

INTOXICACIÓN POR PARAQUAT



Maria Isabel Calle, M.D.
Medicina de Urgencias
CES; Colombia

- Paciente 32 años, casado, agricultor
- Ingresa 13 04 04, 2pm, al hospital de marinilla
- MC: traído por la esposa quien lo encontró ingiriendo un tóxico (3 tragos).....
GRAMAFIN®
- RXS: 6h antes ingestión de “matarratas guayaquil” (medio frasco), niega síntomas.



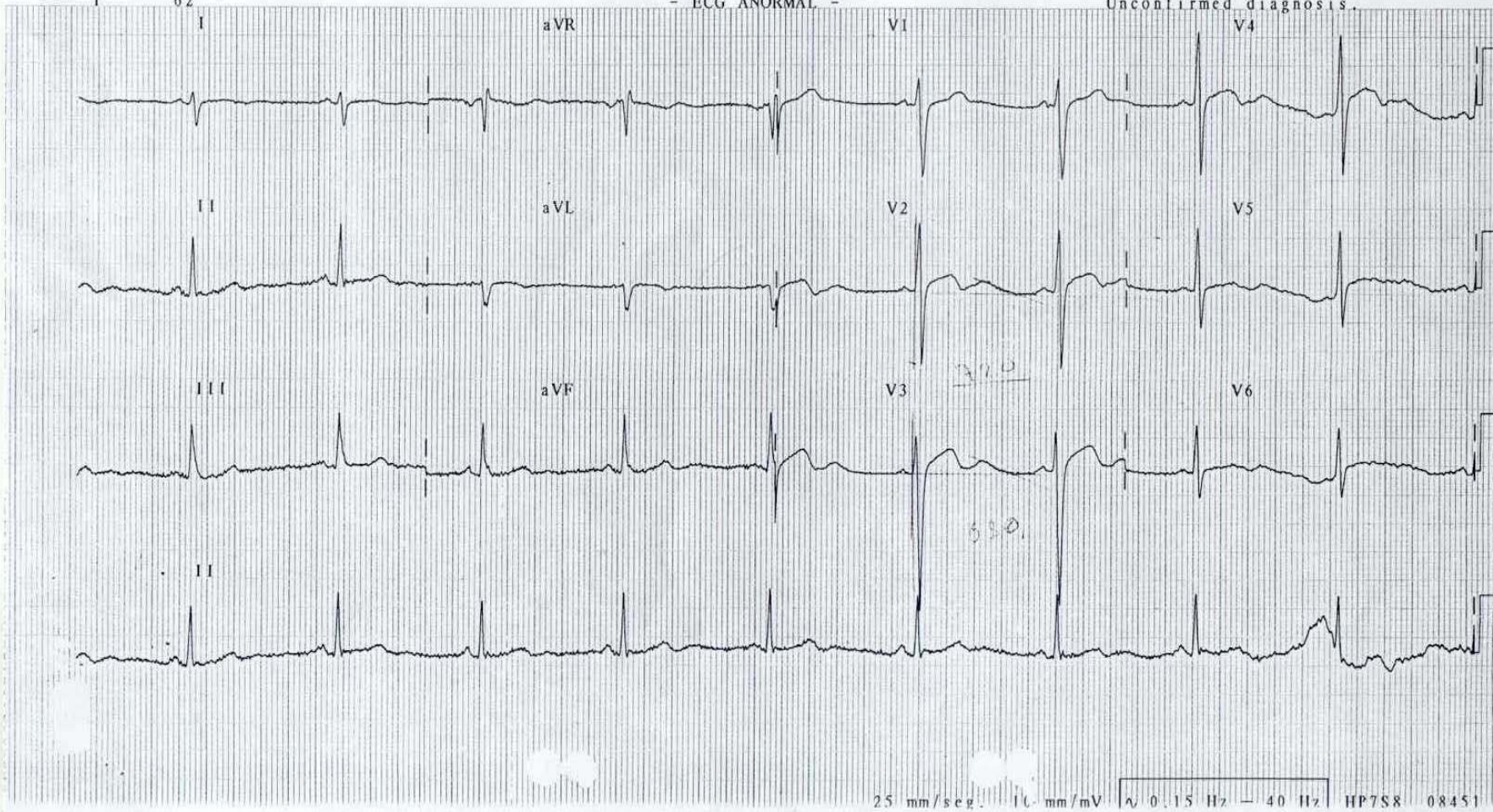
Frec. 57 . RITMO SINUSAL NORMAL, FRECUENCIA= 57.....EJE P, PR, FREC. Y RITMO NORM.
 PR 136 . EJE DESVIADO A LA DERECHA.....EJE QRS DE 91 A 110
 DORS 98 . LESION ANTERIOR SUBEPICARDICA.....ST>0,20 MV. EN V2-V4
 QT 422
 QTc 411

70904558 SEXO: M
 HERNANDO DE JESUS
 PINEDA
 CARDONA

--Eje--
 P 52
 QRS 98
 T 62

- ECG ANORMAL -

Unconfirmed diagnosis.



- 4pm EF: conciente, deprimido, SCG 15/15
- PA: 100/60, P: 50, FR: 16
- Pupilas 3mm reactivas
- Halitosis y restos del tóxico
- Eritema en mucosa oral y faringe
- resto normal!!
- Se inicia manejo en UCE con: tierra de fuller, tto antioxidante triconjugado y OH etílico IV por fluoracetato.



