

INTOXICACION POR PARAQUAT

Conferencia Clínico - Farmacológica

DR. MANUEL F. HERNÁNDEZ VARGAS *

DR. STEPHEN WEISS **

Introducción

Sin contar con datos estadísticos exactos que puedan corroborarlo, hemos notado que las intoxicaciones por paraquat, ya sean accidentales o intencionales, han aumentado en los últimos años.

Este hecho reviste gran importancia por cuanto, en general, el cuerpo médico nacional desconoce la patología, pronóstico y, lo que es más importante, el tratamiento de tal intoxicación.

A este hecho se suma la gran difusión que tiene este producto en el agro nacional por su fácil disponibilidad y por la falta de advertencia al público, acerca de la toxicidad de este producto.

Es nuestra intención hacer una revisión de la literatura disponible sobre este tipo de intoxicación.

Generalidades

El Paraquat corresponde químicamente a la sal diclorada del radical 1.1' dimetil 4.4' dipiridilium, a su vez, un derivado del amonio cuaternario (9, 11), que fue descubierto por la casa ICI y es utilizado como hierbicida en todo tipo de cultivos. Los residuos del Paraquat desaparecen en la tierra al 7°-10° día de la aplicación, y queda totalmente inactivado del punto de vista tó-

xico para el hombre, al ponerse en contacto con la tierra o el lodo (20,2). Por esto se cree que la intoxicación crónica no ocurre. (19).

La solución comercial se vende concentrada al 20% (20 g. por 100 c.c. de sol.), para ser diluido, en galón en 100 a 200 galones de agua. La solución tiene una coloración café oscura como "coca-cola" o como café negro, cuando está concentrada. (20).

La venta de este producto es totalmente libre y sin restricciones. Existen diferentes preparaciones comerciales de las cuales la más importante es el Gramoxone.

Absorción y eliminación

La principal forma de intoxicación es la ingestión del Paraquat, ya sea accidentalmente o con fines suicidas. Cuando el Paraquat es ingerido llega al estómago, donde es absorbido lentamente, pasando al torrente sanguíneo y distribuyéndolo en todo el organismo. La cantidad de la sustancia absorbida varía según los diferentes reportes y según las especies. En el hombre varía alrededor de 1-30% (9) y en diferentes animales de 5 a 20%. (7).

Se encuentran grandes cantidades de Paraquat en estómago, aún después de muchas horas de ingerido (7); el resto del Paraquat se elimina por heces.

Cantidades leves, pero tóxicas de Paraquat, pueden ser absorbidas por piel, especialmente en contacto repetido y prolongado con el mismo.

* Médico Residente de Medicina.

** Interno Universitario.

Hospital de Alajuela. Caja Costarricense de Seguro Social.

Los niveles séricos son máximos inmediatamente después de la ingestión y van disminuyendo paulatinamente de ahí en adelante con niveles del tóxico detectables muchos días después de ingerido, hay reportes de detección hasta 31 días después, pero oscila generalmente alrededor de dos semanas. (7).

La eliminación se lleva a cabo por vía renal; en ratas se ha comprobado eliminación de hasta el 90% de la dosis en las primeras 4 horas (12); al tercer día se ha excretado el 96% de lo ingerido. (1, 2).

A pesar de que el pulmón concentra el Paraquat en grandes cantidades, no lo elimina, ya que el producto no es volátil. (2).

Fisiopatología y toxicidad

El mecanismo por el cual el Paraquat hace su efecto, es hasta ahora desconocido.

A nivel de las plantas el Paraquat parece ser reducido por la clorofila, reoxidándose el radical gracias al oxígeno molecular (3). La acción tóxica parece ser debida a la liberación de peróxido de hidrógeno durante su reducción y oxigenación cíclica, con la clorofila, flavoproteínas y oxígeno molecular (14). La transformación del oxígeno molecular (O_2) en radicales superóxidos (O_2^-), hidroxiperóxidos (HO_2) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2) lleva a la peroxidación de los lípidos de la membrana celular (13, 15, 16). Estos iones superóxidos que son de por sí tóxicos, son a su vez eliminados por una enzima: la dismutasa de los superóxidos que cataliza la reacción $2 O_2^- + 2H^+ \longrightarrow 2H_2O_2 + O_2$, se libera peróxido de hidrógeno que es potencialmente tóxico para la célula. (19).

El Paraquat estimula la oxidación del NADPH en fracciones celulares y subcelulares de hígados de ratas y en pulmones de ratas y conejos, lo que sugiere que puede actuar como aceptador de electrones (6).

