

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Intoxicación por Paraquat

Glenda Viales López *

Resumen

El paraquat es un herbicida bupiridílico que actúa por contacto, se presenta en forma líquida en concentraciones del 20% para uso agrícola. Su nombre químico es el 1-1'-dimetil-4-4-bupiridilo, con el nombre comercial de Gramoxone. La intoxicación por paraquat tiene una tasa de mortalidad elevada. La intoxicación grave se caracteriza por la afectación de múltiples órganos, principalmente los pulmones, los riñones y el hígado. El pulmón es el órgano diana en la intoxicación por paraquat y la insuficiencia respiratoria con fibrosis pulmonar aguda es la causa más común de muerte.

Palabras claves:

Intoxicación, Paraquat, pulmón, fibrosis pulmonar.

Abstract

Paraquat (1-1'-dimetil-4-4-bupiridylum dichloride) is still widely used in Costa Rica as a contact herbicide and is marketed as a 20% aqueous solution (Gramoxone). Paraquat poisoning carries a high mortality rate. Severe paraquat poisoning is characterized by multiple-organ involvement, mainly the lungs, kidneys, liver. The lung is a major target organ in paraquat poisoning, and respiratory failure from acute pulmonary fibrosis is the most common cause of death.

Key words:

intoxication, Paraquat, lung, lung fibrosis.

* Médico residente de Medicina Legal. Departamento de Medicina Legal. Poder Judicial. Correo electrónico: gviales@poder-judicial.go.cr

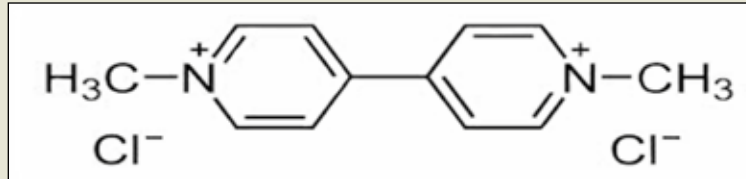
Recibido: 02 de julio de 2014

Aceptado: 15 de julio de 2014

Introducción

El paraquat es un herbicida bipyridílico que actúa por contacto, se presenta en forma líquida en concentraciones del 20% para uso agrícola. Su nombre químico es el 1-1'-dimetil-4-4'-bipyridilo (1-2) (Figura 1).

Figura1: Estructura química del Paraquat



Fuente: (2)

Su uso es frecuente en zonas agrícolas. Se encuentra al alcance de los agricultores desde hace más de 40 años, es el segundo agroquímico más vendido en el mundo. Las propiedades herbicidas del paraquat fueron descubiertas en 1955 y el principio activo fue introducido en los mercados mundiales en 1962 con el nombre de marca GRAMOXONE®, presentación en solución acuosa al 20 o al 40% ^(2,4,8).

Su acción herbicida se ejerce por idénticos mecanismos que su acción tóxica ya que bloquea los procesos de respiración celular.

La OMS en su Clasificación Recomendada de Plaguicidas según sus riesgos, clasifica el paraquat como "Moderadamente peligroso, clase II". La dosis letal mínima estimada para humanos es 10 - 15 ml del producto concentrado, dosis letal media 110 - 150 mg/kg por vía oral en ratas ⁽³⁾.

Etiología

La mayoría de los casos son por ingestión suicida, algunos accidentales, los cuales se han visto en niños o en adultos en estado de ebriedad. También se han encontrado casos que corresponden a accidentes laborales. La etiología homicida es siempre importante descartarla. ⁽²⁾

Fisiopatología

Toxicocinética

Vías de absorción

La intoxicación por paraquat suele ser por vía digestiva, ya que su absorción no se realiza por vía respiratoria ni por la piel íntegra. Una vez en el organismo, el tóxico se distribuye por la sangre, se fija en diversos tejidos (sobre todo en el pulmón) y ocasiona un cuadro grave con una mortalidad muy elevada. La toxicidad del paraquat está relacionada con la generación de iones superóxido ⁽⁶⁻⁷⁾.

Tipos de intoxicaciones

Se habla de intoxicación leve con dosis menores de 20 mg/kg las cuales producen síntomas leves y se logra recuperación sin secuelas importantes. La intoxicación moderada a severa se produce con dosis entre 20 y 40 mg/kg y generalmente se acompaña de daño hepático, renal y pulmonar fulminante. Con exposiciones mayores a 40 mg/kg se observa falla orgánica multisistémica y muerte en las siguientes 24 - 48 horas ⁽⁵⁻⁸⁾.