■ **DIA 2 UCE**

- Estable
- HiperMg⁺⁺, hipoK⁺ leve
- Qtc prolongado



■ **DIA 3 UCE**

- Estable, hacia la mejoría
- Se completa infusión de OH 24h
- Gluconato de calcio
- Ss EDS

■ **DIA 4 UCE**

- Buen estado gral
- Tos y expectoración hemoptoica
- Acidosis metabólica no compensada
- Hipokalemia, ↑ creatinina y BUN, diuresis normal
- Espironolactona, gluconato de calcio

■ **DIA 5 UCE**

- MUY REGULAR ESTADO GENERAL
- Acidosis metabólica
- IRA



■ **DIA 6 UCE**

- Lesiones severas en cavidad oral
- Polipnea moderada
- Acidosis metabólica severa

■ **DIA 7 UCE**

- Malas condiciones grales, SDR, cianótico
- SatO₂: 32%, 48% con fiO₂ 50%
- RX tórax: infiltrados perivasculares
gralizados inespecíficos





HOSPITAL
UNIVERSITARIO
SAN VICENTE DE PAUL

UCI

No. DE HISTORIA:

APELLIDOS:

NOMBRES:

SERVICIO:

PINEDA
HERNANDEZ.

EXAMENES DE
LABORATORIO

FECHA	13/IV	14/IV	15/IV	15/IV	16/IV	16/IV	17/IV	18/IV	18/IV	19			
HORA	18:51	8:41		9:59	2:34	14:39	1:58	1:45	10:23				
SODIO	148	135			134			142					
POTASIO	3.4	2.8	2.4	2.8	2.8	3.0	3.1	3.4		3.2			
CLORO	102	93			99			113					
FOSFORO													
MAGNESIO	3.6	2.9		2.5	2.2			2.1					
CALCIO	9.2	8.1	7.7		8			7.2					
BUN	19				63								
CREATININA	1.1		3.3		3.4			3.6		3.8			
GLUCOSA	151												
PROT. TOTALES													
ALBÚMINA													
PRE-ALBÚMINA													
COLESTEROL													
TG.													
TRANSFERRI													
HB.	17							12.9					
HTO.	51							37.5					
LEUCOCITOS	15400							4100					
BANDAS N/.	91%												
PLAQUETAS	267000									225000			
PCR													
TP/REL.										16.2			
TPT/REL.										22.2			
										15.4			
DIMERO D PH	7.36	7.40			7.32		7.32	7.18	9.34				
FIBRINOGENO	29	33			21		33	12.6	27.5				
T3	77	87			78		87	(46.9)	76				
T4	16.6	20.4			11.1		17	4.7	14.7				
TSH	-7.2	-3.5			-12		-7.9	-20.9	-9.3				
CORTISOL Sat	95%	96%			95%		96%	70%	94%				
B.T.													
BD.	0.0												
ASPARTATO	40									41			
ALANINO	62									38			
LDH										79			
FOSF. ALK										233			
CPK													
CPK-MB													
R/n CPK-MB													
AMILASAS	46												

US6

052341

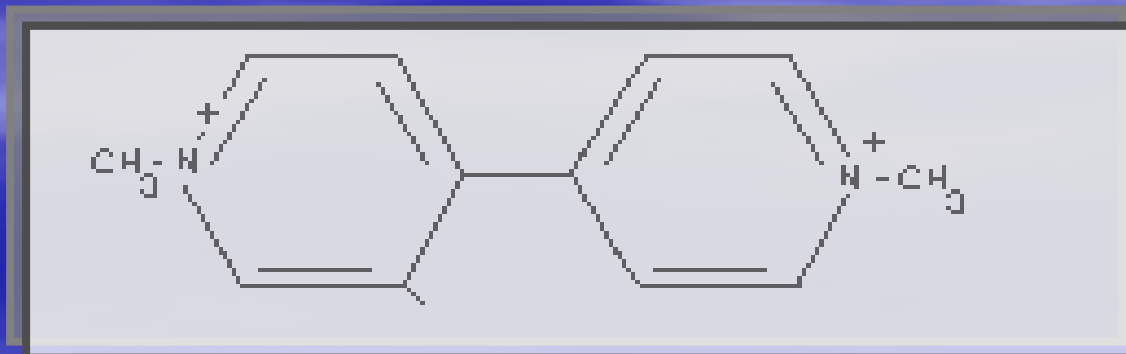
INTOXICACIÓN POR PARAQUAT



Maria Isabel Calle
Medicina de Urgencias
CES

Paraquat -Generalidades

- **Herbicida no selectivo efectivo y seguro**
 - Actúa sobre las hojas de las plantas verdes
 - de contacto de acción rápida
- **Pertenece al grupo de los bipyridilos**
- **Su nombre: 1, 1' dimetil 4 - 4' bipyridilo dicloruro, sintetizado en 1882**



Paraquat -Generalidades

- Efectos herbicidas descubiertos a finales de los 50 y vendido por primera vez en 1962
- Registrado y utilizado en mas de 100 países
 - 2do herbicida mas vendido en el mundo
- Usado como indicador de color para reacciones de oxido reducción desde 1932
 - Tamizaje urinario

Paraquat -Generalidades

- Resistente a la lluvia luego de aplicación
- Se desactiva al contacto con el suelo
- Su uso normal no causa efectos adversos en la vida silvestre, ambiente ni operador
- Reduce la necesidad de labranza y así ayuda a prevenir la erosión del suelo

Paraquat -Generalidades



- Colabora con la preservación de la humedad en el suelo
- La exposición a dosis tóxicas es frecuentemente fatal

Reconocimiento temprano y tratamiento precoz



Paraquat



- Los nombres comerciales más utilizados en Colombia son: *Gramoxone®*, *Proxone®*, *Gramafin®*, *Gramuron®*, *Pillarxone®*

INTOXICACIÓN POR PARAQUAT

- ☞ En Colombia no hay estadísticas globales de las muertes causadas por Paraquat.
- Tres casos del Instituto de Medicina Legal de Santa Fé de Bogotá, 1986-87 (Restrepo, 1991).
- Entre 1992 y 1997, el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses Regional Antioquia, registró doce muertes.

