



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“TOXICOPATOLOGÍA EN INTOXICACIÓN
POR FOSFURO DE ZINC”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

ANGEL FELIPE BOBADILLA SOMERA

ASESORES:

Dr. BENJAMÍN VALLADARES CARRANZA

Dra. NALLELY RIVERO PÉREZ

Dr. ADRIÁN ZARAGOZA BASTIDA



Toluca, México, Abril del 2022.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN	1
REVISION DE LITERATURA	3
JUSTIFICACIÓN	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVO	22
Objetivos Generales	22
MATERIAL.....	23
MÉTODO	24
LÍMITE DE ESPACIO.....	26
LÍMITE DE TIEMPO	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	37
SUGERENCIAS.....	38
LITERATURA CITADA.....	39

ÍNDICE DE CUADROS

1. Tipo y número de muestras para diagnóstico de fosforo de zinc en el periodo de 2018 a 2021	29
2. Tipo de muestra y concentraciones de Zn a través de espectrofotometría de absorción atómica.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Pulmones. Con congestión y edema; presencia de coágulos en porción dorsal de lóbulos caudales.....	30
2. Estómago. Con contenido mucoso blanquecino y rastros de contenido alimenticio color amarillento	30
3. Asa intestinal con congestión mesentérica marcada, y congestión, aspecto rugoso-opaco de superficie intestinal	30
4. Región oral del perro. Muestra zona húmeda por exudado sero sanguinolento	31
5. Pulmón. Muestra áreas de congestión en la superficie dorsal desde el lóbulo apical hacia el lóbulo dorsal	31
6. Hígado. Hepatomegalia y congestión moderada	31
7. Estómago. Región fundica con congestión marcada, exudado sanguinolento y mucoso, con presencia de escaso contenido alimenticio amarillento.....	31
8. Riñón. Con congestión corticomedular	31
9. Corte histológico de pulmón. Congestión, enfisema y edema. H&E. 4X.....	33
10 Corte histológico de pulmón. Congestión y edema. H&E. 4X	33
11. Corte histológico de hígado. Congestión y tumefacción celular. H&E. 4X	33
12. Corte histológico de riñón. Glomerulitis linfocitaria. H&E. 40X.....	33
13. Corte histológico de riñón. Glomerulitis linfocitaria. H&E. 4X.....	33
14. Contenido estomacal liquido color oscuro – rojizo con fragmentos de croquetas.....	35
15. Contenido estomacal liquido color rosáceo.....	35
16. Cebo preparado. Trozo de salchicha con polvo blanco en su interior	35

RESUMEN

Angel Felipe Bobadilla Somera. Toxicopatología en intoxicación por fosforo de zinc. (Bajo la dirección del: Dr. Benjamín Valladares Carranza, Dra. Nallely Rivero Pérez y el Dr. Adrián Zaragoza Bastida).

El objetivo del presente trabajo fue valorar y describir los cambios anatomopatológicos en perros que fueron enviados con un diagnóstico presuntivo de intoxicación por fosforo de zinc al Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal (CIESA), y determinar la cantidad (mg/kg) de este toxico en las muestras seleccionadas. Al dirigir el posible diagnóstico que origino la muerte de los perros, se recopiló la información y datos epizootiológicos sobre los casos (se buscó en los archivos del CIESA los casos sugestivos del proceso de interés ocurridos del periodo 2018 a 2021, así como en el banco de muestras del área de toxicología, para realizar el análisis toxicológico). Se realizó la necropsia de 2 perros identificando las lesiones más significativas y representativas del proceso de intoxicación reportados en la literatura. Se colectaron muestras de hígado y riñón, entre otros en formaldehido al 10%, para estudio histopatológico; y un total de 5 muestras (3 contenido estomacal y 2 cebos preparados), para la determinación de la concentración de zinc a través de digestión acida, realizando la lectura por espectrofotometría de absorción atómica. Para el reporte de resultados se usó el método descriptivo de las lesiones macro y microscópicas encontradas mostrando evidencia de las lesiones más significativas a través de imágenes fotográficas; y los resultados obtenidos del análisis toxicológico se contrastaron con valores reportados. En los casos valorados, en común se presentó vómito, como proceso de reacción al tratarse de una sustancia irritante a nivel digestivo. En el primer caso (perro 1), a la inspección general del cadáver, se observó *rigor mortis* (a las 24 horas de muerto); deshidratación marcada; alrededor del hocico con abundante cantidad de exudado (sero espumoso). Al realizar el primer corte, en tejido subcutáneo se observó congestión severa generalizada, y presencia de sangre sin coagular; hidrotórax y congestión pulmonar marcada; dilatación ventricular del lado derecho; en el estómago, se encontró un contenido de aspecto mucoide (con "ligero" olor a pescado podrido o similar a ajo). Para el segundo caso (perro 2), en la inspección general del cadáver no se observaron cambios patológicos aparentes; la región del hocico se halló húmeda con presencia de exudado sero sanguinolento. Los cambios más significativos, fueron: zonas de consolidación pulmonar ligera a moderadas; en hígado congestión y hepatomegalia moderada. Contenido gástrico e intestinal hemorrágico, estómago con mucosa hemorrágica. En común, al estudio histopatológico, se observó congestión y edema pulmonar; hígado con congestión moderada y tumefacción de hepatocitos; y en riñón una glomerulitis linfocitaria. Las concentraciones detectadas de zinc en las muestras de contenido estomacal, fueron de 175, 278 y 296 mg/kg, mientras que en los cebos preparados de 260 y 207 mg/kg; la cantidad de zinc en las muestras analizadas fueron elevadas, lo que

pudo inducir a un cuadro de intoxicación agudo en los animales que ingirieron el tóxico. El conocimiento del complejo mecanismo de toxicidad de la fosfina es importante para el personal de salud y necesario para llegar al diagnóstico, y para la aplicación de un tratamiento adecuado ante un cuadro de intoxicación.

Palabras clave: Fosfuro de zinc, rodenticida, fosfina, intoxicación, perro.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año en el mundo ocurren un millón de intoxicaciones por pesticidas y 2 millones de intentos suicidas con los mismos. Los organofosforados son los plaguicidas más frecuentemente involucrados. Son derivados del ácido fosfórico. Comprenden el malatión, paratión, diclorvos y diazinón entre otros (Gervilla *et al.*, 2007).

Desde 1942 se han sintetizado más de 50.000 productos de este tipo, siendo utilizados como insecticidas, acaricidas, nematocidas, funguicidas y homicidas (gases de guerra) (Gervilla *et al.*, 2007).

Todos los pesticidas vendidos o distribuidos en los Estados Unidos deben estar registrados por Agencia de Protección Ambiental (EPA), basado en estudios científicos que demuestran que pueden usarse sin presentar riesgos para las personas o el ambiente (Guzmán, 2021). Los compuestos organofosforados son un grupo de sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo y tienen un gran número de aplicaciones y utilidades. Han sido utilizados como aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ablandadores de plásticos, fungicidas e insecticidas entre otros. Dado su amplia distribución y uso en diferentes industrias y en la agricultura, es muy frecuente que se presenten intoxicaciones accidentales por estos compuestos; además, como son sustancias que están al alcance de las personas, han sido empleadas como tóxicos en suicidios (Keith y Walker, 1992; Fernández *et al.*, 2010).

Los fosfuros metálicos, particularmente el fosfuro de zinc y aluminio, ocasionalmente producen envenenamiento en los caballos y otros équidos después de su uso como rodenticidas e insecticidas en las instalaciones donde se encuentran tras un inadecuado uso, control y vigilancia de estos productos (Fox *et al.*, 2018).

Dependiendo del tipo de fosfuro del que se trate, al entrar en contacto con la humedad del ambiente, el contenido estomacal o cualquier otra fuente de humedad, las distintas presentaciones de estos fosfuros (con sus respectivas peculiaridades), liberarán por hidrólisis fosfina (hidrógeno fosforado), además de otros compuestos derivados de esta reacción, el olor picante a amoníaco o como algunos patólogos refieren de un olor a pescado podrido o ajo concentrado denominado también olor “aliáceo”, es el primer indicador de que se ha iniciado la hidrólisis del fosfuro (Pérez-Navero *et al.*, 2009).

El ingreso, absorción y distribución a un organismo ocurre rápidamente por cualquiera de las vías: cutánea, digestiva y respiratoria. Su distribución regularmente es hacia la grasa corporal, pero no se acumulan; y su eliminación es fundamentalmente renal. Su toxicidad se produce por la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa y de forma secundaria ocurre por la acumulación de acetilcolina, neurotransmisor responsable del impulso nervioso en las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, las fibras posganglionares parasimpáticas, las glándulas sudoríparas inervadas por el simpático, los nervios motores del músculo esquelético y algunas terminaciones nerviosas del sistema nervioso central (Gervilla *et al.*, 2007).

El cuadro de intoxicación genera un síndrome clínico característico, con síntomas colinérgicos secundarios a la estimulación de los receptores de acetilcolina (Fernández *et al.*, 2010).

