

Tratamiento inmunosupresor en las intoxicaciones por paraquat

J.C. MARTÍN-RUBÍ^a, L. MARRUECOS-SANT^b, M. PALOMAR-MARTÍNEZ^c Y S. MARTÍNEZ-ESCOBAR^a.
GRUPO DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

^aServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Torrecárdenas. Almería. ^bServicio de Cuidados Intensivos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

El paraquat es el agente más importante de la familia de los biperidilos. Es directamente cáustico en la naturaleza, su actividad es herbicida mediante la reducción del NADP a NADPH durante la fotosíntesis, un proceso de superoxidación que genera radicales oxi, hidroxil y radicales peróxidos. La toxicidad en tejidos humanos resulta de forma parecida por la alteración del proceso oxidativo. Tras la destrucción oxidativa, el reclutamiento de las células inflamatorias conducen a un proceso tardío de fibrosis pulmonar. La ingesta mayor de 20-40 mg/kg de concentrado de paraquat requiere de un tratamiento agresivo con descontaminación intestinal y hemoperfusión. Igualmente, la limitación del aporte de oxígeno a bajo flujo según la hipoxemia tolerable. La administración de terapia inmunosupresora con esteroides y ciclofosfamida debe ser considerada. Igualmente debe ser controlada de forma intermitente la función pulmonar y los niveles de paraquat en plasma y orina.

PALABRAS CLAVE: intoxicación por paraquat, terapia inmunosupresora, esteroides, ciclofosfamida.

IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT DUE TO PARAQUAT POISONING

Paraquat is the most important member of the bipyridyl compound. It is directly caustic in nature and it exerts its herbicidal activity by inhibiting the reduction of NADP to NADPH during photosynthesis, a process in which superoxide, singlet oxygen, hydroxyl, and peroxide radicals are formed. Human tissue toxicity likely results from a similar oxidative mechanism. After oxidative destruction, recruitment of inflammatory cells leads to late onset and irreversible pulmonary fibrosis. Ingestion greater than 20-40 mg/kg of paraquat concentrate should be aggressively managed with the administration of intestinal decontaminants and hemoperfusion. Low-inspired oxygen therapy should be given until it becomes impractical in the face of hypoxemia. Administration of immunodepressive therapy, steroids and cyclophosphamide, should be considered. In addition, there should be intermittent assessment of pulmonary function and of plasma and urinary concentrations of paraquat.

KEY WORDS: paraquat poisoning, immunosuppressive treatment, steroids, cyclophosphamide.

Correspondencia: Dr. J. C. Martín-Rubí.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
Hospital Torrecárdenas.
Paraje Torrecárdenas, s/n.
04009 Torrecárdenas, Almería.
Correo electrónico: Camarubi@wanadoo.es
Josec.martin.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito aceptado el 31-VII-2006.

Las intoxicaciones agudas por el herbicida paraquat (PQ) son potencialmente graves, con cifras de mortalidad que pueden llegar a ser superiores al 80% con una ingesta por vía digestiva superior a 40 mg/kg. La dosis letal 50 (DL 50) en humanos es de 35 mg/kg o 2-4 gramos o 10-20 mililitros de concentración al 20%.

El PQ es un derivado biperidílico (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinium) que, por un proceso de reducción, produce radicales libres que a su vez generan radicales

superóxido que son la base de su acción tóxica¹. Su toxicidad se expresa principalmente en el pulmón como órgano diana, a nivel de las células alveolares tipo I y II, pudiendo ocasionar un edema alveolar e intersticial, con un componente inflamatorio agudo que suele evolucionar hacia la fibrosis pulmonar, dependiendo de la gravedad de la intoxicación, sin que se conozca el mecanismo fisiopatológico determinante. Otros órganos como los riñones y el hígado pueden verse afectados en el proceso lesivo. También posee una acción cáustica, dependiendo de su concentración, con capacidad para lesionar la piel y las mucosas².

Existen distintos preparados comercializados como herbicidas con distintas concentraciones de PQ. El más conocido es el Gramoxone[®], con una proporción de PQ entre el 24-36%, que determina una concentración de 200 g/l. Otros preparados son el Weedol[®] y el Pathclear[®], que tienen una proporción de PQ del 2,5% en su formulación.