Table 1: Some Poisoning Data

Country	Date	Number	Deaths
Malaysia	1980-82	94	61
Fiji	1983	59	34
USA	1984	153	1
UK	1980-84	931	190
Ireland	1982-84	166	30
Japan	1985	?	>1,900
Surinam	1985-6	82	58
Sri Lanka	1986	322	103
UK	1990-91		33
Mexico	1988-90	25	16
Trinidad & Tobago	1996	?	39 (suicides)
Samoa	1979-00	?	363 (suicides)
El Salvador	1998-00	923	94
Nicaragua	199-00	570	?
Costa Rica	1980-86	749	257
Costa Rica	1992-98	835	477

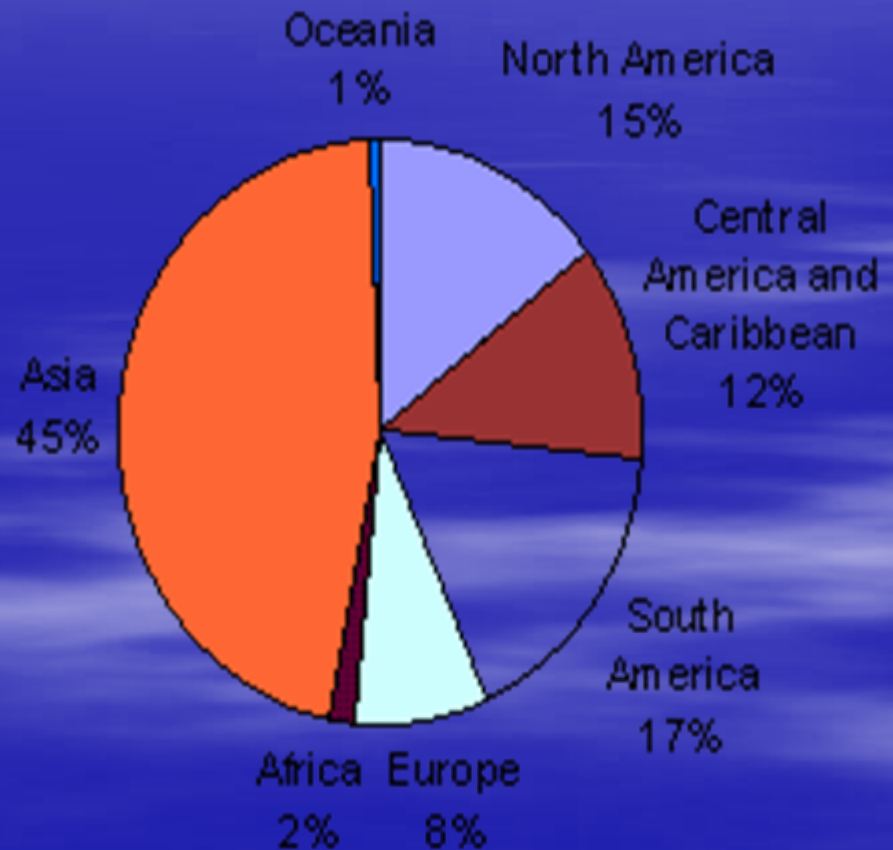
Epidemiología

- La mayoría de casos de toxicidad aguda por ingesta deliberada
- Miles de muertes principalmente en adultos
- La muerte también se produce por uso homicida, exposición dérmica masiva, administración IV, inhalación ocupacional prolongada

Epidemiología

■ Ingesta suicida desproporcionada

- Reino Unido
- Fiji
- Sri Lanka
- Malasia
- Japón



Epidemiología



Prohibido en

- Austria 1993
- Dinamarca 1995
- Finlandia 1986
- Kuwait 1985
- Malasia 2002
- Eslovenia 1997
- Suecia 1983

Uso restringido

- Alemania 1993
- Hungría 1991
- Indonesia 1990
- Corea sur 1991
- Togo 1999
- USA 1997

Dosis Letal del Paraquat

Exposición Letal Mínima:

- La dosis letal estimada para humanos es de 10 a 15cc del concentrado.
- DL mínima se estima en 30mg/kg
- 17mg/kg (Wesseling, 2001)