El objetivo del presente trabajo pretende ser un antecedente en la determinación de los casos de intoxicación, particularmente por fosfuro de zinc (Zn_3P_2), ya que en una gran variedad de casos no se especifica la causa u origen de la muerte repentina en perros, considerando que es factible poder realizar un diagnóstico dirigido con la determinación del toxico que origina tal patología; y pueda orientar a los especialistas de esta especie a realizar el manejo adecuado del paciente.

REVISION DE LITERATURA

Fosfuros

La clasificación de los organofosforados según su función: pueden ser insecticidas, fungicidas, herbicidas y rodenticidas; los fosforados pueden cumplir alguna de las tareas anteriormente enlistadas, pero son básicamente compuestos inorgánicos como, por ejemplo: sulfato de talio, anhídrido arsenioso, fosforo de aluminio y fosforo de zinc (Fernández *et al.*, 2010). El uso que se les ha dado a este y otro tipo de sustancias, puede ser para su aplicación a plagas específicas; como el de rodenticidas: productos que se utilizan para combatir y eliminar “plaga” de roedores (fisiológicamente semejantes al hombre), como ejemplo de este tipo de productos, encontramos a la warfarina, alcaloides (estricnina), fluoroacetato de sodio (1080) y fosforo de zinc entre otros (Ruís y Arteaga, 2012).

El fosforo de aluminio, el fosforo de magnesio y el fosforo de zinc son sustancias plaguicidas, que se clasifican según su función biocida como agentes raticidas o conocidos como rodenticidas (Trujillo *et al.*, 2011). El fosforo de aluminio y magnesio son fumigantes utilizados también para controlar insectos; se utilizan principalmente para la fumigación en interiores de lugares o bodegas donde se almacenan: materias primas, silos para granos, productos agrícolas, alimentos para animales, productos alimenticios procesados y productos no alimenticios, productos en contenedores o estructuras selladas, y para exteriores en la fumigación de madrigueras para controlar roedores y topes, en áreas no domésticas, áreas no agrícolas y agrícolas (Keith y Walker, 1992; Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015).

El fosforo de aluminio y el fosforo de magnesio son poco persistentes bajo la mayoría de las condiciones ambientales, y no son móviles en el suelo debido al contenido de humedad atmosférica; de tal forma que estas dos sustancias se degradan rápidamente en el ambiente a hidróxido de aluminio e hidróxido de

magnesio y fosfina, metabolitos tóxicos con efecto significativo y un riesgo ecológico por la hidrolización y posterior volatilización de los compuestos resultantes (Keith y Walker, 1992).

En Colombia, este tipo de plaguicidas son utilizados ampliamente, principalmente en la industria agropecuaria, a nivel doméstico y por el sector salud, para el control de vectores transmisores de enfermedades (Fernández *et al.*, 2010).

Epidemiología

Los primeros casos reportados de intoxicación aguda por fosfuros, en particular por fosfina en humanos se comunicaron en 1958 después de una revisión de casos reportados en la bibliografía de 1900 a 1958 que encontraron 59 casos probables de afección por esta sustancia sobre todo por cuestiones de suicidios o mal manejo de los productos a utilizar de manera industrial, agropecuaria o incluso doméstico, y de estas 26 muertes. En el panorama nacional, en México, durante los años de 1995 al 2012, se registraron 67,711 casos de intoxicación por plaguicidas con 2,518 muertes (López y Sánchez, 2013).

En el reporte de algunos eventos de intoxicación en especies domésticas, como el caballo, Fox *et al.* (2018), refirieron que, de manera accidental, ocho caballos y una mula sufrieron el proceso de intoxicación por fosfuro de zinc con consecuencias fatales, ya que esta sustancia se utilizaba para controlar los perros de las praderas en un rancho de Wyoming, Estados Unidos.

Además, Gray *et al.* (2011), reportaron que entre el periodo del 2004 y 2009 en Estados Unidos al analizar y valorar en estudios clínicos y de laboratorio a 362 perros presuntamente intoxicados con fosfuro de zinc al presentaban signología sugestiva, se confirmó que en el 68.2% de los perros el ingrediente activo de la intoxicación fue a causa del fosfuro de zinc.

Fosfuro de aluminio

Esta sustancia se desarrolló como fuente de gas fosfina. La fumigación fue iniciada por la empresa alemana Degesch; se registró por primera vez como pesticida en los EE. UU. en 1958 en Hollywood (Keith y Walker, 1992).

El fosfuro de aluminio o “píldora del arroz” es una sustancia utilizada para la conservación y fumigación de los granos (principalmente maíz) en países en desarrollo debido a su bajo costo, ya que es altamente tóxico contra insectos que invaden los granos en todos sus estadios, todo esto sin afectar su viabilidad. Su presentación es en tabletas de 15 mm de diámetro × 5 mm de grosor, su color es gris oscuro, su concentración es de 560 mg por cada tableta y basta 1 mg/kg de peso en el humano para provocar la muerte a un hombre de 70 kg (Reyna *et al.*, 2013; Eshraghi *et al.*, 2019).

El ALP (fosfuro de aluminio) libera fosfina en el tracto gastrointestinal, este gas tiene propiedades citotóxicas y productoras de radicales libres, ejerciendo alta toxicidad. Estos efectos no son exclusivos en un órgano en particular y son multi sistémicos. La intoxicación por fosfuro de aluminio tiene un alto grado de mortalidad (30-100%), y la supervivencia de los pacientes es poco probable al ingerir más de 1,5 g del producto (Eshraghi *et al.*, 2019).

Fosfuro de magnesio

Sustancia que se registró por primera vez como pesticida en los EE. UU. en 1979 (Keith y Walker, 1992). Con la fórmula química Mg_3P_2 , se puede encontrar en forma de cristales amarillos a verdes, además de reaccionar con el agua y humedad del ambiente este se descompone con el calentamiento produciendo humos tóxicos incluyendo óxidos de fósforo y fosfina; estos gases al ser inflamables aumentan el peligro de incendio y también reaccionan violentamente con ácidos (OIT, 1998).

Se tienen registro que el fosfuro de magnesio es utilizado como fumigante para abatir insectos plaga en el cultivo del tabaco, controlando de manera artificial la cantidad de fosfina (sustancia activa tóxica) que es liberada en el ambiente (Childs y Obervy, 1979).

Las formas por la que puede ocurrir intoxicación incluyen las vías inhalatoria, dérmica, oftálmica; y en general la sintomatología que se presenta es parecida, en donde se presenta: dolor abdominal, tos, dificultad respiratoria, convulsiones, náuseas, diarrea, vómitos y los primeros auxilios se basan en brindar aire limpio, enjuagar con abundante agua el área afectada, provocar el vómito (sólo en personas conscientes) y además de prestar la asistencia médica lo antes posible (OIT, 1998).

Fosfuro de zinc

El fosfuro de zinc fue sintetizado por primera vez en 1740. Con fórmula química Zn_3P_2 , el fosfuro de zinc es un polvo negro que corresponde a cristales tetragonales; además, emite un olor desagradable por la presencia de fósforo (Sánchez y Bárcena, 2017).

De acuerdo a la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se considera al fosfuro de zinc como un plaguicida de la familia de los rodenticidas, con un grado de toxicidad 6 en la clasificación de Gosselin. Este grado de toxicidad lo coloca como un plaguicida con un alto potencial de mortalidad. Es de uso agrícola, pecuario, industrial y urbano. Disponible a la venta y fácil acceso en diferentes presentaciones, en forma de pastillas planas o esféricas envasadas en tubos o frascos de aluminio y también en forma de polvo contenido en sobres de aluminio; tanto las pastillas como en polvo suele ser de color gris o verde oscuro (Trujillo *et al.*, 2011; Sánchez y Bárcena, 2017).

El fosfuro de zinc polvo cristalino gris, está disponible en concentraciones de 2% a 10% como cebos a base de granos o azúcar, formulación de pastillas, pasta o tabletas etiquetado para su uso en el control de ratas, ratones domésticos y de campo, ardillas, perros de las praderas, nutrias, ratas almizcleras, conejos salvajes y tuzas (Gray *et al.*, 2011).

En caso de una intoxicación, la mortalidad por fosfuro de zinc es alta (del 37 al 100%), ya que no se dispone de antídoto (López, 2008). La intoxicación aguda por este tipo de sustancias se puede dar de dos formas: la ingestión directa, intoxicaciones no intencionales en niños o intencionales en adolescentes y adultos; y la ingestión indirecta por inhalación de la fosfina generada durante el uso del producto, en intoxicaciones ocupacionales o ambientales. La penetración del fosfuro de zinc en el organismo es rápida por cualquier vía: cutánea, digestiva y respiratoria. Inmediatamente de que se hidroliza en fosfina; este gas se absorbe rápidamente por inhalación, aunque también puede absorberse por vía digestiva o a través de una herida en la piel, y se ha confirmado que el aliento exhalado de víctimas que han ingerido algún fosfuro constituye un peligro potencial de intoxicación para el personal sanitario expuesto (Médicos veterinarios, médicos humanos y enfermeras entre otro personal que pueda atender al paciente intoxicado), además de ser un peligro potencial de contaminación para los servicios de urgencias y espacios cerrados o mal ventilados (Gervilla *et al.*, 2007; Trujillo *et al.*, 2011).