Vías de intoxicación:

- Vía oral: la absorción intestinal es tan sólo del 5 al 10%, sin embargo, es la vía más importante mediante la cual se han reportado la mayor parte de los casos fatales. ^(2,10,12)
- Vía ocular: produce irritación ocular severa, máximo 12 - 24 hs post exposición corneal, es de

- cicatrización lenta con recuperación completa. Eventualmente la lesión puede evolucionar hacia la opacificación corneal.
- Vía inhalatoria: no hay evidencia de intoxicación sistémica por esta vía. (2,10,12)
 - Vía dérmica: se ha demostrado que el 0,3% de una dosis administrada en forma tópica puede absorberse, si hay daño extenso puede haber absorción del producto y generar toxicidad sistémica, pero en la práctica es de rara ocurrencia. (10-12)

La concentración máxima en sangre se alcanza 1 hora después de la ingestión.

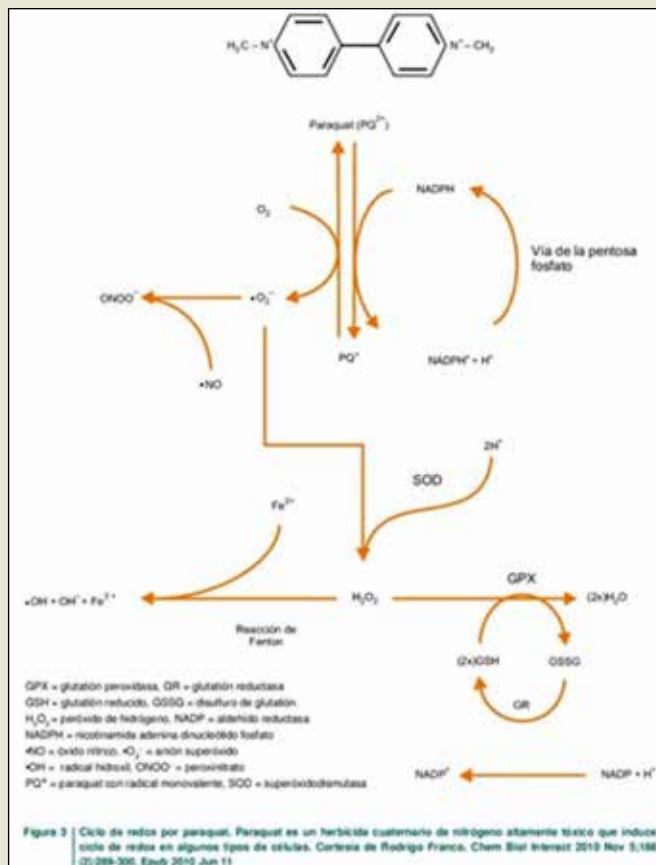
Toxicodinamia

La molécula de Paraquat posee características similares a un receptor de membrana a nivel alveolar; lo que explica la selectividad del toxico para concentrarse en el tejido pulmonar. En general tiene predilección por tejidos con saturación importante de oxígeno como el pulmón, hígado y riñón.

La carga con la que cuenta la molécula en conjunto con su estructura electrónica conjugada, le da la propiedad de producir radicales libres que reaccionan con el oxígeno formando radicales iónicos de superóxido y peróxido de hidrógeno que regeneran el bipyridilo. (13-15)

El daño causado por el Paraquat se debe principalmente a la peroxidación lipídica de la membrana y a la disminución de NADP. El paraquat actúa reduciendo al transportador de electrones NADP y luego este nucleótido es reducido por el oxígeno molecular con la formación de superóxidos, que luego por un proceso de óxido reducción (en donde participan grupos metálicos) se convierten en peróxidos, que al descomponerse en grupos oxidrilos oxidan a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana de los diferentes organelos celulares, perdiendo con ello la permeabilidad de la membrana con el consiguiente cese de transporte de membrana y luego, muerte celular (14-19) . (Figura 2).