La dosis letal 50 (DL 50) es de 4 mg./kg. (16). Se dice que 15 c.c. de la solución concentrada son mortales, cantidades menores que un trago de la solución concentrada han dado la muerte (2, 3, 13). Se ha comprobado que el ayuno es un factor que potencia la toxicidad. (2).

Pulmón y Paraquat

Se ha comprobado que el Paraquat tiene una afinidad específica por el pulmón, a pesar de que no es eliminado por él. Se ha comprobado que el pulmón es capaz de acumular niveles altos del tóxico a partir de niveles bajos en el plasma (7, 14).

La afinidad y el daño pulmonar no son por inhalación del Paraquat (5), ya que cuando es ingerido o inyectado produce el mismo efecto, además el daño aparece tardíamente, incluso hasta 2 semanas después de la ingestión. Una vez que el Paraquat alcanza los alveolos pulmonares ventilados, daña o destruye la cubierta epitelial. Debido a la insuficiencia renal acompañante en las primeras etapas de la intoxicación, los niveles tóxicos de Paraquat pueden persistir por varios días y pueden entonces suprimir cualquier intento de regeneración del epitelio alveolar. Este proceso concede tiempo a los fibroblastos para que invadan y llenen el espacio aéreo alveolar. (5). Aparentemente el daño pulmonar sigue progresando aún cuando no existe Paraquat en el plasma, ni en los tejidos. (7, 12).

Se detectan infiltrados pulmonares en Rx de tórax y estudios fisiológicos revelan: hipoxemia, volúmenes pulmonares disminuidos, disminución de la "compliance" y deficiente capacidad de difusión del CO_2 . A esta altura la insuficiencia renal es generalmente evidente.

El hecho de que el Paraquat sólo produzca fibrosis pulmonar cuando es administrado sistémicamente, sugiere que es metabolizado en otro órgano, como el hígado. Esto explica el hecho de que la fibrosis pulmonar se desarrolla después de que las concentraciones de Paraquat en el cuerpo han caído bajo los niveles detectables. (15).

La muerte en los pacientes intoxicados ocurre por falta respiratoria, aunque han ocurrido fatalidades menos frecuentemente por insuficiencia renal o falla cardíaca. (6)

A nivel pulmonar, cuando es administrado a ratas, a dosis altas, se ha visto la formación de membranas hialinas muy semejantes a S.I.R.I. del recién nacido. (11, 13). De aquí, que se piense que puede estar en relación con el factor surfactante, además de que éste se ha encontrado suma-

mente reducido e inclusive ausente del pulmón en estas ratas. Hay indicaciones de que es aclarado desde el alveolo hacia las vías aéreas mayores. El Paraquat no tiene ninguna acción sobre el factor surfactante, lo que probablemente signifique que lo que está alterado sea el mecanismo de producción de este último (11), o la liberación del mismo por el tejido pulmonar.

En pacientes a los cuales se les administró oxígeno por la hipoxia, la muerte fue acelerada; en animales de laboratorio la toxicidad del Paraquat parece ser mayor con la administración de oxígeno (3, 5, 7). El único factor que pudo haber lesionado aún más el pulmón, fue el oxígeno al 100% administrado, pero el tiempo por el cual se administró no fue suficiente para producir la lesión y el daño histológico producido por el oxígeno es el fibrosis intersticial con proliferación capilar, cambios histológicos diferentes de los encontrados en el pulmón de Paraquat, por lo que se descarta al oxígeno como responsable de estos cambios.

Cuadro clínico

La solución concentrada produce severa irritación de las membranas mucosas de la boca, faringe, esófago, estómago, dando ulceraciones que pueden perforarse y dar hematemesis y/o melena; aparece también sialorrea intensa, es frecuente el vómito recurrente, inquietud e hiperexcitabilidad; este cuadro clínico gastrointestinal se presenta inicialmente, aún cuando la administración es parenteral. (1).

Característicamente se presenta luego una etapa de quietud, en la cual el paciente se encuentra libre de síntomas por dos o tres días, lo que puede conducir a errores de apreciación (13). Se cree que es en este período que se producen los daños sistémicos y por esto en esta etapa se debe mantener el tratamiento instituido; hay por supuesto, casos de intoxicación en la cual por la dosis alta, no hay período de quietud, sino una rápida evolución a la muerte por daño pulmonar, del tipo de edema pulmonar. (6, 7).