Cinéticamente se comporta como un tóxico con una fase alfa de distribución de unas 5 horas y una fase beta de eliminación de alrededor de 48 horas. Tiene un volumen de distribución aparente (Vd) de 1,2-1,6 l/kg, con un importante reservorio en el compartimento muscular³. Se elimina no metabolizado por vía renal.

El PQ es poco peligroso si se utiliza con precaución¹. Tiene una reducida absorción por vía cutánea y respiratoria, siendo la vía digestiva el principal modo de intoxicación^{2,4}. Las intoxicaciones producidas por vía parenteral son muy infrecuentes.

El cuadro clínico que se puede desarrollar en una intoxicación aguda por PQ dependerá de la dosis ingerida. Una ingesta entre 15-20 mg/kg de PQ desencadenará una agresión inicial en el tubo digestivo (dolor orofaríngeo, retroesternal, epigástrico y abdominal difuso). Durante los siguientes días puede detectarse afectación en el funcionalismo renal y hepático, y en los 10 días siguientes se podrá evidenciar una insuficiencia respiratoria aguda con un patrón radiológico alveolar, con evolución a una rápida fibrosis pulmonar. Si la ingesta es de una dosis superior a 40 mg/kg, el desarrollo de los problemas antes descritos será de forma rápida, asociando alteración del funcionalismo cardíaco, cierto grado de encefalopatía, shock y evolución letal en 24-48 horas^{2,5}.

Se ha estimado que las cifras plasmáticas de PQ en las primeras 24 horas postingesta pueden ser un buen indicador pronóstico de estas intoxicaciones, ya que el valor de la dosis ingerida es un dato orientativo en el que pueden influir múltiples factores como son la ingesta alimentaria cercana a la del PQ, asociación de vómitos postingesta del tóxico e inicio precoz de tratamiento evacuante del tubo digestivo^{2,5,6}. Se asocia con pronóstico fatal niveles de tóxico en plasma superiores a 0,2 mg/ml a las 24 horas posteriores a la ingestión y 0,1 mg/ml a las 48 horas⁷.

Desde el punto de vista epidemiológico las intoxicaciones agudas por PQ son un problema significativo en países asiáticos y en países caribeños por su elevada frecuencia, siendo menos frecuentes en países occidentales^{4,6,8}. Las series publicadas referidas a la casuística observada en España y Portugal reportan po-

blaciones de 15-30 casos en períodos de tiempo superiores a 5 años⁹⁻¹¹.

El diagnóstico de la intoxicación puede realizarse de forma cualitativa por la prueba de ditionita en orina, que detecta concentraciones de tóxico de 1 mg/ml o superiores. La aparición de color azul nos indica la presencia de PQ. Para un diagnóstico más exacto se requieren técnicas de cromatografía y radioinmunoensayo en sangre y orina, con las que se pueden detectar niveles de 0,1 a 0,2 mg/dl y de 0,1 mg/ml respectivamente¹².

El tratamiento se fundamenta en las medidas de apoyo general, como en todas las intoxicaciones, con la corrección de las variables clínicas que puedan estar alteradas. Las maniobras de descontaminación de la vía digestiva (carbón activado y/o tierra de batán por vía oral y extracción del tóxico mediante lavado gástrico) pueden estar indicadas si se aplican de forma precoz^{2,9}. Se ha recomendado no indicar oxigenoterapia mientras la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) sea superior a 50 mmHg. Se ha sugerido la hidratación correcta para mantener una función renal y evitar una insuficiencia renal prerrenal, también se ha sugerido la administración de N-acetil-cisteína si hay una lesión hepática. Y se ha considerado indicada la depuración del PQ mediante hemoperfusión con cartuchos de carbón activado si se puede realizar de forma precoz, en el intervalo de tiempo de las 6 horas posteriores a la intoxicación y hasta dos o tres semanas postingesta, consiguiéndose mejor aclaramiento del tóxico que con la hemodiálisis¹³⁻¹⁶. En caso de no disponer de estas técnicas podrían usarse la hemofiltración arteriovenosa continua o venovenosa continua¹⁷.

Las intoxicaciones por PQ que inicialmente son fulminantes, con manifestaciones clínicas de fallo multiorgánico, con una mortalidad elevada en las primeras 24-48 horas, están limitadas a cualquier gesto terapéutico por la intensidad lesiva ya inicial. El subgrupo de intoxicaciones de menor intensidad y que fácilmente pueden evolucionar a una insuficiencia respiratoria aguda son a las que más esfuerzo terapéutico se ha dedicado. Las diversas posibilidades terapéuticas que se han indicado han sido con la finalidad de reducir o impedir la evolución de la lesión pulmonar a una fibrosis pulmonar. También la indicación de un trasplante pulmonar sería una opción posible que algunos autores han considerado⁵.