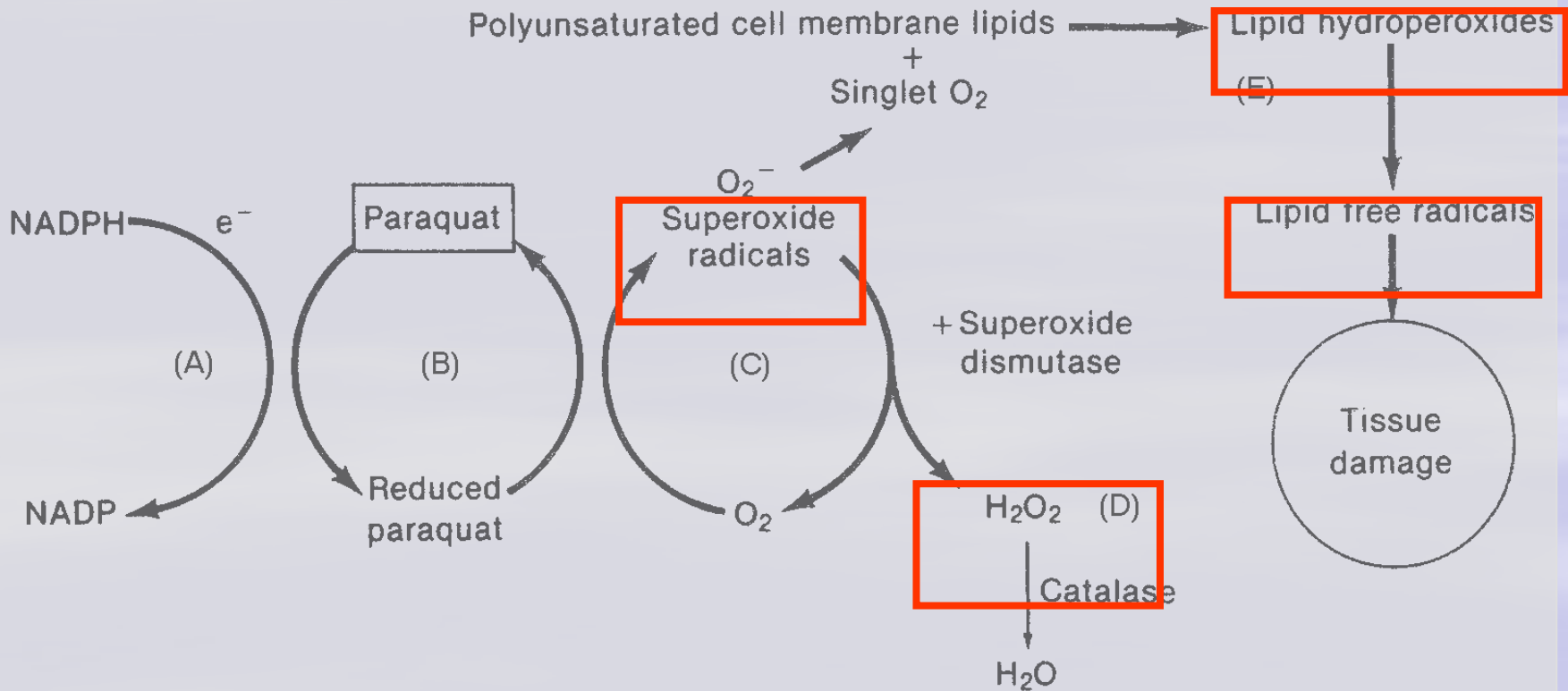
La mortalidad en las intoxicaciones 95%.

Toxicocinética

- Absorción por vía oral y dérmica
 - $\leq 30\%$ en intestino delgado por transporte activo
- Pico plasma 2h postingesta
- Vd 1- 2 L/kg
- Distribución rápida en pulmón y riñón
- Vida media 5d
- Eliminación renal $>90\%$ en 1eras 12–24h postingesta, luego hay deterioro renal

Toxicodinamia

■ Teoría de peroxidación lipídica



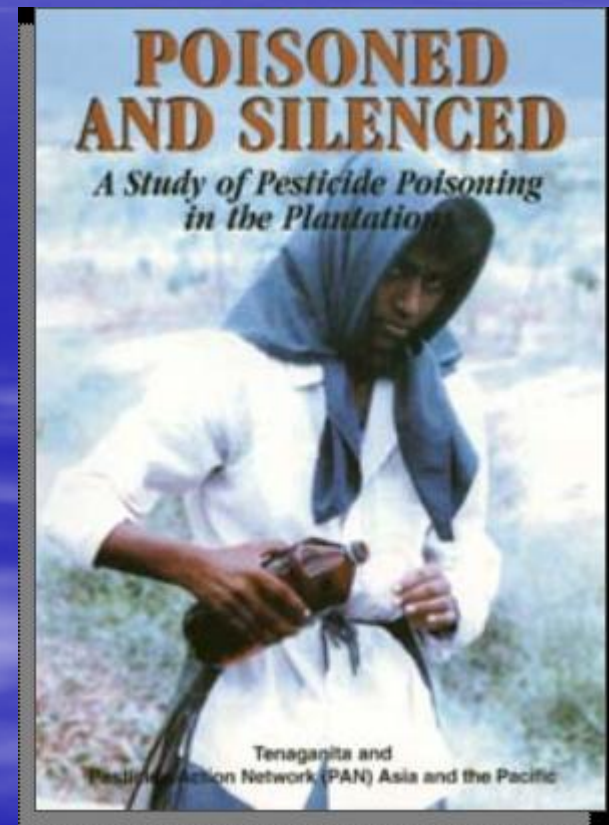
MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARAQUAT

👉 **Lesión Pulmonar y de Membranas Celulares:**



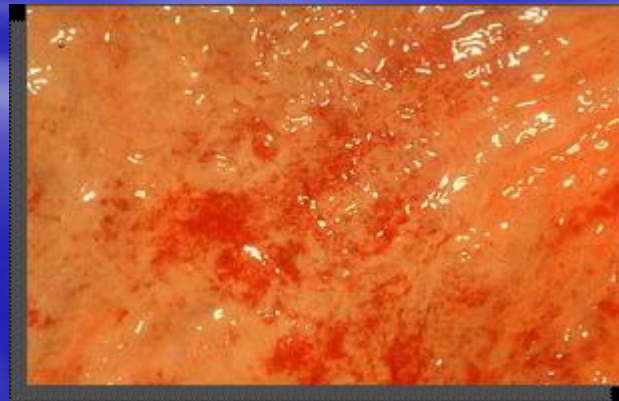
Manifestaciones clínicas

- Toxicidad severa y muerte \leq 24h
- Lesiones TGI, SDRA, IRA, hepatotoxicidad, paro cardíaco, colapso cardiovascular
- Los sobrevivientes desarrollan fibrosis pulmonar progresiva en 5-10d



Manifestaciones clínicas

- **Gastrointestinales** – intoxicación leve
 - 20mg/Kg, ≤ 10 cc de la sln 20%
 - EDA, ulceraciones en mucosa oral, vómito, dolor orofaríngeo, retroesternal, epigástrico, disfagia, sialorrea, hemorragia digestiva.
 - Recuperación sin secuelas



Manifestaciones clínicas

- **Fase Hepatorrenal** - Intoxicación mod a severa
 - 20-40mg/Kg, 10-20cc al 20%
 - Lesiones GI tempranas (h) y necrosis tubular renal aguda*
 - Daño hepático, miocárdico y muscular (Rabdomiolisis) (1-4d)
 - Progresivo desarrollo de fibrosis pulmonar (1-2 sem)
 - Usualmente mueren a los 5 -7d

Manifestaciones clínicas

■ Efectos renales

- 24-96h proteinuria, piuria, azoemia y hematuria
- Daño renal progresivo hasta necrosis tubular aguda
- GMN 3 meses luego de toxicidad aguda

■ Cardiovasculares

- Arritmias ventriculares
- hipoTA y paro



Manifestaciones clínicas

- **Ingesta masiva**: > 55 mg/Kg
- Mueren en ≤ 24 horas
- Falla multisistémica, shock o destrucción del TGI con perforación esofágica o mediastinitis



Manifestaciones clínicas

■ Efectos Pulmonares

- > 20 cc al 20% o más (40mg/Kg)
- Spray produce inflamación, epistaxis, tos y dolor torácico
- Edema pulmonar hemorrágico



Manifestaciones clínicas

■ Efectos Pulmonares

- 1. pérdida de células alveolares tipo I y II , pérdida del surfactante, infiltrado de células inflamatorias y hemorragia
- 2. proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno en intersticio y espacio alveolar



Fibrosis pulmonar

Manifestaciones clínicas

- **SNC**

- Edema y daño cerebral
- Cefalea, letargia, mareo inicialmente y coma
- Parkinsonismo

- **Hematológicos**

- Metahemoglobinemia reporte de 2 casos

- **Endocrinos**

- Pancreatitis aguda
- Necrosis adrenal cortical



Manifestaciones clínicas

- **Dermatológicos**
 - Dermatitis
 - Atrofia marcada de uñas
- **Ocular**
 - 12-24h daño del epitelio corneal y conjuntiva
- **Sistema inmune**
 - ↓ la actividad de los macrófagos
 - ↑ liberación de histamina



Otros Efectos

- **Sistema reproductivo**
 - Alta mortalidad fetal en ratas
 - Huevos anormales en gallinas
 - No en humanos
- **Teratogénico**
 - Retraso en la osificación
 - Aceleración en la tasa de resorción ósea

Otros Efectos

■ Cáncer

- Tres estudios que han asociado paraquat y cáncer de piel en humanos
 - Carcinoma de células escamosas en Taiwán
 - Melanoma y no melanoma, dos reportes en Costa Rica

■ Mutagenicidad

- Débil potencial in vitro

Diagnóstico



- **Prueba rápida**

- **Análisis cualitativo**

- 5 cc de orina en tubo seco, con media cucharadita de NaHCO_3 o de hidróxido de sodio + ditionita de sodio (la cantidad que se toma en la punta de una navaja)
- \oplus : azul verdoso, reducción del ión de paraquat a un monocatión que produce el cambio de color

Diagnóstico



Diagnóstico

- **Análisis cuantitativo**

- 10cc de sangre con heparina en tubo tapa azul para análisis de HPLC.

- **Laboratorios**

- pH y gases arteriales
- HLG, función hepática y renal, ionograma, CPK, Rx de tórax, Espirometría (día 10), Endoscopia TDS (día 5)

Tratamiento

NO HAY ANTÍDOTO

■ OBJETIVOS

- Prevenir la acumulación en pulmón
 - Poliaminas y Propranolol
- Aumentar la salida de Paraquat del pulmón
 - Ciclofosfamida, Propranolol
- Reducir o prevenir la toxicidad de radicales libres
 - Vit E, deferoxamina, selenio, niacina, NAC,

Tratamiento

- Reducir la aparición de fibrosis pulmonar
 - Esteroides, inmunosupresores, fibrinolíticos, Colchicina y radioterapia
 - Vit C y E eficacia aún no aprobada
 - Oxido nítrico inhalado a bajas dosis reduce shunt intrapulmonar

Terapia de soporte

▪ LEV y electrolitos

- Lo suficiente para reponer las perdidas GI y mantener gasto urinario
- Analgesia
- Monitoreo estricto de signos vitales por el desarrollo de falla respiratoria y renal

▪ Oxigeno

- Acelera la toxicidad inducida por Paraquat-radicales libres O₂
- paO₂ <50

Terapia de soporte

- Métodos para mantener o incrementar la eliminación del toxico del cuerpo
- Diuresis forzada y diálisis peritoneal no efectivas
- Hemodiálisis acelera la depuración de Paraquat principalmente con función renal alterada **NO REDUCE LA MORTALIDAD**

Manejo general

Lavado gástrico

SSN o Agua, 15cc/Kg.