La tasa de liberación de fosfina, determina el tiempo necesario para alcanzar la concentración efectiva mínima para el control de plagas sea a razón de 120 hrs, pero es posible que esta tasa la liberación también tenga repercusiones sobre la dosis letal tanto en animales como el humano (Krzyzanowski *et al.*, 2019).

En la mayoría de las especies animales la dosis letal es de 20 a 40 mg/kg (Olivares *et al.*, 2002); mientras que en humanos se ha propuesto que es de 80 mg/kg (López, 2008; Sánchez y Bárcena, 2017).

Gas “Fosfina”

La fosfina o (hidrógeno fosforado) PH_3 también llamado fosfín, se libera cuando el fosfuro de aluminio toma contacto con el aire y la humedad, un gas incoloro e inodoro en estado puro cuyo muy particular olor es parecido a “pescado descompuesto” o “ajo concentrado” o según la literatura un olor “aliáceo”. Es extremadamente inflamable y explosivo, pero se dispersa rápidamente en espacios abiertos. Fue descubierto en el año 1700; desde entonces es utilizado como un plaguicida eficaz y rodenticida según el producto del que derive (fosfuro de aluminio y fosfuro de zinc respectivamente) (Docampo *et al.*, 2014; Sánchez y Bárcena, 2017).

Vías de entrada al organismo

La fosfina se absorbe por vía inhalatoria, oral y por las mucosas, y, aunque técnicamente la fosfina puede entrar al organismo sólo por vía respiratoria, el fosfuro también puede ser ingerido y este al contacto con la humedad del tracto gastrointestinal liberará la fosfina, en donde se absorbe rápidamente a través todo el tracto y es parcialmente transportada al hígado por la vena porta, entrando así en el sistema circulatorio. En menor proporción también puede entrar al organismo por vía dérmica, si se tiene un constante contacto con algún fosfuro (Saleki *et al.*, 2007; Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015).

Toxicocinética y toxicodinamia

Tras la hidrólisis y posterior liberación del metabolito más tóxico la fosfina, ésta se libera en el tracto gastrointestinal donde casi de manera inmediata, entrará en contacto con las células epiteliales, donde, gradualmente ocasionará cambios en el metabolismo celular una vez que haya atravesado la membrana celular, produciendo:

a). Inhibición de la acetilcolinesterasa. Su alta toxicidad en parte, se produce por la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa y la consecuente acumulación de acetilcolina, uno de los neurotransmisores responsables del impulso nervioso en las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, las fibras posganglionares parasimpáticas, las glándulas sudoríparas inervadas por el simpático, los nervios motores del músculo esquelético y algunas terminaciones nerviosas del sistema nervioso central (Gervilla *et al.*, 2007).

b). Inhibición de la citocromo C. La fosfina actúa inhibiendo la acción de la citocromo C oxidasa en el complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial, una enzima que contiene hierro, es necesario para la fosforilación oxidativa y, por lo tanto, la generación de energía aeróbica. Esta enzima actúa en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, la conversión de productos de glucosa catabólicos en trifosfato de adenosina (ATP), mediante la generación de especies reactivas de oxígeno o radicales libres que inician peroxidación lipídica celular interactuando la fosfina con el peróxido de hidrógeno formando el radical “hidroxilo” altamente reactivo, y también la fosfina inhibe a la catalasa y la peroxidasa; ambos mecanismos resultan en radicales hidroxilo asociados a daños como la peroxidación lipídica (Proudfoot, 2009), destruyendo las membranas celulares, lo cual condiciona una interrupción de la barrera iónica con daño irreparable de los ácidos ribonucleicos y con ello la muerte celular. Una vez que se ha presentado el fracaso de la fosforilación oxidativa, la producción de ATP decrece en más del 70% o se inhibe irreversiblemente en la pared interna mitocondrial; en donde los órganos diana que resultan más afectados son: pulmón, corazón, cerebro, tracto gastrointestinal, riñón e hígado (Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015; Sánchez y Bárcena, 2017; Mehrpour *et al.*, 2019).

Además de inhibir la respiración oxidativa en un 70%; recientemente se ha demostrado en nematodos que la fosfina perturba rápidamente la morfología mitocondrial y que provoca una fuerte caída en el potencial de membrana

mitocondrial. Por lo que se especula que sea probable que esta falla de la respiración celular sea provocada por un mecanismo distinto a la inhibición de la enzima citocromo C oxidasa (Proudfoot, 2009).

c). Efectos de la fosfina en el transporte de electrones. Según estudios realizados en órganos de ratón, mosca doméstica y gorgojos; la fosfina fue identificada como un fuerte inhibidor de la respiración de mitocondrias en un estado "activo", estado desacoplado y estado de bombeo de iones. A nivel experimental se encontró también que, a una concentración de 250 ppm de fosfina en un ambiente controlado, la respiración mitocondrial de un organismo se inhibía completamente, obteniendo resultados menos contundentes en un respirador artificial, lo que hace suponer que este efecto ocurre directamente sobre el transporte de electrones. La fosfina no pudo activar la ATPasa "latente" ni tuvo inhibición alguna de la ATPasa simulada Mg⁺ y solo niveles altos (1.1 mM) mostraron inhibición modesta (41 y 0) de ATPasa estimulada por desacoplador. La fosfina no tuvo efecto en el intercambio ATP-Pi y en el intercambio ATP-ADP inhibición respiratoria (Chefurka *et al.*, 1976).

La fosfina no solo inhibe la enzima citocromo C oxidasa, también afecta a otras enzimas, lo que resulta en una insuficiencia severa de energía, y resultar en un aumento en la producción de radicales libres, que pueden causar daño a los tejidos en forma sinérgica (Mehrpour *et al.*, 2019).

Este tóxico se puede distribuir a la grasa corporal, pero no se acumula. Tiene un metabolismo hepático. Su eliminación es fundamentalmente renal a través de la orina en forma de fosfitos y fosfatos, pero también se puede excretar en heces, por lo que la presencia en orina de sus metabolitos puede ser indicador del índice de gravedad de la intoxicación (Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015; Sánchez y Bárcena, 2017).

Existen similitudes entre intoxicaciones con fosfina, cianuro, sulfuro de hidrógeno, y azida ya que todas estos tóxicos pueden inducir hipoxia celular a través de la inhibición de la citocromo C oxidasa y la cadena de transporte de electrones, pero otras afecciones como la rabdomiólisis y alta saturación de oxígeno no se presentan en casos de intoxicación por fosfuros por lo que estos dos últimos parámetros pueden ser tomados en consideración a la hora de realizar un diagnóstico diferencial (Mehrpour *et al.*, 2019).

A nivel ambiental la fosfina se degrada en días y tiene un bajo riesgo de contaminar cuerpos de agua, ya sean subterráneos o superficiales. La fosfina cerca de la superficie del suelo se difunde en la atmósfera y se elimina por la foto degradación además de que la fosfina atrapada debajo de la superficie del suelo se unirá al suelo y es oxidada a fosfatos (Keith y Walker, 1992).

Signos / Síntomas

Aunque ha sido muy poco estudiada, la dosis letal por vía inhalatoria a concentraciones mayores de 0,01 mg/m³, existe el riesgo de intoxicación; a concentraciones de 10 mg/m³ puede causar la muerte en 6 horas y a una concentración de 300 mg/m³ puede causar la muerte en 1 hora, aunque, la dosis dependerá del compuesto del que derive la fosfina extendiéndose desde minutos o hasta horas después de la ingestión del tóxico (Gervilla *et al.*, 2007; López, 2008; Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015).

Algunos de los signos / síntomas de la intoxicación por el gas fosfina son de aparición temprana incluso inmediata y otros de aparición tardía. El vértigo y la tos pueden presentarse tan pronto como el gas fosfina es detectado sensorialmente, y otros como la náusea, vómito y el dolor epigástrico pueden aparecer aproximadamente a los 15-20 min tras la ingestión de algún fosfuro (Trujillo *et al.*, 2011).

La signología se puede clasificar dentro de tres grandes grupos probables; signos muscarínicos, nicotínicos y los no específicos; recordando que, en el caso de humanos, solo se puede usar el término “síntomas” por lo que se habla específicamente de este tema cuando la situación lo amerite. Los signos y síntomas muscarínicos, corresponden a: miosis, visión borrosa, broncoespasmo, broncoconstricción, broncorrea, diaforesis, bradicardia, incontinencia urinaria y fecal, diarrea, vómitos, parálisis, aumento de todas las secreciones (broncorrea, sudoración, salivación, lagrimeo, hipersecreción gástrica, intestinal y pancreática), vasodilatación periférica con rubor e hipotensión arterial, alteraciones de la conducción auriculoventricular y bradicardia sinusal (Alfaro, 2007; Gervilla *et al.*, 2007).