Figura 2: Ciclo de Redox por Paraquat



Desde el punto de vista fisiopatológico, el órgano diana es el pulmón. La fase inicial es destructiva, y empieza afectando a las células alveolares de tipo I, que aparecen tumefactas y con mayor contenido de ribosomas y mitocondrias, lo que indica un aumento de la actividad metabólica, evolucionando hacia la degeneración celular y el edema citoplasmático que acaban en la ruptura celular. Con un ligero retraso, cambios similares se observan en las células de tipo II, incluyendo la pérdida de su contenido en surfactante. Por el contrario, el endotelio capilar se mantiene preservado. A pesar de ello, la pérdida del epitelio alveolar se asocia con el inicio de un edema alveolar e intersticial, así como con una respuesta aguda inflamatoria que se mantendrá durante la fase proliferativa, con un aflujo rápido y masivo de polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos hacia el intersticio y el alveolo. La fase proliferativa pulmonar se inicia varios días después de la intoxicación y se caracteriza por la formación de una rápida y amplia fibrosis. El primer signo morfológico de esta fibrosis es la aparición de profibroblastos en los espacios alveolares, que proliferan con rapidez y maduran a fibroblastos, los cuales producen colágeno y fibrosis. La proliferación fibrótica es muy rápida, lo que conduce a una pérdida de la arquitectura alveolar normal, interfiriendo con el intercambio gaseoso y produciendo una hipoxemia refractaria que conducirá a la muerte. Algunos autores consideran que la fibrosis no es sólo intraalveolar, sino también intersticial. El mecanismo íntimo para el desarrollo de esta fibrosis es mal conocido. Una de las hipótesis es que, una vez producido el daño epitelial en la fase destructiva, la reepitelización con células alveolares de tipo I está comprometida, ya sea porque también se han destruido sus progenitores (células de tipo II) o porque la respuesta inflamatoria hace aumentar la presencia de enzimas proteolíticas que van a degradar la membrana basal, impidiendo la regeneración alveolar. Se considera también que, en una determinada área dañada, la reepitelización y la proliferación fibrótica son mutuamente excluyentes, y que el balance entre ambas viene decidido por el grado de daño epitelial, de modo que si la reepitelización se retrasa, por el daño en las células de tipo II o por la destrucción de la membrana basal, aparece la fibrosis. ⁽¹⁹⁻²²⁾

Cuadro clínico

Efectos locales:

Al ser un producto cáustico, produce lesiones en piel y mucosas. Como en todas las lesiones cáusticas, la gravedad de la lesión va a depender de la duración del contacto y de la concentración del producto. Según la localización puede ocurrir ⁽²⁾:

- Piel: irritación y ulceraciones.
- Ojos: irritación conjuntival y queratitis.
- Vías aéreas superiores: irritación, edema y hemorragias.
- Aparato digestivo: laringitis, esofagitis y gastritis.

Se puede presentar varias formas de intoxicación y dependiendo de esta los síntomas.

Forma aguda: representa la intoxicación más frecuente. Se produce tras una ingestión de 20-50 mg/kg. La muerte puede retrasarse hasta 70 días ⁽²⁾.

Consta de tres fases:

- 1) Fase gastrointestinal: el principal efecto es cáustico, produce náuseas, vómito, dolor retroesternal, epigastralgia, dolor abdominal, disfonía y la principal complicación es la perforación esofágica o gástrica. Puede haber disfagia, sialorrea, diarrea y hemorragia digestiva. En ocasiones puede haber enfisema subcutáneo secundario a perforación esofágica y pancreatitis que provoca dolor abdominal intenso. Estas manifestaciones pueden ser inmediatas o presentarse en las primeras 24 horas. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾
- 2) Fase hepatorenal: se presenta a las 24 - 48 horas. Se manifiesta por afectación hepática con aumento de bilirrubina y transaminasas que indican necrosis centrolobulillar hepática, afectación renal caracterizada por aumento del nitrógeno ureico, creatinina y proteinuria. La oliguria o anuria indican necrosis tubular aguda. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

3) Fase pulmonar: los pulmones son el principal órgano blanco de la toxicidad, la acumulación del paraquat en los neumocitos es dependiente del tiempo y la cinética de saturación. Se caracteriza por lesión pulmonar. Los espacios alveolares son infiltrados por hemorragias, líquidos y leucocitos, después de los cuales hay una rápida proliferación de fibroblastos.