En el transcurso de los últimos 20 años se han publicado diversas posibilidades terapéuticas, sin conseguirse modificaciones en la evolución de estas intoxicaciones o únicamente han sido casos aislados referenciados en la literatura. Se ha propuesto la utilización de radioterapia^{18,19}, anticuerpos antiparaquat²⁰, superóxido-dismutasa, vitaminas C y E2, propofol²¹ y tratamiento inmunosupresor con corticosteroides y ciclofosfamida²²⁻²⁶.

En el trabajo realizado por Addo E y Poon-King T en 1986²² se trató con dexametasona y ciclofosfamida a 72 pacientes intoxicados por PQ. A pesar de sus limitaciones, como el carecer en la mayoría de los pacientes de las cifras plasmáticas de PQ y de no tener

un grupo control, se introdujo la posibilidad de tratar farmacológicamente un subgrupo de estas graves intoxicaciones, y se inició la aparición de diversas publicaciones con las mismas directrices terapéuticas, en lo que se vino a llamar la «pauta caribeña»^{9,23}.

En una reciente revisión sistemática de pacientes intoxicados por PQ y tratados con inmunosupresores⁶, no se pudo evidenciar ninguna influencia en la evolución de los mismos. Se analizaron 8 estudios publicados, de los cuales sólo uno era randomizado; en 7 de ellos el grupo control era la casuística histórica acumulada y únicamente en tres se correlacionó la gravedad de la intoxicación con las cifras plasmáticas de PQ. Recientemente Lin et al⁵ han publicado un estudio con asignación aleatoria de pacientes adultos intoxicados por PQ, con un grupo control y un grupo de tratamiento antiinflamatorio con inmunosupresores, en el que se documentó las cifras plasmáticas de PQ en las 24 primeras horas de la ingesta. Se estudiaron los 96 pacientes intoxicados por PQ atendidos en el período de enero 1999 a diciembre 2003, quedando al final una población de 23, al ser excluidos de la muestra los intoxicados por exposición cutánea, por vía parenteral, por no detectarse niveles de PQ plasmáticos, los que tuvieron un intervalo asistencial superior a 24 horas desde la ingesta del tóxico, la presencia en los antecedentes patológicos de un proceso oncológico o una insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal, hepática y los que negaron el consentimiento a la inclusión en el estudio. Se excluyeron de una forma espontánea los pacientes con una intoxicación fulminante que fallecieron en las primeras horas y en los que ya las cifras plasmáticas de PQ predecían una mortalidad superior al 90%, quedando la muestra compuesta por casos clínicos con una mortalidad esperada entre el 50% y el 90%. También se excluyeron los pacientes con una predicción de mortalidad inferior al 50% según la cifra plasmática de PQ. Todos fueron tratados con lavado gástrico y carbón activado (1 g/kg) por vía oral más un catártico, y también a todos se les indicó dos sesiones de hemoperfusión con carbón activado de 8 horas de duración por sesión. El grupo control (con una proporción grupo control y grupo estudio de 1:2) se trató con dexametasona 5 mg cada 6 horas por vía intravenosa hasta conseguirse una PaO₂ > 80 mmHg o el fallecimiento del paciente. En el grupo de inmunosupresores se indicó al inicio un pulso de 15 mg/kg/día de ciclofosfamida durante dos días, más 1 g/día de metilprednisolona durante tres días. Se siguió con dexametasona 5 mg por vía intravenosa cada 6 horas hasta conseguir una PaO₂ > 80 mmHg. Si la PaO₂ persistía inferior a 60 mmHg se reindicaba un pulso de metilprednisolona de 1 g/día durante tres días, junto con 15 mg/kg de ciclofosfamida durante un día si el paciente no presentaba leucopenia y habían transcurrido más de dos semanas del pulso inicial. Se observó una mortalidad del 31% en los 16 pacientes constituyentes del grupo de inmunosupresores y una mortalidad del 86% en el grupo control (p = 0,02). Seis pacientes del grupo de inmunosupresores desarrollaron una leucopenia, con recuperación espontánea en 15 días y no se diagnosticó ninguna sepsis.