Los signos / síntomas nicotínicos, son: debilidad muscular, calambres, parálisis respiratoria, astenia intensa, fasciculaciones, sacudidas musculares, paresia y parálisis, taquicardia, vasoconstricción periférica, hipertensión arterial (HTA), hiperexcitabilidad miocárdica, hiperpotasemia, hiperlactacidemia e hiperglucemia (Alfaro, 2007; Gervilla *et al.*, 2007).

Por otra parte, los signos y síntomas no específicos, pueden corresponder a: sintomatología gastrointestinal, como: dolor abdominal, diarrea e incontinencia fecal, que, aunque estos pueden ser clasificados como signos y síntomas muscarínicos no son característicos de la intoxicación por fosfina. También se puede presentar cefalea, convulsiones, confusión, coma, depresión respiratoria y alteraciones hemodinámicas (Gervilla *et al.*, 2007; Docampo *et al.*, 2014).

Después de la presentación de la gran variedad de signos, dependiendo de la cantidad de tóxico puede ocurrir una resolución y recuperación del paciente (aun con secuelas, con repercusiones de grado variable en los diferentes aparatos y sistemas afectados), u ocurrir la muerte; lo que en caso de ser fatal siempre se presentarán signos anunciando la muerte como: falla multi orgánica y shock refractario a todo tratamiento (Docampo *et al.*, 2014).

De acuerdo con Sánchez y Bárcena (2017), se ha reportado que los síntomas provocados por la exposición al producto tóxico en humanos se manifestaron en las primeras 18 horas; presentando dolor abdominal, diarrea, aliento a pescado, taquicardia, hipotensión, somnolencia, acidosis metabólica, micción y dolor abdominal; como manifestaciones cardio hemodinámicas: taquicardia e hipotensión arterial, y en relación con las manifestaciones del sistema nervioso central, se puede destacar la somnolencia.

En caballos según el reporte de Easterwood *et al.* (2010), en una exposición al toxico 28 animales de 66 que tuvieron contacto a la sustancia, los signos clínicos que presentaron, fueron: sudoración profusa, taquicardia, taquipnea, pirexia, ataxia, convulsiones y temblores musculares generalizados; mientras que en otro episodio que en el que tuvieron contacto a fosforo de zinc de 9 équidos desarrollaron alguna combinación de sudoración, ataxia, ansiedad y cólico; 2 murieron agudamente y 1 se recuperó. Además, en un caso de intoxicación accidental de una yegua se tiene reportado que se encontró decúbito lateral, sudoración profusa, con temores musculares, parecía ansiosa e hiperestésica y tenía signos sugestivos de dolor abdominal; también se reportó taquipnea, taquicardia y membranas mucosas cianóticas (Olivares *et al.*, 2002; Fox *et al.*, 2018).

En el estudio de Gray *et al.* (2011), al revisar las alteraciones clínicas en perros se reportó que observo una variabilidad en cuanto a los signos clínicos en 141 perros intoxicados con fosfina; los signos clínicos que involucraron fueron del tracto gastrointestinal: vómitos, diarrea, anorexia, ptialismo, y distensión abdominal, malestar generalizado; dentro de los signos del SNC fueron: alteraciones de la mentalidad por el comportamiento inusual, ataxia, temblores y convulsiones; en los signos respiratorios se observó taquipnea, tos, estornudos y evidencia de enfermedad pulmonar y edema; y para los signos cardiovasculares

taquicardia, arritmias y shock hipovolémico y solo se reportó la muerte súbita de un perro.

Este tóxico causa una característica alteración cardiovascular causando hipoxia celular y daño de pequeños vasos, lo que conduce a la cardiotoxicidad, daño miocárdico, anóxica y shock. Los efectos cardiovasculares incluyen el aumento de la presión venosa yugular, hipotensión, shock, arritmias, miocarditis, pericarditis. También se tiene reportado el deterioro de la contractilidad miocárdica, y la pérdida de líquidos conduce a insuficiencia circulatoria y, críticamente, pulmonar sobreviene el edema, aunque no siempre está claro si es cardiogénico o no cardiogénico. La acidosis metabólica y alcalosis respiratoria, e insuficiencia renal aguda son frecuentes. Se ha informado de que 38 al 91% de los pacientes tienen cambios en el electrocardiograma como defectos de la conducción (aumento de la dispersión de las ondas Q y T) pero esto no tiene relevancia en la mortalidad de los pacientes (Proudfoot, 2009; Eshraghi *et al.*, 2019).

Hallazgos post mortem

La fosfina produce un efecto pancitotóxico por inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial, causante de su alta letalidad y lesiones a nivel celular (Pérez-Navero *et al.*, 2009).

En el reporte realizado por Pérez-Navero *et al.* (2009), al realizar valoración macroscópica en dos personas jóvenes, se observó que el encéfalo presentó edema cerebral intenso; en el corazón se mostró congestión y edema miocárdico intersticial y focal, y dilatación de las cavidades derechas; en los pulmones se observó congestión intensa, edema alveolar de aspecto proteináceo, focalmente hemorrágico y descamación de macrófagos en espacios alveolares. Además, en víctimas de intoxicación por fosfuro de zinc se han encontrado lesiones corrosivas en esófago, estómago y duodeno de diversos grados (Castro y Sánchez, 2013).

En el examen histopatológico se tienen reportados los siguientes hallazgos en humanos: en el hígado 65% de los hepatocitos presenta micro vacuolización citoplásmica fina y difusa que corresponde a mitocondrias, en algunos hepatocitos se observaron mitocondrias gigantes, también se observaron depósitos intracitoplásmicos de pigmento biliar, en capilares sinusoidales se reportaron abundantes restos de membranas eritrocitarias por hemólisis y trombos de fibrina. También se observó daño mitocondrial agudo con signos de regeneración mitocondrial (megamitocondrias); colestasis y trombos de fibrina en capilares sinusoidales. En los riñones hubo abundantes restos eosinofílicos en espacios de Bowman y fragmentos eritrocitarios por hemólisis en túbulos proximales y pigmentos biliares en epitelio de túbulo distal (Pérez-Navero *et al.*, 2009). Mientras que el estudio realizado por Saleki *et al.* (2007), confirma que los principales hallazgos histopatológicos de la intoxicación mortal por fosfina en el hígado es la vacuolización citoplasmática fina de hepatocitos y congestión sinusoidal. Los hallazgos de la necropsia reportados en una revisión de casos incluyeron hemorragias petequiales y equimóticas en múltiples órganos, congestión vascular generalizada, lipidosis hepática; y en el cerebro necrosis neuronal (Easterwood *et al.*, 2010).

En los hallazgos al examen macroscópico en equinos Fox *et al.* (2018), reportan que el hígado estaba pálido e hinchado; otros cambios fueron congestión generalizada y edema; edema pulmonar y edema cerebro cortical agudo. Para el examen histopatológico: se encontró esteatosis microvesicular hepatocelular difuso. Lesiones similares se presentaron en 7 hígados de equinos de 2 episodios de envenenamiento por fosforo metálico. Las lesiones más antiguas (> 24 h con signos clínicos) presentaron necrosis hepática centrolobulillar con congestión y una mezcla de esteatosis microvesicular y macrovesicular.

En un caso accidental de intoxicación por fosforo de zinc una yegua presentó hemorragias equimóticas y petequiales en las capas serosas torácicas y

peritoneales, congestión pulmonar y edema, además de una moderada lipidosis hepática, congestión renal y esplénica. También se hallaron marcadas hemorragias equimóticas en la mucosa de la faringe, parte glandular del estómago e intestinos. La submucosa del intestino delgado con edema moderado. Sin embargo, en el examen histológico no se encontraron cambios prominentes, excepto hemorragias en los lugares identificados macroscópicamente (Olivares *et al.*, 2002).

En el estudio realizado en peces por Olurin *et al.* (2016), señalo cambios histológicos en laminillas secundarias fusionadas y no fusionadas, pasando por una severa fusión de láminas secundarias, incluso hasta la desintegración de branquias según aumentaba la dosis de tóxico a que se les fue expuesto. En riñón, se observó un cambio inflamatorio leve en intersticio y los túbulos contorneados exhibieron contracción parcial; y en hígado, una ligera infiltración de leucocitos hasta inflamación severa cambios con degeneración hidrópica.

Diagnóstico

Para el diagnóstico se pueden realizar estudios de laboratorio y gabinete para evaluar la función de órganos y sistemas, pero en ningún caso determinación de fosfina ambiental; con los antecedentes de ingesta de cualquier sustancia es necesario indagar información referente al caso para conjuntar datos sobre el caso y orientar la historia clínica lo más pronto posible y de ser posible controlar los signos clínicos en el paciente, en algunos casos es posible observar signos muscarínicos y nicotínicos (Alfaro, 2007).