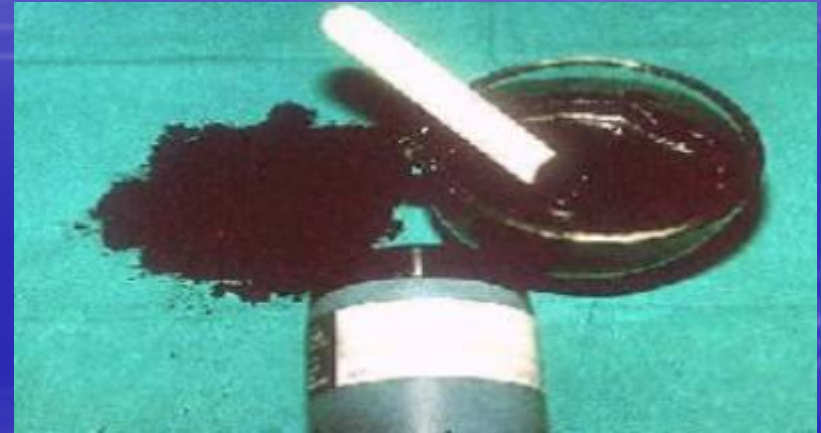
Tierra de Fuller

1-2g/Kg. al 15 % c/6 h
por 48 h

- 200cc SSN + un frasco de 60g

o carbón activado

1-2g/Kg. al 25 %



Manejo general



- **Manitol** 5cc/Kg. 30min luego de la Tierra de Fuller
- **Hemodiálisis** a todos los pacientes que lleguen en 24 horas y según criterios a los pacientes que lleguen después ???
 - IRA y 20mg/kg

Terapia de soporte

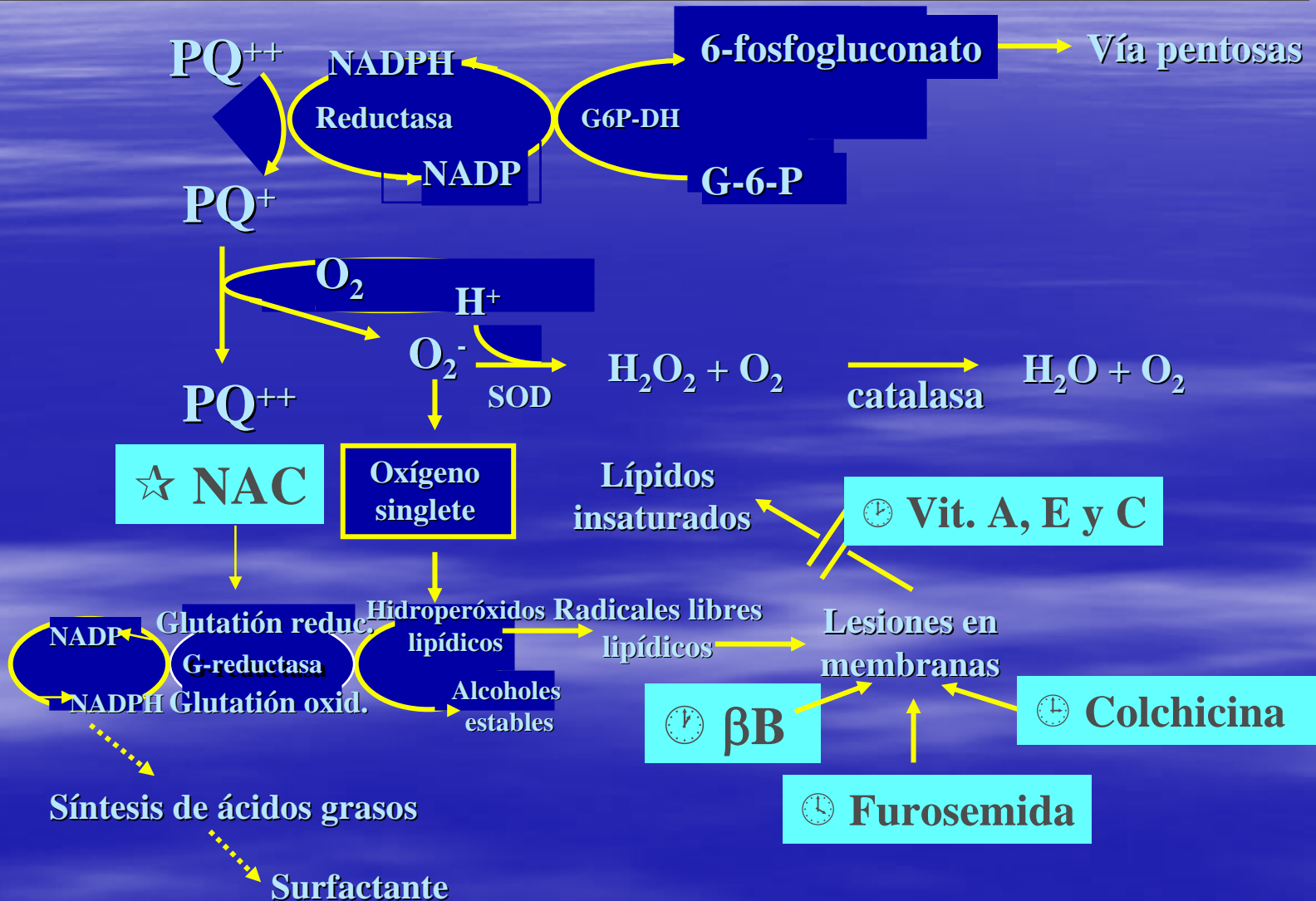
- **HEMOPERFUSIÓN** (4h)
- Elimina el Paraquat de la sangre
- Reduce la mortalidad en perros
- No hay evidencia clínica de eficacia en humanos
 - Dosis múltiples y letales
 - Ingreso horas luego de la ingesta
 - Paraquat es concentrado en el pulmón