El cuadro pulmonar se inicia con tos, taquipnea y cianosis progresiva. Se presenta disnea e hipoxemia refractaria al tratamiento, atelectasias, formación de membranas hialinas y evolución hacia la fibrosis generalizada. La muerte sobreviene como consecuencia de un severo deterioro del intercambio gaseoso que produce anoxemia y anoxia tisular. ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Cuando hay ingesta de grandes dosis de Paraquat, hay intoxicación aguda fulminante, con manifestaciones gastrointestinales severas tales como: ulceraciones bucofaríngeas (Imagen 1), perforación esofágica con mediastinitis, vómito y diarrea. Se presenta fallo multiorgánico, así como coma y convulsiones, produciéndose la muerte en un lapso de uno a siete días. ^(1-2,11)

Imagen 1: Ulceraciones extensas en cavidad bucal



Fuente: (11)

La forma subaguda se da cuando se ingieren menos de 20mg/kg, se da un cuadro más atenuado y los trastornos digestivos y hepatorrenales son benignos. El cuadro pulmonar puede ser evidente, pero la evolución hacia la fibrosis es menos probable. La recuperación pulmonar se da pero pueden persistir compromiso funcional y radiológico ⁽²⁾.

La forma crónica se da en trabajadores en contacto con el paraquat por largo tiempo en donde se han referido casos de parkinsonismo ^(2, 26).

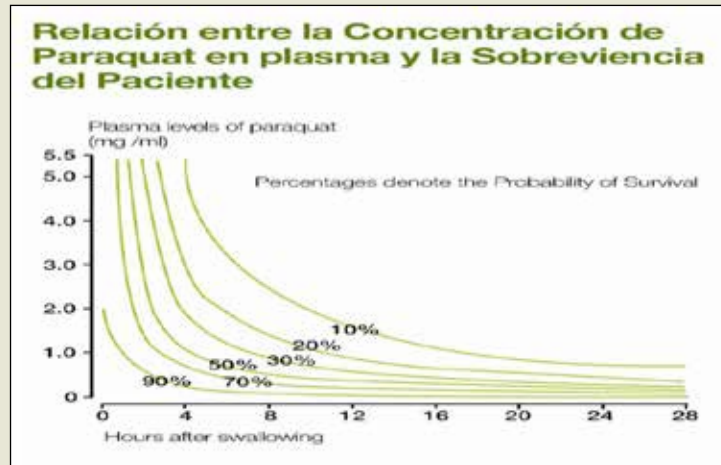
Pronóstico

El pronóstico de la intoxicación por paraquat se relaciona con dos factores principales:

- El tiempo transcurrido desde la ingesta.
- La concentración plasmática del tóxico.

Sin embargo, en muchas ocasiones, su valor práctico se encuentra limitado por circunstancias tales como no conocer la cantidad ingerida del herbicida ni el tiempo desde su ingestión, así como de no existir determinaciones rutinarias de esta sustancia en muchos centros ⁽²⁴⁾. (figura 2)

Figura 3



Fuente: Syngenta: Una guía práctica para el diagnóstico y tratamiento hospitalario.

La aparición de una insuficiencia renal rápida es de mal pronóstico, ya que altera la eficiencia del tratamiento. La fibrosis pulmonar es irreversible.

Investigación Toxicológica

Los niveles de Paraquat determinados por radioinmunoanálisis tienen valor pronóstico. Como se muestra en la figura anterior, cuando los valores están por encima de la curva, la muerte es probable.

La investigación de Paraquat en orina, mediante el test de ditionito, es menos fiable, pero tiene un gran valor diagnóstico.

Conclusiones

El Paraquat es el herbicida más utilizado y de más interés farmacológico de la familia de los bipyridilos. Su etiología más importante es la suicida. Sin embargo hay que tener claras las circunstancias por las cuales se dio la intoxicación con este bipyrido ya que podría tratarse de un homicidio o un accidente incluso un accidente laboral. La dosis letal mínima estimada para humanos es 10 - 15 ml del producto concentrado y la absorción intestinal es la vía más importante mediante la cual se han reportado la mayor parte de los casos fatales. En general tiene predilección por tejidos con saturación importante de oxígeno como el pulmón, hígado y riñón. Siendo su órgano diana el pulmón donde los espacios alveolares son infiltrados por hemorragias, líquidos y leucocitos, después de los cuales hay una rápida proliferación de fibroblastos produciendo fibrosis irreversible.