De acuerdo con Amartey *et al.* (2011), en primera instancia dar un diagnóstico definitivo de “intoxicación por fosforo de zinc”, es complicado para personas que no están familiarizadas con este tipo de incidentes, por lo que es necesario usar otras técnicas de diagnóstico más específicas como la cromatografía de gases cuando no se tiene la capacidad de dar un diagnóstico

definitivo. La técnica de espectrometría de absorción atómica utilizada en los trabajos de estos autores, fue para determinar cantidades de metales pasados como calcio (Ca), cobalto (Co), cromo (Cr), cobre (Cu), hierro (Fe), magnesio (Mg), manganeso (Mn), níquel (Ni) incluido el zinc (Zn) en una pomada, infiriend que es una de las muchas aplicaciones de esta técnica, en el campo de la toxicología.

La espectroscopia de absorción atómica (AAS por sus siglas en inglés Atomic Absorption Spectroscopy), es una técnica extremadamente sensible, y especifica debido a que las líneas de absorción atómica son considerablemente estrechas (de 0,002 a 0,005 nm) y las energías de transición electrónica son únicas para cada elemento (Gallegos *et al.*, 2012).

En términos generales, el funcionamiento es el siguiente: el haz emitido por la fuente atraviesa el sistema de atomización que contiene la muestra en estado de gas atómico, esta llega al monocromador que elimina la radiación que nos interesa para el estudio, pasando así al revelador o detector de la radiación absorbida, que luego es procesada y amplificada, dando como resultado una lectura de salida (Gallegos *et al.*, 2012).

Es importante dejar claro que el fosforo del que estamos hablando, ya sea de zinc, aluminio o magnesio, al contacto con alguna fuente de humedad producirá, además de otros compuestos de menor importancia, la fosfina que es el tóxico encargado de producir la característica signología y lesiones anatomopatológicas en los animales que mueren.

En México se ha implementado y validó un método cromatográfico que ha permitido la identificación y determinación cualitativa de ácido cianhídrico y fosfina en muestras de procedencia biológica (sangre y contenido gástrico) (Monsalve-Salamanca *et al.*, 2015). En 2017 se intentó implementar una metodología para la identificación de analitos volátiles de interés forense (cianuro de hidrógeno y

fosfina en muestras de sangre y contenido gástrico), por medio del uso de instrumentos altamente sensibles, empleando una metodología estandarizada, para ser utilizado por el laboratorio de toxicología del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses por parte de la Universidad de Santander, España (Atuesta-Hernández *et al.*, 2017).

Tratamiento

Actualmente no existe un antídoto a la intoxicación por fosfina y muchos pacientes mueren a pesar de los cuidados intensivos, los pacientes en esta situación deben recibir medidas de sostén necesarias (López y Lozano, 2008; Proudfoot, 2009).

El tratamiento general contra intoxicaciones por compuestos fosforados incluye:

- Vía venosa periférica o colocar catéter venoso central para la administración de líquidos endovenosos cristaloides: Como solución Fisiológica o Ringer Lactalo 3000 cc en 24 hrs, y reposición de electrolitos: K y Cl,
- Protección gástrica: Ranitidina EV c/8 hrs o Sucralfato VO c/8 hrs, procinéticos: como domperidona IV c/8 hrs.
- Acelerador de vaciamiento gástrico intestinal: Bisacolato VO c/6 hrs, analgesia: con opioides,
- Profilaxis de trombosis venosa: Heparina sódica UI SC c/12 hrs y descartar lesiones con Rx de tórax (Alfaro, 2007).

En cuanto el tratamiento específico contra fosforados se puede contar con las siguientes medidas:

- Colocación de sonda nasogástrica (SNG) gruesa y proceder al lavado gástrico y la administración de carbón activo 10 a 12 gr, lavados con sonda naso-gástrica (SNG) con agua y sal cada 4 hrs.
- En caso de depresión respiratoria: Intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica, infusión de solución de Atropina: 10 a 20 ampollas diluidas para 24 hrs, en infusión continua, dosis dependiente de respuesta clínica, valorando la FC, secreciones orotraqueales, pupilas y mioclonías; así como medias generales, como: Protección gástrica: Ranitidina o Sucralfato (Alfaro, 2007).

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el uso de una gran cantidad de productos comerciales se expenden de manera ilegal en el mercado para uso agropecuario, industrial y doméstico, lo que pone en riesgo al personal que manipula dichos productos al desconocer la practicidad, uso y manejo adecuado de estos, así como el que de manera irracional se aplican para combatir plagas (roedores, principalmente) y propician una reacción en cadena, una vez que ha muerto el roedor y posteriormente es consumido por un mamífero depredador como es el perro o el gato, aunque también puede ser un animal silvestre en donde ocurre finalmente también un proceso de intoxicación y posiblemente la muerte por causas no aparentes.

Por lo que es importante considerar la epidemiología y aspectos más relevantes del proceso de intoxicación por fosfuro de zinc en el perro, ya que se ha evidenciado que es uno de los tóxicos más potentes que causa mortalidad en accidentes o bien en procesos premeditados / intencionales. La dosis mínima para provocar una intoxicación aguda por ingestión de esta sustancia es desconocida.

Por lo que surge la necesidad de contar con una descripción detallada e integral de la información disponible acerca de este tóxico, ya que es una de las intoxicaciones que en la atención clínica se está reportando con mayor incidencia y una alta mortalidad; además de que hace falta un compilado lo más completo posible de información sobre esta sustancia, y sobre todo que sea de utilidad para los profesionistas de la salud animal, por su practicidad y aplicabilidad en este tipo de proceso en el campo clínico, patológico, toxicológico y legal.

HIPÓTESIS

En los cuadros clínicos de intoxicación por fosforo de zinc además de observar lesiones generalizadas se detectan concentraciones en contenido estomacal ≥ 100 ppm.

OBJETIVO

Objetivos Generales

Valorar y describir al estudio anatomopatológico los casos con diagnóstico presuntivo de intoxicación por fosforo de zinc.

Determinar la cantidad de zinc en contenido estomacal, entre otras muestras de casos presuntivos de intoxicación por fosforo de zinc.

MATERIAL

De necropsia:

- Botas de hule
- Cuchillos
- Estuche de disección
- Respirador con filtro
- Guantes
- Careta
- Bata/Overol

Toma de muestras:

- Solución de formol al 10%
- Frasco de plástico estéril
- Formato del área de anatomopatología del CIESA (solicitud)

Lectura de muestras:

- Microscopio óptico
- Laminillas
- Aceite de inmersión
- Papel tornasol

Equipo de laboratorio

- Espectrofotómetro de absorción atómica. Perkin Elmer 5038.
- Campana de extracción de gases
- Platina caliente

Reactivos y sustancias:

- Ácido nítrico
- Ácido perclórico
- Agua destilada

Material de laboratorio

- Vasos de precipitado
- Pipetas volumétricas
- Perilla para pipetas
- Frascos de plástico de 25 mL

Equipo de cómputo: computadora e impresora; USB, hojas, lápices y bolígrafos.

MÉTODO

A través del formato del área de anatomopatología (necropsias), del CIESA (Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal), se recopiló toda la información sobre cada uno de los casos que fueron sugestivos de un proceso de intoxicación, desde donde se orientó el posible diagnóstico que origino la muerte de los perros, teniendo especial atención a aquellos sugestivos de intoxicación por fosforo de zinc, y en los que se tuvo todas las medidas precautorias (uso de equipo de protección personal), para la ejecución de la necropsia y toma de muestras (se buscaron en los archivos del CIESA los resultados que coincidían con reporte de casos sugestivos del proceso de interés, así como en el banco de muestras del área de toxicología ocurridos en perros del periodo 2018 a 2021), para realizar el análisis toxicológico.

Estudio anatomopatológico. Sistemáticamente se realizó la necropsia de acuerdo a lo recomendado por Aluja y Constantino (2002), iniciando por la inspección externa del cadáver, después se realizaron cortes desde el área de la mandíbula de la parte ventral hacia la parte caudal, posteriormente se examinaron los órganos y sistemas en dirección craneal hacia la parte caudal según su posición anatómica. En donde se identificaron las lesiones más representativas del proceso de intoxicación que se ha reportado en la literatura. Para la colecta de muestras, los tejidos de interés se seccionaron pequeñas porciones de: hígado y riñón, entre otros, depositándolos en un frasco con el formaldehído al 10%, y se identificaron en el formato para solicitar el proceso histopatológico; y se evaluaron las alteraciones observadas en los tejidos que llega a afectar el tóxico. En la sala de necropsias, se procedió a coleccionar con las medidas precautorias (uso de careta y respirador con filtro), el contenido estomacal en un frasco de plástico químicamente limpio, para su envío al área de toxicología para solicitar los análisis respectivos y determinación de la concentración de zinc.