Terapia de soporte

■ HEMOPERFUSIÓN

- Con riñón normal no mejora la depuración y poco efecto en la sobredosis
- La mayoría de la dosis absorbida se elimina por riñón en primeras 12h
- Fase de redistribución lenta de músculo y pulmón a plasma
- No indicación de hemoperfusión repetida

Intervención farmacológica



Manejo específico

■ N- Acetil Cisteína

- 150mg/k IV en bolo en 200cc de DAD 5% en 15min
- 50mg/k en 500cc DAD 5% para 4h
- continuar 50mg/k en 500cc DAD 5% para 8h y no suspender por 10d
- continuar 600mg c/4 h por 10d más
- Si solo hay VO, DI: 140mg/k, luego 70mg/k c/4 h por 20d

Manejo específico

- **Propranolol** 80mg c/8h por 20d
- **Vitamina E** 400U c/12h por 20d
- **Furosemida** 100mg en 100cc de SSN en 30min y luego 20mg IV c/12 horas
- **Oxígeno** solo sin $PaO_2 \leq 50$ mm/Hg y signos de deterioro de función pulmonar con fibrosis ya instaurada

Pronostico

- **“No todos mueren”** >75%
- Los que sobreviven no desarrollan injuria pulmonar ni efectos residuales
- Es dosis dependiente
- Medir concentraciones plasmáticas en las primeras 28 h predice la eficacia
 - >3mg/L mortalidad 100%
 - >10mcg/ml mueren por shock cardiogènico en 24h

Pronostico

- Concentraciones en orina

- <1mcg/ml en 1eras 24h

Sobreviven

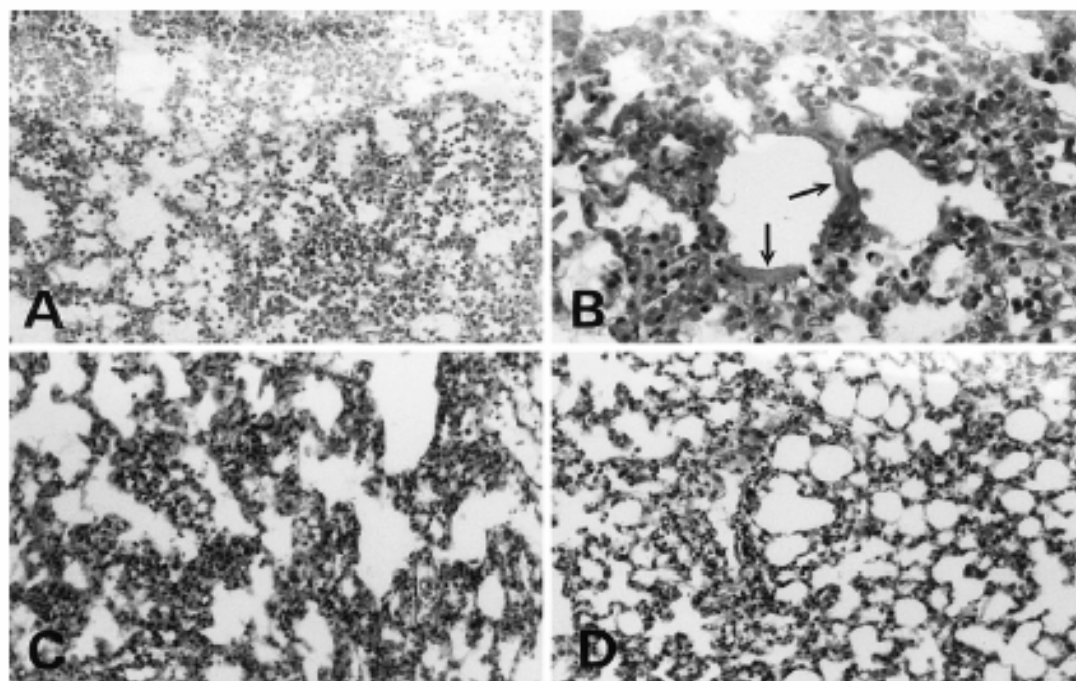
- 10-10000

Mueren

- 1-1000 mueren tardíamente

Fibrosis pulmonar

Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model of acute lung injury



Combined intratracheal administration of higher doses of surfactant and dexamethasone can improve gas exchange, ameliorate lung inflammation, and alleviate lung damage after paraquat-induced lung injury in the rat.

