



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE:  
“ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA”**

**INTOXICACIÓN POR PARAQUAT  
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN SISTEMÁTICA  
DE LA LITERATURA**

**Autor:** Jorge Andrés Giraldo Restrepo  
Médico especialista en Medicina de Urgencias  
Especialista en Gerencia de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud  
Docente Medicina de Urgencias, Universidad CES y universidad de Antioquia  
Coordinador Servicio de Urgencias y Unidades de Cuidado Crítico  
Hospital San Vicente Fundación, Rionegro-Colombia  
Urgentólogo Clínica Cardiovid, Medellín-Colombia  
[jorge.giraldo@sanvicentefundacion.com](mailto:jorge.giraldo@sanvicentefundacion.com), [jorgegiraldo0522@hotmail.com](mailto:jorgegiraldo0522@hotmail.com)

**Tutor Científico:** Dr. Juan Pablo García Charry  
Director Médico, servicio de hospitalización, Hospital San Vicente Fundación  
Rionegro-Antioquia-Colombia

Rionegro-Colombia, noviembre 24 de 2020

Señores


Universidad Autónoma de Nicaragua  
Postgrado en Toxicología Clínica

Yo, Juan Pablo García Charry, médico especialista en Auditoría Clínica, director médico del servicio de hospitalización en el Hospital San Vicente Fundación (Rionegro, Antioquia, Colombia), centro de alta complejidad.

Fungí como tutor científico de la tesis para optar al título de especialista en Toxicología Clínica, realizada por el Dr. Jorge Andrés Giraldo Restrepo, titulada "Intoxicación por Paraquat, reporte de un caso y revisión sistemática de la literatura".

Considero que la intoxicación por Paraquat cobra una importancia máxima debido a la alta letalidad observada en estos casos, además es una causa frecuente de intoxicación por herbicidas en países latinoamericanos, en nuestro hospital, por la ubicación cercana al área rural, vemos con frecuencia este tipo de intoxicación, muchos de los pacientes derivan en malos desenlaces y consecuencias fatales. Por ende, considero primordial que el personal médico de atención primaria, cuidado crítico y hospitalización básica, conozcan a profundidad la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el mejor tratamiento basado en la evidencia que puede ofrecerse en estos casos, con el fin de mejorar el pronóstico y favorecer la recuperación de estos pacientes.

Cordialmente,

  
Juan Pablo García Charry  
T.p 5-4002-11  
Cédula 8164709

Juan Pablo García Charry  
C.C. 8.164.709  
Médico y Cirujano U.P.B.  
Reg 5-4002-11



[www.sanvicentefundacion.com](http://www.sanvicentefundacion.com)

Vereda la Convención  
Vía Aeropuerto - Llanogrande, Km. 2.3  
Rionegro - Antioquia - Colombia  
Tel: (57 4) 444 87 17 Fax: (57 4) 536 08 59  
Nit: 900.261.353-9

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Justificación.....	2
Problema.....	3
Objetivos.....	4
Materiales y métodos.....	5
Resumen de historia clínica.....	5
Marco teórico.....	8
Farmacología.....	8
Farmacocinética y toxicocinética.....	9
Fisiopatología.....	10
Manifestaciones clínicas.....	11
Ayudas diagnósticas.....	14
Tratamiento.....	18
Conclusiones.....	27
Recomendaciones.....	28
Discusión del caso clínico.....	29
Bibliografía.....	31

## **RESUMEN**

Se describe la evolución de un paciente intoxicado por PQ en términos de la historia natural, la aparición de los distintos signos y síntomas de la intoxicación, antecedentes personales patológicos y no patológicos, relacionados con el padecimiento. Se explica la evolución, tratamientos aplicados y desenlace de su estado, que para este caso fue bastante favorable. Posterior a eso se hace una revisión sistemática de la literatura, en esta se sintetiza la evidencia disponible, se revisan los aspectos cuantitativos y cualitativos de los estudios primarios y se hace un resumen de la mejor información existente. Cabe anotar que históricamente, en toxicología, la evidencia no es de la más alta calidad y hacer ensayos clínicos en este contexto nunca ha sido fácil debido a limitaciones éticas y de número de pacientes.

Posteriormente se analiza el tratamiento ofrecido y se emiten recomendaciones basadas en la revisión de la evidencia y en la experiencia de este caso reportado. Encuentro que el uso temprano del tratamiento orientado a disminuir la producción de radicales libres de oxígeno y basado en N acetilcisteína y vitaminas, además de los pulsos de esteroides y ciclofosfamida, son benéficos y se presumen altamente efectivos para mejorar el pronóstico y la sobrevida en un caso de intoxicación por PQ que se preveía con alta probabilidad de letalidad desde el ingreso.