En el área de toxicología se realizó una digestión acida (ácido nítrico y perclórico concentrados), de cada una de las muestras que fueron depositadas en vasos de precipitado, se continuo con la digestión acida colocando las muestras sobre una platina caliente a temperatura de 60 °C, hasta que se aclararon y dejaron de desprender gas; se aforaron con agua destilada a 25 ml y se guardaron en frascos de plástico hasta su lectura en el espectrofotómetro de absorción atómica con lámpara específica del elemento de interés (Zn). Para el reporte de resultados se usó el método descriptivo de las lesiones macro y microscópicas encontradas mostrando evidencia de las lesiones más significativas a través de imágenes fotográficas (figuras); y los resultados obtenidos del análisis toxicológico se contrastaron con valores reportados, presentándose en cuadros.

LÍMITE DE ESPACIO

El trabajo se realizó en el área de necropsias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal de la FMVZ-UAEM, y la preparación de las muestras para las determinaciones analíticas en el área de toxicología.

La determinación del mineral de interés se realizó en el área de toxicología de la Universidad Nacional Autónoma de México en C.U., Ciudad de México.

LÍMITE DE TIEMPO

El trabajo se realizó de agosto del 2019 a enero del 2022, considerando las principales fases de: búsqueda y recolección de información para sustento del caso clínico; análisis y redacción de protocolo y del trabajo final, de acuerdo al siguiente cronograma de actividades:

Actividad	Ago-Sep 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Jul 2021- Enero 2022
Búsqueda y recolección de información	X	X		
Análisis y elaboración de fichas bibliográficas	X	X		
Redacción de protocolo	X	X	X	
Procesamiento de muestras			X	X
Redacción del documento final			X	X

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las circunstancias por las que llega a ocurrir un proceso de intoxicación suelen ser varias, dentro de estas se encuentran la forma accidental en la colocación de cebos preparados para abatir a la “fauna nociva” que ocasiona pérdidas por el consumo o contaminación de granos en almacenes y graneros, así como los daños en casas habitación u otros, por lo que de manera repentina suelen encontrarse muertos a otro tipo de animales como el caso de perros o gatos, o bien en muchas ocasiones aves silvestres (pájaros), principalmente. Sin embargo, también es factible que de manera intencional se presenten y reporten casos de intoxicación tanto en humanos como en animales (perros, gatos u otros), en los que el uso de cebos o preparados con una variedad de sustancias suelen utilizarse como: warfarina, estricnina, fluoroacetato de sodio y fosforo de zinc, sin descartar otras sustancias más que aún son comercializados (Escalona *et al.*, 2018; Valladares-Carranza *et al.*, 2021).

Al considerar los casos remitidos para diagnóstico al Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal (CIESA), de la FMVZ de la UAEM, con un cuadro sugestivo de intoxicación se procedió a investigar los datos epizootiológicos de ocurrencia de cada uno de los casos, esto para poder realizar un adecuado manejo tanto de las muestras enviadas, así como de dos cadáveres de perros que inicialmente fueron sometidos a estudio anatomopatológico durante el periodo 2018 a 2021. Por el interés e investigación, la forma y el tipo de muerte de 3 animales (de los cuales se contó con el contenido estomacal de tres de ellos; dos de ellos colectados en la sala de necropsias, y uno colectado y enviado por el MVZ solicitante), así como por los antecedentes y características de las muestras (2 cebos preparados), para esclarecer la causa de muerte de los perros, o situación por parte de los remitentes se contó con un total de 5 muestras para análisis toxicológico (Cuadro 1).

Cuadro 1. Tipo y número de muestras para diagnóstico de fosforo de zinc en el periodo de 2018 a 2021.

Tipo de muestra	2018	2019	2020	2021	Total
Cadáver de perro / Contenido estomacal	1 / 1	- / 1	-	1 / 1	2 / 3
Cebo preparado	1	-	1	-	2
Total	2	1	1	1	5

En el primer caso (perro 1), considerado en este trabajo se trató del cadáver de un perro criollo macho, con un peso de 17 kilogramos, que murió por la madrugada; se refirió que el animal no recibió la aplicación de ninguna vacuna, ni conto con algún programa de desparasitación; tenía una alimentación a base de sobrantes de comida. El propietario aseguro que no observo ningún signo clínico, y el animal amaneció muerto sin ninguna causa aparente; también comento que el perro convivía con dos perros más, los cuales de manera similar se encontraron muertos el mismo día (una hembra y un macho de 2 años aproximadamente).

A la inspección general del cadáver, se observó *rigor mortis* (aproximadamente a las 24 horas de muerto; deshidratación marcada; alrededor del hocico del lado izquierdo con abundante cantidad de exudado (sero espumoso). Al realizar el primer corte y exponer tejido subcutáneo y la parte superficial de la cavidad torácica se observó congestión severa generalizada, y presencia de sangre sin coagular; hidrotórax y congestión pulmonar marcada, con coágulos sanguíneos adheridos a la superficie (Figura 1).

En corazón se observó dilatación ventricular del lado derecho; en el estómago, se encontró un contenido de aspecto mucoide (Figura 2), cabe mencionar que se percibió un “ligero” olor a pescado podrido o similar a ajo. El intestino delgado mostró una consistencia dura al tacto y congestión de venas mesentéricas (Figura 3).



Figura 1. Pulmones. Con congestión y edema; presencia de coágulos en porción dorsal de lóbulos caudales.

Figura 2. Estómago. Con contenido mucoso blanquecino y rastros de contenido alimenticio color amarillento.

Figura 3. Asa intestinal con congestión mesentérica marcada, y congestión, aspecto rugoso-opaco de superficie intestinal.

Para el segundo caso (perro 2), se trató de un Pit bull macho de 30 kg de peso, de 3 años, el cual se encontró muerto en el patio de la casa habitación en donde regularmente se encontraba libre; su alimentación era a base de alimento comercial, ocasionalmente pollo con arroz, y agua potable; con calendario de vacunación completo y de desparasitación periódica. El propietario refirió que no observo ningún signo clínico aparente días antes del evento, solo encontró rastros de vómito.

Al estudio anatomopatológico: en la inspección general del cadáver no se observaron cambios patológicos aparentes en general; se observó región del hocico húmeda con presencia de exudado sero sanguinolento (Figura 4). Los cambios más significativos en la valoración, fueron: zonas de consolidación pulmonar ligera a moderadas (Figura 5); en hígado congestión y hepatomegalia moderada (Figura 6), intestino delgado con consistencia dura. Contenido gástrico e intestinal hemorrágico, estómago mucosa hemorrágica (Figura 7). Riñón con congestión corticomedular severa; y congestión muscular moderada (Figura 8).



Fuente: Información directa.

Figura 4. Región oral del perro. Muestra zona húmeda por exudado sero sanguinolento.



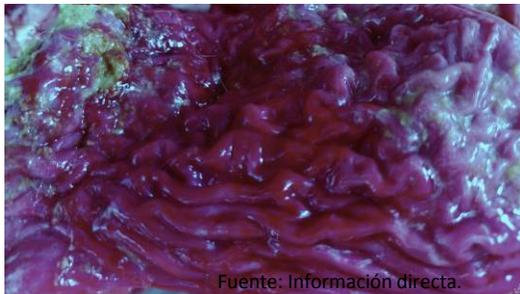
Fuente: Información directa.

Figura 5. Pulmón. Muestra áreas de congestión en la superficie dorsal desde el lóbulo apical hacia el lóbulo dorsal.



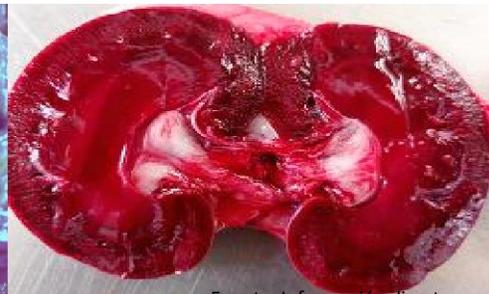
Fuente: Información directa.

Figura 6. Hígado. Hepatomegalia y congestión moderada.



Fuente: Información directa.

Figura 7. Estómago. Región fundica con congestión marcada, exudado sanguinolento y mucoso, con presencia de escaso contenido alimenticio amarillento



Fuente: Información directa.

Figura 8. Riñón. Con congestión corticomedular.

En los casos valorados, en común se presentó vómito, como proceso de reacción al tratarse de una sustancia irritante a nivel digestivo. En el proceso, una vez que se ha ingerido cualquier sustancia toxica el organismo es capaz de reaccionar para tratar de expulsar el material consumido, a través del vómito, excreción de exudado y salivación, o si ha pasado e ingresado a nivel intestinal, puede ocurrir el proceso de evacuación a través de diarrea de diferente característica (de seromucosa hasta sanguinolenta), con relación al daño o efecto ocasionado en el tracto digestivo.