Aparece luego el cuadro clínico florido, caracterizado por insuficiencia renal no oligúrica, con síndrome urémico, que requiere

el uso de hemodiálisis, ya que el Paraquat no dializa por peritoneo; durante esta etapa de insuficiencia renal la orina puede aparecer con glucosurias positivas, proteinuria sin que se demuestre hiperglicemias significativas. (8). En forma casi concomitante aparecen las manifestaciones hepáticas, con ictericia, generalmente de predominio directo, aunque se ha descrito hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de la TG-O, de fosfatasa alcalina, disminución del tiempo de protrombina; este cuadro no es grave y evoluciona en forma espontánea favorablemente.

Hay además daño a tejido muscular, como se traduce por aumento de la CPK y miocarditis clínica.

Se ha reportado necrosis suprarrenal en intoxicaciones severas. Neurológicamente se ha visto que produce una paresia facial entre el 2º y 5º día, aunque podría tratarse de un hallazgo coincidental, ya que se ha reportado en una ocasión solamente. Produce un síndrome piramidal pasajero, pérdida de reflejos abdominales y signo de Oppenheim. Estos trastornos neurológicos probablemente son debidos a disturbios temporales vasculares y efectos tóxicos locales.

A nivel sanguíneo se ha descrito anemia hemolítica, aunque eso no siempre ocurre. (7).

Se ha notado una disminución inicial del colesterol sérico, con aumento concomitante del colesterol a nivel pulmonar, aunque la etiopatogenia de este fenómeno no se ha dilucidado.

El cuadro clínico dominante que es el que lleva a la muerte en la gran mayoría de los pacientes, es el pulmonar. Inicialmente la exploración física, radiográfica y pruebas funcionales respiratorias, son normales; posteriormente aparece alteración de las pruebas funcionales respiratorias (cap. vital., CO, "compliance pulmonar"), antes de cap. pulm. total, capacidad de difusión del que sean evidentes los hallazgos clínicos y radiológicos.

Los cambios radiológicos consisten en infiltrados pulmonares y clínicamente aparición de estertores y evidencias de insuficiencia respiratoria. La aparición de fenómenos pulmonares es signo de mal pronós-

tico, ya que cuando aparecen, el cuadro es mortal, salvo raras excepciones en que se ha reportado recuperación después del compromiso pulmonar (5, 6, 7). Una vez que sobreviene el cuadro pulmonar, se progresa irremediablemente hacia la muerte por insuficiencia respiratoria a pesar del tratamiento.

Patología

Los hallazgos patológicos más importantes en la intoxicación por Paraquat, se encuentran a nivel pulmonar, que es el órgano blanco y el que domina el cuadro clínico en sus etapas finales.

Macroscópicamente se encuentra en cavidad torácica derrame pleural, a veces sanguinolento; los pulmones están aumentados de peso, congestivos, edematosos, a veces se palpan sólidos y sin aire, con hemorragias subpleurales o intraparanquimatosas. Histológicamente se encuentra congestión pulmonar, edema intraalveolar con macrófagos, mononucleares, polimorfonucleares y eosinófilos ocasionales. Aparece frecuentemente una membrana hialina, PAS positivo. Se encuentra proliferación de células epiteliales de los bronquiolos terminales y de la pared alveolar, con obliteración de la luz y atelectasias especialmente hacia las bases. (1, 5). Se encuentran además zonas de enfisema, también de predominio en las bases. (12, 13). Hay una laringotraqueítis leve.

En el estudio de Smith y cols. (15), en el cual se le administró Paraquat a ratas en dosis diferentes, encontraron en la intoxicación aguda con dosis de 100 a 60 mg./kg. de peso, muerte de los animales en menos de 48 horas con los siguientes hallazgos a nivel pulmonar: congestión capilar con exudado fibrinoso en los alveolos, e infiltrado de polimorfonucleares; el edema alveolar fue extenso y de predominio en la periferia; hay eosinófilos con presencia de proteínas plasmáticas. En el grupo de ratas en que la dosis fue menor (50 a 20 mg./Kg.) la muerte ocurrió entre 48 horas y 7 días después de la dosis y los hallazgos fueron: hemorragia pulmonar con exudado fibrinoso, membrana hialina eosinofílica; los espacios alveolares contenían gran infiltrado celular, que fue catalogado como de profibroblastos. Había edema de la pared alveolar con ruptura de la misma. En algu-

nas áreas la fibrosis es tan extensa, que no es posible decir si el origen es intersticial o alveolar; se encontraron áreas de atelectasia secundaria a la obliteración.