Bibliografía Citada

1. Gisbert-Calabuig. J. Medicina Legal y Toxicología.(2001) Quinta edición. Editorial Masson. Barcelona, España. 2001. 925-928.
2. Vargas Alvarado Eduardo. Medicina Legal. (2007). 2da. Edición-México:Trillas. Pags 401-403.
3. World Health Organization. (2002). WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS 01.4. Geneve.
4. Nogué, S.; Dueñas, A. (2000). Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas. Med Clin (Barc).115, 546-8.
5. Lee, E.Y.; Hwang, K.Y.; Yang, J.O.; Hong, S.Y. (2002). Predictors of survival after acute paraquat poisoning. Toxicol Ind Health.18, 201-6.
6. Houze, P.; Baud, F.J.; Mouy, R.; Bismuth, C.; Bourdon, R.; Scherrmann, J.M. (1990). Toxicokinetics of paraquat in humans. Hum Exp Toxicol. 9, 5-12.
7. Lin, J.L.; Lin-Tan, D.T.; Chen, K.H.; Huang, W.H. (2006). Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit Care Med. 34, 368-73
8. López, A.M.; Rivero, C.; Galban, C.; Marino, A.; Pineiro, N.; Ferrer, E. (2002). Intoxicaciones por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. An Med Interna.19, 310-2.
9. Dinis-Oliveira, R.J.; Duarte, J.A.; Sanchez-Navarro, A.; Remiao, F.; Bastos, M. L. and Carvalho, F. (2008). Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment. Critical Reviews in Toxicology. 38,13-71
10. Ariyama, J.; Shimoda, H.; Aono, M.; Tsuchida, H.; Hirai, K.I. (2000). Propofol improves recovery from paraquat acute toxicity in vitro and in vivo. Intensive Care Med. 26, 981-7
11. Kondle Raghu, Vidavalur Mahesh, Parri Sasidhar, Polam R. Reddy, Vajja Venkataramaniah, Amit Agrawal. (2013) Paraquat poisoning: A case report and review of literature. J Fam Community Med 20:198-200.
12. Perriëns, J.H.; Benimadho, S.; Lie, I.; Wisse, J.; Chee, H. (1992). High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: A prospective study. Human Exp Toxicol. 11, 129-34
13. Lin, N.C.; Lin, J.L.; Lin-Tan, D.T.; Yu, C.C. (2003). Combined initial cyclophosphamide with repeated methylprednisolone pulse therapy for severe paraquat poisoning from dermal exposure. J Toxicol Clin Toxicol. 41, 877-81.
14. Palomar M, Nogué S. Intoxicación por paraquat. (1989) Med Clíin (Barc); 93: 58-60.
15. Winchester JF. Paraquat and diquat herbicides. En: Haddad LM, Winchester JF, eds. (1990) Poisoning and drug overdose. Philadelphia: WB Saunders Co; 1.088-1.099.B.
16. Gawarammana & N. A. Buckley, Medical management of paraquat ingestion, Br J Clin Pharmacol / 72:5 / 745-757.
17. L. Kolilekas, E. Ghizopoulou, S. Retsou, S. Kourelea, C. Hadjistavrou, (2006) Severe paraquat poisoning. A long-term survivor, Respiratory Medicine Extra 2, 67-70.
18. Kondle Raghu, Vidavalur Mahesh, Parri Sasidhar, Polam R. Reddy, Vajja Venkataramaniah, Amit Agrawal,(2013) Paraquat poisoning: A case report and review of literature. J Fam Community Med;20:198-200.
19. Saravu K, Sekhar S, Pai A, Barkur AS, Rajesh V, Earla JR. Paraquat - A deadly poison. (2013) Report of a case and review. Indian J Crit Care Med;17:182-4.
20. Rio MJ, Velez-Pardo C. (2008) Paraquat induces apoptosis in human lymphocytes: protective and rescue effects of glucose, cannabinoids and insulin-like growth factor-1. Growth Factors; 26: 49-60.
21. Yang W, Tiffany-Castiglioni E.(2008) Paraquat-induced apoptosisin human neuroblastoma SH-SY5Y cells: involvement of p53 and mitochondria. J Toxicol Environ Health A; 71: 289-99.
22. Fordel E, Thijs L, Martinet W, Lenjou M, Laufs T, Van Bockstaele D, Moens L, Dewilde S. (2006) Neuroglobin and cytoglobin overexpression protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells against oxidative stress-induced cell death. Neurosci Lett; 410: 146-51.
23. Denicola A, Radi R. (2005) Peroxynitrite and drug-dependent toxicity. Toxicology; 208: 273-88.
24. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remiao F, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, Carvalho F (2007). Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. Free Radic Biol Med; 42: 1017-28.
25. Y.-G. Min et al. (2011)Prediction of prognosis in paraquat poisoning. Clinical Toxicology, 49, 840-845.
26. León-Verastegui, Á. (2012). Enfermedad de Parkinson por exposición ocupacional a paraquat. (Spanish). Revista Medica Del IMSS, 50(6), 665-672.