Al considerar el mecanismo de acción del fosfuro de zinc, Hernández *et al.*, (2002), señalan que al contacto con los jugos gástricos estomacales se inicia una reacción de transformación – absorción del compuesto que se ha producido, en este caso el gas fosfina, el cual producirá una irritación gástrica e intestinal severa (en dependencia de la cantidad / dosis ingerida), que a la vez ocasionara el vómito. La toxicidad del fosfuro de zinc puede ser variable, dependiendo de la especie expuesta y la acidez del cebo o del contenido gástrico. Cuando los perros ingieren una ración normal se estimula la secreción gástrica de ácido clorhídrico y es mayor la susceptibilidad a este toxico. Además, el fosfuro de zinc se ha clasificado como un tóxico que provoca insuficiencia respiratoria; más específicamente, que obstaculiza el transporte de oxígeno a los tejidos, similar al monóxido de carbono. En algunos animales, los signos y lesiones pueden reflejar colapso cardiovascular y la muerte puede ser resultado de la hipoxia tisular.

Nagy *et al.* (2015), refieren que la fosfina inhibe a la citocromo C oxidasa conduciendo a una disfunción mitocondrial, disminución de ATP (trifosfato de adenosina), y se detiene el proceso metabólico con la consecuente disfunción multiorgánica. Los fosfuros incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que conlleva a un estrés oxidativo y a la aparición de alteraciones patológicas; y en dependencia de la dosis, en pulmones, hígado, riñón, corazón y el sistema nervioso central se verán afectados. En nuestro trabajo se apreciaron de igual manera cambios significativos en los tejidos mencionados, correlacionando lo encontrado tanto macroscópicamente, como en la observación histológica de algunos de ellos; en donde se observó congestión y edema pulmonar (Figura 9 y 10) (perro 1 y 2); hígado con congestión moderada y tumefacción de hepatocitos (Figura 11); y en riñón, denoto una glomerulitis linfocitaria (Figura 12 y 13) (perro 1 y 2).

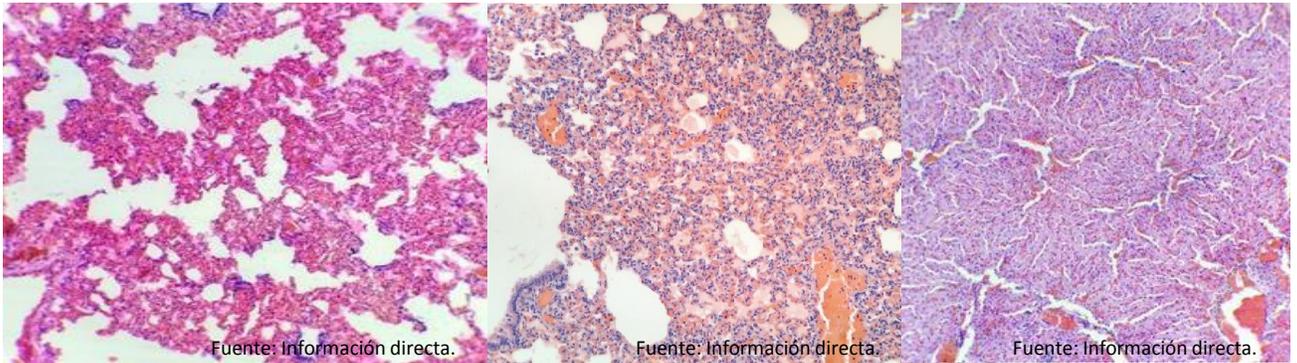


Figura 9. Corte histológico de pulmón. Congestión, enfisema y edema. H&E. 4X.

Figura 10. Corte histológico de pulmón. Congestión y edema. H&E. 4X.

Figura 11. Corte histológico de hígado. Congestión y tumefacción celular. H&E. 4X.

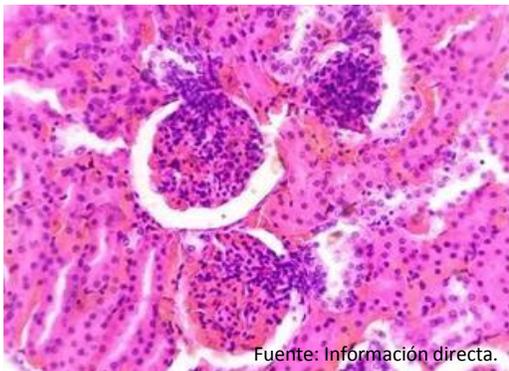


Figura 12. Corte histológico de riñón. Glomerulitis linfocitaria. H&E. 40X.

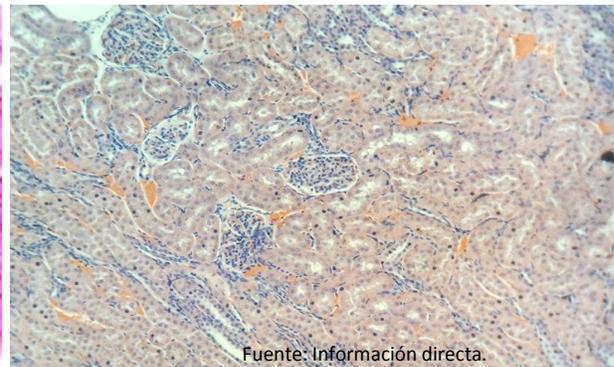


Figura 13. Corte histológico de riñón. Glomerulitis linfocitaria. H&E. 4X.

En relación al reporte de casos de intoxicación por fosforo de zinc en perros, son escasos; sin embargo Hernández *et al.* (2002), al documentar el caso de intoxicación en una yegua determina que el historial clínico, la exploración del área en donde se encontraba el animal, así como las lesiones macro y microscópicas son determinantes para orientar el posible diagnóstico; para realizar de manera efectiva la cuantificación a nivel de laboratorio del analito implicado; el cual se realizó a través de espectrofotometría de absorción atómica para determinar la cantidad de zinc contenida en cebada y contenido estomacal de la yegua a razón de 1495 mg/kg y 1740 mg/kg, respectivamente; determinándose un cuadro de intoxicación aguda en el animal.

Las muestras colectadas al final de este estudio fueron cinco; tres de contenido estomacal (Figuras 14 y 15), y de dos cebos o preparados que se procesaron a través de digestión acida, obteniendo concentraciones que indujeron a un cuadro de intoxicación en cuatro de los animales considerados en el estudio (Cuadro 2) (un cebo que se localizó, se retiró para su análisis (Figura 16), y ya no se reportó alguna condición de riesgo en los perros que existían en el predio). A razón de que Nagy *et al.* (2015), señala que la dosis letal del fosforo de zinc en la mayoría de las especies animales es de 20 a 40 mg/kg, la concentración detectada en las muestras analizadas se encuentran en cantidades muy elevadas; lo que pudo provocar un curso agudo de intoxicación en los animales que ingirieron este toxico (Cuadro 2).

Cuadro 2. Tipo de muestra y concentraciones de Zn a través de espectrofotometría de absorción atómica.

Tipo de muestra	Número de caso y/o muestra	Concentraciones de Zn en mg/kg
Contenido estomacal	1 (perro 1)	175
	2	278
	3 (perro 2)	296
Cebo preparado	1	260
	2	207



Figura 14. Contenido estomacal líquido color oscuro – rojizo con fragmentos de croquetas.



Figura 15. Contenido estomacal líquido color rosáceo.



Figura 16. Cebo preparado. Trozo de salchicha con polvo blanco en su interior.

En el estudio de Gray *et al*, (2011), refieren que el pronóstico para la intoxicación por fosforo de zinc en caninos es bueno si se brinda el tratamiento adecuado en tiempo y forma. Por lo que al conocer la fisiopatología que induce este toxico pueden ser de utilidad el aplicar las medidas terapéuticas adecuadas sobre todo a los perros que son la especie animal que puede verse más afectada tanto en casos accidentales como en los intencionales.

Cabe señalar que inicialmente 3 de las 5 muestras fueron analizadas para la detección de micotoxinas, así como de otras sustancias que pueden producir casos de intoxicación aguda, como warfarina o alcaloides (más probabilidad de causar cuadros agudos; y de los que debe diferenciarse), de los cuales resultaron negativas. Esto porque cuando se sospeche de que algún caso sea producido intencionalmente debe proveerse de reportes completos, claros y contener toda la información relevante en caso de que se trate de un caso legal (judicial). Debido a que parte del gas fosfina se elimina sin cambios en los tejidos o el aire espirado; es factible el riesgo de exposición ocupacional en medicina humana (casos de intoxicación en humanos por toxicidad inducida), y en veterinaria; por lo cual es importante conocer y saber qué medidas u acciones deben realizarse ante casos

de sospecha del uso de este tipo de sustancia. El conocimiento del complejo mecanismo de toxicidad de la fosfina es importante y necesario para llegar a un diagnóstico preciso de envenenamiento y para desarrollar un tratamiento adecuado ante un cuadro de intoxicación.

CONCLUSIONES

El fosforo de zinc es una sustancia que provoca insuficiencia respiratoria, los signos y lesiones generan un colapso cardiovascular y muerte repentina.

Las lesiones más evidentes en los casos analizados infiere en la acción irritativa en estomago; proceso de congestión pulmonar y generalizada.

Las concentraciones detectadas al análisis toxicológico del contenido estomacal (175, 278 y 296 mg/kg), así como en los cebos preparados (260 y 207 mg/kg), son cantidades elevadas que pudieron provocar cuadros agudos de intoxicación en los animales.