En la intoxicación crónica se encontró que los profibroblastos se transforman en fibroblastos maduros. Se encontraron arteriolas pulmonares "muscularizadas", que hablan de una hipertensión pulmonar desarrollada probablemente por la hipoxia. En resumen, se encontró una primera etapa de edema pulmonar con desintegración del epitelio alveolar, seguido de infiltración del espacio alveolar, por células mesenquimales primitivas que se van diferenciando a fibroblastos maduros. El resultado es una fibrosis celular intraalveolar con consolidación del pulmón.

En un estudio experimental, hecho por Vijeyaratman y col. (18), en el cual se siguió la evolución de los daños pulmonares al tercer día, se encontraron pulmones congestivos, con edema perivascular y hemorragia asociada a infiltración intersticial por células mononucleares grandes, linfocitos, polimorfonucleares y células plasmáticas; el espacio alveolar contenía líquido de edema, glóbulos rojos, polimorfonucleares, macrófagos y restos celulares; se observó ocasionalmente una membrana hialina. A los 7 días desaparece la hemorragia y el edema y aparece una infiltración mononuclear intersticial. Los alveolos se ven recubiertos por un epitelio cuboidal especialmente cerca de los bronquios terminales. A los 14 días algunos alveolos se ven sólidos, con el espacio alveolar totalmente obliterado, las células son fusiformes, con aumento del retículo y del colágeno.

Los estudios en microscopio electrónico revelan el primer día, cambios degenerativos en el epitelio alveolar, que progresa a necrosis al tercer día; estos cambios sugieren una reacción de tipo inflamatoria, en la cual es prominente una célula de tejido conectivo poco diferenciada, que al proliferar y madurar contribuye a las células alveolares libres y células fibroblásticas.

Los otros órganos que juegan un papel clínico importante, son el hígado, riñón y tubo digestivo alto.

A nivel de boca, esófago y estómago, lo que se encuentra son zonas congestivas,

con múltiples erosiones superficiales y hemorrágicas. (12).

El hígado se muestra aumentado de peso, en una parénquima firme y amarillento, con cambios histológicos que varían desde una metamorfosis grasa leve, a degeneración ración y necrosis centrozonal. (9),

Los riñones se muestran pálidos, congestivos, aumentados de peso, con degeneración tubular, con formación de citoplasma eosinófilo granular.

Se ha reportado miocarditis y pericarditis fibrinosa en algunos casos. (12).

Tratamiento

Hasta el momento, casi todos los esfuerzos han sido inútiles y en vano, ya que la mayoría de los pacientes intoxicados han muerto; hay reportados 60 casos de supervivencia. (7).

En una ocasión se intentó un trasplante de pulmón, pero a los días de implantado, el nuevo pulmón sufría las mismas alteraciones que había sufrido el pulmón original, aunque no se pudo determinar la presencia de Paraquat en este pulmón. (2, 3, 12).

No se recomienda el uso de antibióticos en la actualidad, ya que la infección raramente interviene en estos casos. (14).

El tratamiento está enfocado hacia la disminución de la absorción del tóxico por medio de lavado gástrico inmediato, administración de absorbentes del tipo de la bentonita o Tierra de Fuller, catárticos, diuresis forzada o hemodiálisis, administración de concentraciones bajas de oxígeno y el uso de dismutasa de los superóxidos y d-propranolol.

El Paraquat es absorbido e inactivado, al igual que en el suelo, por la bentonita y la Tierra de Fuller, las cuales deben usarse desde las primeras horas por 4 a 6 días, con dosis cada 3 a 4 horas, ya que se ha visto que la absorción se mantiene hasta por 30 horas.

La hemodiálisis y la diuresis forzada son medios eficaces de tratamiento. La diuresis forzada con solución fisiológica y manitol han mostrado una mayor eliminación del Paraquat (7); puede forzarse la diuresis

aún con insuficiencia renal, ya que la misma no es oligúrica. La diuresis forzada es más útil que la diálisis peritoneal, ya que el Paraquat se recupera pobremente en el líquido dializado. Si la insuficiencia renal es severa, debe usarse la hemodiálisis. Se han reportado grandes cantidades de Paraquat en el líquido de hemodiálisis (por ultrafiltración). (7, 17).

Se ha demostrado que medios con altas concentraciones de O_2 aceleran la mortalidad en ratas intoxicadas. Por lo tanto, Fisher concluye: "que es prudente limitar los niveles de O_2 hasta el nivel en que se alcance una tensión de O_2 apenas aceptable; para esto se administran concentraciones de 12-16%, controlando en forma seriada los gases arteriales, para mantener una pO_2 de 40 mm. o más, en los casos clínicos en que se ha hecho se ha encontrado una tolerancia sorprendente. (6, 7).