## **Introducción**

Los compuestos de bipyridilo son herbicidas no selectivos, de contacto, el más comúnmente usado es el Paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-dipyridylium) éste es un herbicida líquido de amplio espectro, relacionado con envenenamientos intencionales y accidentales, que frecuentemente llevan a toxicidad grave e incluso a la muerte (1). El Diquat también hace parte de éstos aunque su uso es menos común. Paraquat (PQ) es uno de los pesticidas más tóxicos disponibles, volúmenes tan bajos como 10 a 20 mL de una preparación al 20 % son suficientes para causar la muerte. La mortalidad oscila entre el 50 % y 90 %, cuando el envenenamiento se da de manera intencional y con preparaciones concentradas, la mortalidad puede estar cercana al 100 %.

Un gran número de países han prohibido la venta de PQ debido a su alta toxicidad; el diquat es menos tóxico y se usa mezclado con PQ con el fin de disminuir la toxicidad de este último y poder usarse en países donde está fuertemente restringido.

Se reporta un caso de una intoxicación con fines autolesivos por cloruro de PQ, se hará un resumen de su evolución y posteriormente un análisis sistemático con revisión de la mejor literatura disponible a la fecha, dando recomendaciones de abordaje y tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

Basado en la alta letalidad de la intoxicación por PQ, considero pertinente hacer una revisión sistemática de la literatura, con el fin de dar a conocer las mejores recomendaciones de manejo en la actualidad que aporten a la sobrevida y mejoren el pronóstico de los pacientes que ingresen a los centros sanitarios secundario a esta intoxicación.

## **PROBLEMA**

Las intoxicaciones por plaguicidas y a su vez por PQ, son un problema relativamente frecuente; este herbicida es de amplio uso principalmente en Asia y América latina, confiere alta letalidad y en ocasiones discapacidad permanente secundaria a fibrosis pulmonar. En Colombia, durante el año 2017, se reportaron al sistema de vigilancia epidemiológica de la nación (SIVIGILA) un total de 39.709 intoxicaciones, los plaguicidas fueron la tercera causa con un 21.2 % del total, precedidas por medicamentos con un 33.7 % y sustancias psicoactivas con un 24.3 %. La letalidad por intoxicación secundaria a PQ varían según la ubicación geográfica, por ejemplo, en Estados Unidos la letalidad es de un 54 %, en Francia 74 % y en Asia del 80 %.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Mediante un reporte de caso clínico y revisión sistemática, hacer una descripción global de un cuadro clínico de intoxicación por PQ, teniendo en cuenta la evolución natural de ésta; evaluar la literatura para caracterizar adecuadamente tanto el cuadro clínico como el mejor tratamiento disponible basado en la evidencia, con el fin de impactar en el tratamiento y en la sobrevida de esta intoxicación que conlleva a alta letalidad.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir el cuadro clínico y la evolución natural de una intoxicación por paraquat.
2. Usar la mejor evidencia disponible, tanto en lo reportado de los síntomas, proceso diagnóstico y tratamiento, para construir una revisión escrita lo más completa posible.
3. Emitir recomendaciones de tratamiento e intervenciones basadas en la evidencia clínica, que sirvan de soporte para el manejo de los pacientes intoxicados con PQ.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Reporte de caso clínico y revisión de la literatura. Se hizo búsqueda activa en las bases de datos Pubmed, Google Scholar, Lilacs y Scielo. Se tomaron Metanálisis y artículos de revisión, también se incluyeron reportes de caso previos; apoyo en los libros de texto clásicos de la enseñanza de la toxicología clínica.

Posteriormente, luego de la revisión, de los resultados de los artículos publicados y teniendo en cuenta la evolución del caso clínico reportado, se emiten recomendaciones de diagnóstico y tratamiento que considero son de utilidad para el manejo de los pacientes intoxicados por PQ.

### **Resumen de historia clínica:**

Hombre de 27 años, 88 Kg de peso, residente en área rural, antecedentes de esquizofrenia en tratamiento con risperidona, litio y fluoxetina. Ingresó al servicio de urgencias luego de 18 horas de haber ingerido una dosis desconocida (aproximadamente 20 mL, según versión del paciente) de cloruro de PQ al 20 %, se encontraba sin acompañantes, posteriormente lo hallan los familiares, presentó vómito en múltiples ocasiones, mareos y deposiciones diarreicas. Los signos vitales al ingreso: presión arterial (PA) 134/78, frecuencia cardiaca (FC) 78 latidos por minuto, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 94 %, auscultaciones cardiaca y pulmonar normales, el examen mental con afecto bajo, sin introspección de lo sucedido, sin alucinaciones. De manera inmediata se inicia monitorización y canalización de venas para aplicar cristaloides con lactato de ringer a dosis de 100 mL/hora, se solicitaron exámenes indicados en ese contexto. Concomitantemente y teniendo en