SUGERENCIAS

Continuar con estudios epizootiológicos para establecer las causas u origen de las muertes en perros que se presenten de manera sospechosa o aguda (sin signos previos), y en las que se pudiera asociar a un cuadro de intoxicación por rodenticidas.

Referir la problemática que puede surgir con el uso indiscriminado, así como por falta de ética del uso de rodenticidas que afectan a los perros y posiblemente a otras especies silvestres.

Considerar que el uso y venta de todos los rodenticidas debe realizarse de manera controlada y con registro de la persona que los utilizan para evitar afecciones tanto en medicina veterinaria como en medicina humana.

LITERATURA CITADA

- Alfaro, C. (2007). Manejo de la intoxicación por organofosforados. *Revista Científica Ciencia Médica*, 10(1): 53.
- Aluja, A.S y Constantino, F. (2002). Técnicas de necropsia en animales domésticos. 2ª ed. Manual moderno, México, D.F. pp. 22-35.
- Amartey, E.O., Asumadu-Sakyi, A.B., Adjei, C.A., Quashie, F.K., Duodu, G.O., Bentil, N.O. (2011). Determination of Heavy Metals Concentration in Hair Pomades on the Ghanaian Market Using Atomic Absorption Spectrometry Technique. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2(4):192-198.
- Atuesta-Hernández, F.J., Camargo-Tocora, E.V., Mateus-Fontecha, A., Sánchez-Rodríguez, L.H. (2017). Validación del método empleado para la identificación de ácido cianhídrico y fosfina en muestras biológicas por cromatografía de gases acoplado a espectrofotometría de masas (GC-MS). *Revista Facultad de Ciencias de La Salud UDES*, 4(2.S1):30.
- Castro, L.D.L., Sánchez, V.M.C. (2013). Sobrevida en un paciente con intoxicación grave por fosfuro de zinc. *Arch. Med. Urg. Méx*, 5(3):121-126.
- Chefurka, W., Kashi, K.P., Bond, E.J. (1976). The effect of phosphine on electron transport in mitochondria. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 6(1): 65-84.
- Childs, D.P., Obervy, J.E. (1979). Fumigation of tobacco with phosphine from magnesium phosphide plates. *Tobacco Storage Insects Research*, 15:123-125.
- Docampo, P.C., Spera, M., Voitzuk, A.P. (2014). Serie de casos de intoxicación fatal por ingesta intencional de fosfuro de aluminio. *Acta Toxicol. Argent.*, 22 (3):136-140.
- Easterwood, L., Chaffin, M.K., Marsh, P.S., Porter, B., Barr, C. (2010). Phosphine intoxication following oral exposure of horses to aluminum phosphide-treated feed. *Seven*, 236(4): 65-67.

- Escalona, R.A., Betancur, H.C.A., Martínez, A.Y. (2018). Toxicología Veterinaria. Pan-American Agricultural School, Honduras. pp. 89-92.
- Eshraghi, A., Rajaei, N., Balali M.M., Vakili, V., Ramezani, J. (2019). Changes of QT Dispersion in Patients Suffering from Aluminium Phosphide Poisoning (Rice Pill). Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7(14):2251-2255.
- Fernández, A.D., Mancipe, G.L., Fernández, D.C.A. (2010). Intoxicación por organofosforados. Revista Med, 18(1):84-92.
- Fox, J.H., Porter, B.F., Easterwood, L., Hildenbrand, J.R.V., Hélie, P., Smylie, J., O'Toole, D. (2018). Acute hepatic steatosis: a helpful diagnostic feature in metallic phosphide-poisoned horses. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 30(2):280-285.
- Gallegos, W., Vega, M., Noriega, P. (2012). Espectroscopía de Absorción Atómica Con Llama y Su Aplicación Para La Determinación De Plomo y Control De Productos Cosméticos. Revista de ciencias de la vida, 15(1):19-26.
- Gervilla, C.J., Otal, B.J., Torres, J.M., Durán, R.J. (2007). Intoxicación por organofosforados. Semergen, 33(1):21-23.
- Gray, S.L., Lee, J.A., Hovda, L.R., Brutlag, A.G. (2011). Potential zinc phosphide rodenticide toxicosis in dogs: 362 cases (2004-2009). Journal of the American Veterinary Medical Association, 239 (5):646-651.
- Guzmán, G.S. (2021). Contaminación ambiental por plaguicidas sobre la apicultura. Tesis de Licenciatura. FMVZ. UAEMéx. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/112415>
- Hernández, O.C.P., Rosiles, M. R., Masri, D.M., Pérez, T.J.L. (2002). Intoxicación por fosfuro de zinc en una yegua. Vet. Méx., 33 (3): 343-346.
- Keith, L.H., Walker, M. (1992). EPA'S Pesticide Fact Sheet Database.
- Krzyzanowski, F.C., Lorini, I., Henning, A.A., França-Neto, J. de B. (2019). Physiological and sanitary performance of soybean seeds during storage after phosphine fumigation. Journal of Seed Science, 41(3):280-285.
- López, I.I., Lozano, N.J.J. (2008). Edema agudo pulmonar no cardiogénico en

- pacientes con intoxicación por fosfuro de cinc. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica. *Med Int Mex*, 24(6):424-427.
- López, L.D., Sánchez, C. (2013). Sobrevida en un paciente con intoxicación grave por fosfuro de zinc. *Archivos de Medicina de Urgencia de México*, 5(3): 121-126.
- Mehrpour, O., Neumann, N., Ng, P. (2019). Is cytochrome oxidase inhibition the primary mechanism in aluminum phosphide poisoning? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(8):613-614.
- Monsalve-Salamanca, L.A., Ortiz-Rangel, M.M., Mateus-Fontecha, A. (2015). Identificación simultánea y determinación cualitativa de ácido cianhídrico y fosfina por cromatografía de gases con detector de nitrógeno fósforo y automuestreador Headspace (HS-GC-NPD) en fluidos biológicos. *Colombia Forense*, 2(1):19.
- Nagy, A.L., Bolfa, P., Mihaiu, M., Catoi, C., Oros, A., Taulescu M., Tabaran, F. (2015). Intentional fatal metallic phosphide poisoning in a dog - a case report. *BMC Vet Res*, 11, 158 (2015).
- OIT (Organización Internacional del Trabajo) (1998). Fichas Internacionales de Seguridad Química: Fosfuro de Magnesio. Consultado en: http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=0744&p_version=2&p_lang=es (23 de octubre de 2019).
- Olivares, C.P.H., Martínez, R.R., Daba, M.M., Thomsen, J.L.P. (2002). Intoxicación por fosfuro de zinc en una yegua Zinc phosphide poisoning in a mare. *Veterinaria México*, 33:343.
- Olurin, K.B., Mbaka, G.O., Agbato, O.A. (2016). Histopathological effect of sublethal concentration of aluminum phosphide (phostoxin) on *Clarias gariepinus* juveniles. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 36(7):574-580.
- Pérez-Navero, J.L., Ibarra de la Rosa, I., Frías-Pérez, M.A., Arroyo-Marín, M.J., Pérez J.P. (2009). Intoxicación letal por inhalación accidental de fosfuro aluminico. *Anales de Pediatría*, 71(5):427-431.

- Peter J.V., Moran J.L., Graham, P. (2006). Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 34: 502-510.
- Proudfoot, A.T. (2009). Aluminium and zinc phosphide poisoning Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clinical Toxicology*, 47(2):89-100.
- Reyna, M.M., Vázquez, de A.G.F., Monroy, G.J., Valdespino, S.E.A., Cruz, D.V. (2013). Tentativa suicida por intoxicación con fosforo de aluminio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 51(2): 212-217.
- Ruís, J.T., Arteaga, N.S. (2012). Folleto sobre el uso de plaguicidas en la campaña de vigilancia y lucha antivectorial. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 13(5): 89.
- Saleki, S., Ardalan, F.A., Javidan-Nejad, A. (2007). Liver histopathology of fatal phosphine poisoning. *Forensic Science International*, 166(2–3):190-193.
- Sánchez, V.M.C.S., Bárcena, R.A. (2017). Intoxicación con fosforo de zinc en el paciente pediátrico en un centro toxicológico de la Ciudad de México Aportaciones Originales *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 55(1):44-52.
- Trujillo, F.A., Pérez, M.P.H., Borrayo, Y.C. (2011). Intoxicación por fosfina en el personal sanitario. *Gaceta Médica de México*, 147(4): 350-354.
- Valladares-Carranza, B., Delgadillo-Ruiz, L., Zaragoza-Bastida, A., Rivero-Pérez, N., Ortega-Santana, C., Velázquez-Ordoñez, V. (2021). Diagnóstico de warfarina en muestras remitidas al CIESA durante el período 2015-2018. Una problemática recurrente. *Journal of the Selva Andina Animal Science*, 8(1), 12-21.
- Virú M.A.L. (2015). Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas. *An Fac Med.*, 76(4):431-437.