Este estudio, más completo en su planteamiento y metodología con relación a publicaciones anteriores, aporta unos datos positivos en el grupo seleccionado de pacientes intoxicados por PQ que pueden sustentar la hipótesis de que un tratamiento antiinflamatorio precoz puede mejorar la evolución y la supervivencia de esta grave intoxicación.

Los mismos autores enumeran varias limitaciones en el estudio realizado. Un punto de conflicto es el nivel plasmático de PQ que puede ser infravalorado, ya que el descenso del nivel plasmático es muy rápido después de la intoxicación, siendo necesario un conocimiento correcto del tiempo de ingesta del tóxico. La falta de un grupo control tratado con placebo y el pequeño tamaño de la muestra son dos limitaciones a considerar.

Como punto de referencia hemos de considerar esta propuesta de tratamiento o «pauta de Taiwan», con sus limitaciones, pero como una posibilidad actual en las intoxicaciones agudas por PQ.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS 01.4. Geneva: WHO; 2002.
2. Nogué S, Dueñas A. Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:546-8.
3. Houze P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Schermann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1990;9:5-12.
4. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health*. 2002;18:201-6.
5. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med*. 2006;34:368-73.
6. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *QJM*. 2003;96:809-24.
7. Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet*. 1984;2:1222-3.
8. Yamashita M, Matsuo H, Tanaka J. Analysis of 1,000 consecutive cases of acute poisoning in the suburb of Tokyo leading to hospitalization. *Vet Hum Toxicol*. 1996;38:34-5.
9. Botella J, Belenguer JE. Intoxicación por paraquat. Estudio de 29 casos y evaluación del tratamiento con la «pauta caribeña». *Med Clin (Barc)*. 2000;115:530-3.
10. Camacho JA, Díaz A, Riquez MD, Jurado B, Jiménez JM, Quesada JL. Intoxicación por organofosforados y paraquat: a propósito de 14 casos. *Rev Clin Esp*. 1995;195:623.
11. Teixeira H, Proença P, Alvarenga M, Oliveira M, Marques EP, Vieira DN. Pesticide intoxications in the centre of Portugal: three years analysis. *Forensic Sci Int*. 2004;143:199-204.
12. Levitt T. Determination of paraquat in clinical practice using radioimmunoassay. *Proc Anal Div Chem Soc*. 1979;16:72-6.
13. Bismuth C. Biological valuation of extra-corporeal techniques in acute poisoning. *Acta Clin Belg Suppl*. 1990;13:20-8.
14. Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. *Human Exper Toxicol*. 1997;16:709-15.

15. Pond SM, Johnston SC, Schoof DD, Hampson EC, Bowles M, Wright DM, et al. Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25:305-16.
16. López AM, Rivero C, Galban C, Marino A, Pineiro N, Ferrer E. Intoxicaciones por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna.* 2002;19:310-2.
17. Hong SY, Yang JO, Lee EY, Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health.* 2003;19:17-23.
18. Talbot AR, Barner MR. Radiotherapy for the treatment of pulmonary complications of paraquat poisoning. *Human Toxicol.* 1988;7:325-32.
19. Franzen D, Baer F, Heitz W, Mecking H, Eidt S, Käferstein H, et al. Failure of radiotherapy to resolve fatal lung damage due to paraquat poisoning. *Chest.* 1991;100:1164-5.
20. Nagao M, Takatori T, Wu K, Terazawa H, Gotouda H, Akabane H. Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Human Toxicol.* 1989;8:121-3.
21. Ariyama J, Shimoda H, Aono M, Tsuchida H, Hirai KI. Propofol improves recovery from paraquat acute toxicity in vitro and in vivo. *Intensive Care Med.* 2000;26:981-7.
22. Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet.* 1986;1(8490):1117-20.
23. Perriëns JH, Benimadho S, Lie I, Wisse J, Chee H. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: A prospective study. *Human Exp Toxicol.* 1992;11:129-34.
24. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax.* 1996;51:661-3.
25. Chen GH, Lin JI, Huang YK. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. *Crit Care Med.* 2002;30:2584-7.
26. Lin NC, Lin JL, Lin-Tan DT, Yu CC. Combined initial cyclophosphamide with repeated methylprednisolone pulse therapy for severe paraquat poisoning from dermal exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:877-81.