Figure 5. Histologic analysis of control and surfactant-treated rat lungs. *A*, control animal lungs showing widespread inflammatory injury and hemorrhage ($\times 200$). *B*, hyaline membrane formation (*arrow*) and interstitial polymorphonuclear leukocyte infiltration in control animal lungs ($\times 400$). *C*, lungs from a rat treated with 50 mg/kg Survanta showing focal interstitial infiltration of inflammatory cells with no hyaline membrane formation ($\times 200$). *D*, lungs from a rat treated with 50 mg/kg dexamethasone/Survanta showing mild interstitial inflammatory cell infiltration with no hyaline membrane formation ($\times 200$).

Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning

Guan-Hsing Chen, MD; Ja-Liang Lin, MD; Yao-Kuang Huang, MD

Objective: To report a severe case of paraquat poisoning successfully treated with repeated-pulse therapy of methylprednisolone.

Design: Case study.

Setting: University Hospital, Lin-Kou Medical Center, Taipei, Taiwan, Republic of China.

Patients: A 60-yr-old man with paraquat poisoning with severe acute renal failure (serum creatinine level of 11.8 mg/dL and serum paraquat level of 3.66 μ g/mL at 10 hrs after ingestion) and severe hypoxemia (Pao₂, 66.6 mm Hg).

Intervention: Repeated 3-day pulse therapy with methylprednisolone, one course of 2-day cyclophosphamide, and a high dose of dexamethasone for 33 days.

Measurements and Main Outcome: Arterial blood gas analysis was obtained regularly. A chest radiography was obtained every week. The arterial blood oxygen concentrations dramatically el-

evated from 66 mm Hg to 97 mm Hg, and the chest radiographs markedly improved after repeated-pulse therapy with anti-inflammatory agents and cyclophosphamide.

Conclusions: We successfully treated a severe paraquat poisoned patient with repeated methylprednisolone pulse therapy and prolonged dexamethasone treatment. This case demonstrates that the severe inflammation, not the fibrosis, of the lungs plays a major role in the lethal hypoxemia of patients with paraquat poisoning during the subacute period and confirms our previous hypotheses. Clearly, the use of anti-inflammatory therapy to treat paraquat-poisoned patients needs further evaluation; however, anti-inflammatory therapy may be an effective treatment after failure of standard therapies. (Crit Care Med 2002; 30:2584–2587)

Key Words: paraquat; pulse therapy; methylprednisolone; cyclophosphamide; dexamethasone; pulmonary fibrosis

Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning

We successfully treated a paraquat-poisoned patient with repeated methylprednisolone pulse therapy and prolonged dexamethasone treatment.

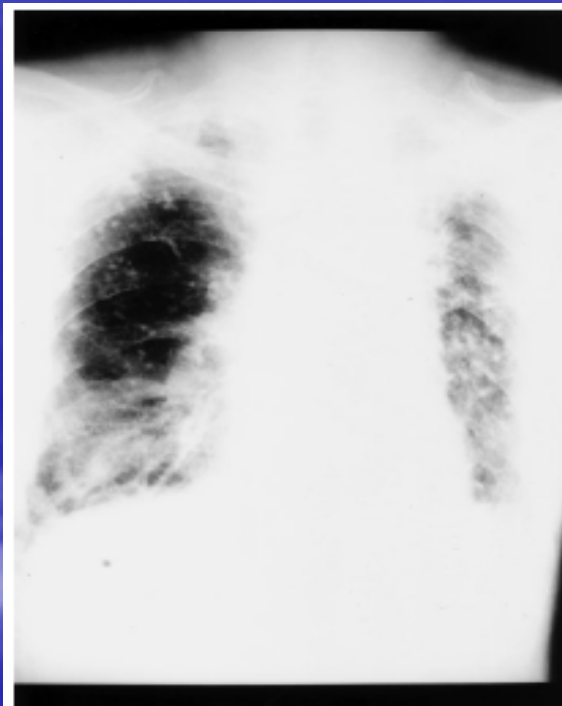


Figure 2. Chest radiograph (posterior-anterior view) before secondary pulse therapy with methylprednisolone on January 14, 2000. New interstitial infiltration is noted over the bilateral low lung field, especially in the right lower lung.

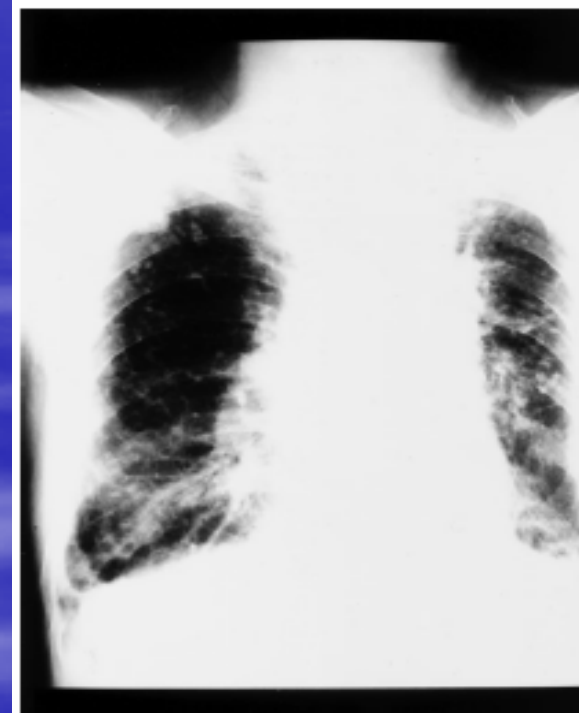


Figure 3. Chest radiograph (posterior-anterior view) after secondary pulse therapy with methylprednisolone on January 22, 2000. Previous infiltrate mentioned in Figure 2 has improved.

Crit Care Med, 2002