La enzima "dismutasa de los superóxidos" se encuentra naturalmente en los tejidos, inhibe la producción de iones superóxidos y cataliza la transformación del superóxido a O_2 molecular, en estudios experimentales modifica la toxicidad en ratas, retardando o previniendo la toxicidad del O_2 . El valor terapéutico y la dosis de la "d.s.o." no está bien determinado. Se usa arbitrariamente la dosis de 40 mg. al día, la mitad en infusión y la mitad en nebulización. Esta enzima no está disponible en el comercio, se fabrica por los Laboratorios Truett de Dallas, Texas.

Se cree que el d-propranolol compite con el Paraquat por los sitios de unión celular, se consigue comercialmente como una mezcla racémica. Aunque no se ha podido documentar aumento de la excreción urinaria de Paraquat con el uso de d-propranolol, no se debe despreciar como medio de tratamiento, teniendo en cuenta que su efectividad aún debe ser demostrada. (7).

Aunque hay reportes favorables con el uso de esteroides, la mayoría de los autores están de acuerdo en que no tienen efecto en los pacientes intoxicados, incluso cuando se usan previo a la aparición del daño pulmonar.

Queremos agradecer al Dr. Alvaro Iglesias Vieta, Director del Hospital de Alajuela, sin cuyo aporte no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ALMOG, C., TAL, E.:
"Death from paraquat after subcutaneous injection". *Brit. Med. J.* 3: 721, 1967.
- 2.—BULLIVANT, C. M.:
"Accidental poisoning by paraquat". Report of two cases in man. *Brit. Med. J.* 1:1271, 1966.
- 3.—BUTLER, C.:
"Pulmonary interstitial fibrosis from Paraquat in the Hampster". *Arch. Pathol.* 99: 503, 1973.
- 4.—CAMBELL, S.:
"Muerte por paraquat en un niño". *Lancet* 44: 1968.
- 5.—CAPLAND, A. G.; MOLIN, A.; SHULMAN, H.:
"Faltal pulmonary intraalveolar fibrosis after paraquat ingestion". *N. Eng. J. of Med.* 291: 290, 1977.
- 6.—FAIRSHTER, R., WILSON, A. F.:
"Paraquat poisoning manifestations and therapy". *Am. J. of Med.* 59: 751, 1975.
- 7.—FAIRSHTER, R. ET AL:
"Paraquat poisoning, new aspects of therapy". *Quart. J. of Med.* 45: 551, 1976.
- 8.—FISHER, K.; HUMPHRIES, M.; BAILS, R.:
"Paraquat poisoning recovery from renal and pulmonary damage". *Ann. Int. Med.* 75: 731, 1971.
- 9.—KERR, F. ET AL.:
"Paraquat poisoning treated by forced diuresis". *Brit. Med. J.* 3: 290, 1968.
- 10.—MCKEAN, W. I.:
"Recovery from paraquat poisoning". *Brit. Med. J.* 1: 292, 1968.
- 11.—MANKTELOW, B. W.:
"The loss of pulmanary surfactant in Paraquat poisoning". *Brit. J. of Experimental Pathol.* 48: 366, 1967.
- 12.—MATTHEWS, H. ET AL.:
"Paraquat poisoning. Lung transplatation". *Brit. Med. J.* 3: 759, 1968.
- 13.—OREOPOULOUS, D. ET AL.:
"Acute renal failure in case of Paraquat poisoning". *Brit. Med. J.* 1:749, 1968.
- 14.—SMITH, L. ET AL.:
"Effective treatment for paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of paraquat poisoning in man". *Brit. Med. J.* 4: 569, 1974.
- 15.—SMITH, P.; HEATH, P.; KAY, J. M.:
"The pathogenesis and structure of paraquat induced pulmonary fibrosis in rats". *J. Pathol.* 114: 56, 1974.
- 16.—SWAN, A.A.B.:
"Paraquat poisoning". *Brit. Med. J.* 3: 551, 1967.
- 17.—WINCHESTER, J. F.:
"Removal of paraquat from blood by haemoper fusion over solvent materials". *Brit. Med. J.* 3: 281, 1975.
- 18.—VIJAYARATMAN:
"Experimental paraquat poisoning: a histological and electro-optical study of the changes in the lung". *J. Pathol.* 103: 123, 1975.
- 19.—Paraquat Poisoning. Editorial *Lancet*, 1971.
- 20.—Follet opropaganda del Paraquat, del I.C.I.
- 21.—Hospital Nacional de Niños, tarjeta sobre paraquat del Centro de Control de Intoxicaciones.