therapeutics. Second Edition. New York, MacMillan, 1955 p. 821.

13- KILEY JE, PENDER JC, WELCH HF, WELCH CS: Ammonia intoxication treated by hemodialysis. N Eng J Med 259: 1156-1161, 1958.

14- KELL AJ, DUKES DC: Dialysis procedures in acute liver coma. Lancet 2: 402-403, 1976.

15- LA DUE JS, SHENKEN JR, KUKER LH: Phosphorus poisoning. A report of 16 cases with repeated liver biopsies in a recovered case. Am J Med Sc 208: 223-234, 1944.

16- LEPORE MJ, MARTEL AJ: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Ann Int Med 72: 165-174, 1970.

17- MARIN GA, MONTOYA CA, SIERRA JL, SENIOR JR: Evaluation of corticosteroid and exchange-transfusion treatment of acute yellow-phosphorus intoxication. N Eng J Med 284: 125-128, 1971.

18- NOGUERA A, CATO J, CRESPO A: Intoxicacion aguda por fosforo blanco. Acta Medica Venezolana 12: 248-253, 1965.

19- PARBHOO SP, JAMES IM, AJDUKIEWICZ A, XANALATOS C, BROCK PJ, SAYER P: Extracorporeal pig liver perfusion in treatment of hepatic coma due to fulminant hepatitis. Lancet I: 659-665, 1971.

20- QUARTO DI PALO F, BUCCIANTI G, POLLI EE: Hemodialysis in acute liver coma. Lancet 2: 1092, 1976.

21- QUINTON W, DILLARD D, SCRIBNER BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 6: 104-178, 1960.

22- RODRIGUEZ ITURBE B: Acute yellow-phosphorus poisoning. N Eng J Med 284: 157, 1971.

23- RUBITSKY HJ, MYERSON RM: Acute phosphorus poisoning. Arch Int Med 83: 164-178, 1949.

24- SALFELDER K: Intoxicacion aguda por fosforo en el hombre, con hallazgos autópsicos. Anuario de Medicina 2: 113-147, 1963. Merida Venezuela.

25- SAUNDERS SJ, TERBLANCHE J, BOSMAN SCW: Acute hepatic failure treated by cross-circulation with a babboon and by repeated exchange transfusion. Lancet 2: 585-588, 1968.

26- SEN PK, BHARELAO RA, SAMSI AB, SHAH BK, KINARES SG: Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure. Surgery (St. Louis) 59: 774-781, 1966.

27- SILK DBA, TREWBY PN, CHASE RA, MELLON PJ, HANID MA, DAVIES M, LANGLEY PG, WHEELER PG: Treatment of fulminant hepatic failure by polycrylonitrile-membrane hemodialysis. Lancet 2: 1-3, 1977.

28- SILK DBA: Polycrylonitrile membrane dialysis for hepatic coma. Lancet 2: 451-452, 1977.

29- SUMMERS RW, CURTIS SJ, HARTFORD C, RUBUSH JL: Acute hepatic coma treated by cross circulation with irreversible comatose donor. JAMA 214: 2297-2301, 1970.

30- TREY C, BURNS DG, SAUNDERS SJ: Treatment of hepatic coma by exchange blood tranfusion. N Eng J Med 274: 473-481, 1966.

31- TREY C: The fulminant hepatic failure surveillance study: brief review of presemed etiology and age of survival. Can Med Assoc J 106: 525-526, 1972.

32- TREY C, DAVIDSON CS: The management of fulminant hepatic failure. Progress in Liver Disease 3: 282-298, 1970.

33- WATT J, DOUGLAS MC, DUDLEY HAF, GURR FW, OWEN JA: Heterologous liver perfusion in acute hepatic failure. Brit Med J 2: 341-345, 1967.