cuenta la posible gravedad de la intoxicación, se inició tratamiento con N-acetil cisteína a dosis de 150 mg/Kg para una hora, seguido por 5 mg/Kg para cuatro horas y después 100 mg/Kg/para 16 horas, se probó vía oral y se continuó con N-acetil cisteína 600 mg/oral cada 6 horas hasta completar 20 días, propranolol 40 mg/12 horas por 20 días, vitamina E 400 U/12 horas por 20 días, vitamina C 1000 mg/12 horas por 20 días, ciclofosfamida 15 mg/Kg por 2 días y metilprednisolona 1000 mg/día por 3 días. Los exámenes iniciales reportaron: hemoglobina (hb) 15 g/dL, leucocitos 16.500, plaquetas 235.000, creatinina (Cr) 1.72 mg/dL, gases arteriales (GasA) con pH 7.43, pCO<sub>2</sub> 33.45, pO<sub>2</sub> 65.7, HCO<sub>3</sub> 22.1, Sodio (Na) 137 mmol/L, Potasio (K) 384 mmol/L. Teniendo en cuenta el alto riesgo de muerte, la necesidad de monitorización y la posibilidad de nuevo intento de autólisis, se decidió internación en unidad de alta dependencia, con el fin de vigilar continuamente, a pesar de la hipoxia mostrada en los gases arteriales, se decidió no administrar oxígeno inicialmente con el fin de evitar la producción de radicales libres de oxígeno. Estando en la unidad se inició terapia dialítica, modo SLED con ultrafiltrado de 1000 mL, la toleró bien. Inició con desaturación paulatina y disnea, por ello se prescribió oxígeno a 3 L/minuto, con lo que mejoró, la radiografía de tórax en ese momento fue normal. Refirió también dolor abdominal y oral, no se observaron úlceras, mejoró rápidamente de estos síntomas, por eso no se realizó endoscopia digestiva. Al tercer día de estancia en la unidad de alta dependencia, su condición clínica se mantuvo estable, aunque desarrolló una lesión renal aguda KDIGO III, Cr 5.05 mg/dL, nitrógeno uréico en sangre (BUN) 58 mg/dL, además con elevación discreta de las pruebas de función hepática bilirrubina total de 2.0 mg/dL, alanino aminotransferasa (ALT) 96 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 85 mg/dL,

disnea leve, por parte de nefrología se decidió continuar terapia de reemplazo renal cada 48 horas; la oxigenación en los gases con deterioro, pO<sub>2</sub> 56. Al finalizar la primera semana de tratamiento, la evolución fue hacia la mejoría, la radiografía de tórax de control se reportó como normal, se desmontó el oxígeno y saturaba 92 %, no requirió más diálisis, los exámenes al séptimo día de estancia hospitalaria mostraron hb 11, leucocitos 6300, Cr 2.5, K 3.5, Na 142, GasA con PO<sub>2</sub> 62 y una relación Pa/FiO<sub>2</sub> 299. Durante las dos semanas siguientes y hasta completar 20 días de tratamiento, la condición clínica siguió mejorando, en este momento se definió terminar el tratamiento con N-acetil cisteína, propranolol, vitaminas C y E, los exámenes de control fueron: hb 12.8, leucocitos 7300, K 4.3, Na 145, BUN 26.7, Cr 1.37, BbT 0.9, ALT 23, AST 28; radiografía de tórax sin alteración alguna. Dos días antes de terminar el tratamiento, se solicitó una espirometría que fue reportada como normal. Se definió dar egreso para continuar tratamiento en unidad de salud mental, el riesgo suicida permaneció, fue dado de alta sin disnea, con saturación normal, función renal y hepática conservadas.

## **MARCO TEÓRICO**

Se hizo una revisión detallada y basada en la literatura revisada, acerca de la farmacología, toxicocinética y toxicodinámica, a su vez de las manifestaciones clínicas, proceso diagnóstico y terapéutico de la intoxicación por PQ.

### **Farmacología:**

PQ y Diquat son altamente corrosivos e irritantes y causan lesión directa; PQ causa toxicidad intracelular debido a la generación de especies reactivas de oxígeno, produciendo daño en la membrana lipídica que induce lesión y muerte celular. Una vez pasa al espacio intracelular es oxidado a radical de PQ, este radical posteriormente es reducido por la diaforasa y en presencia de nicotinamida adenin dinucleotido fosfato (NADPH) forma compuestos similares al PQ y radicales superóxido; este proceso se conoce como el ciclo redox.

El radical superóxido es susceptible a reacciones mediante procesos celulares adicionales que llevan a la formación de otras especies reactivas de oxígeno que incluyen radicales hidroxilo y peroxinitrito. Las especies reactivas de oxígeno son citotóxicos potentes. El ciclo redox puede continuar mientras haya disponibilidad de NADPH y oxígeno. La disminución en la disponibilidad de NADPH previene la recirculación del glutatión e interfiere con otros procesos celulares, tales como la producción de energía y de transportadores activos que a su vez empeoran la toxicidad. Todas estas reacciones citotóxicas llevan a necrosis celular que continúan con influjo de neutrófilos y macrófagos. Estas reacciones ayudan a la

respuesta inflamatoria y promueven la fibrosis y la destrucción de la arquitectura tisular con el paso de los días (2-3).

Los mecanismos de protección intracelular, entre los que se encuentran glutatión, superóxido dismutasa y catalasa, se depletan luego de exposiciones importantes.

### **Farmacocinética y toxicocinética:**

La absorción se limita luego de contacto dérmico, sin embargo, luego de exposiciones prolongadas a preparaciones concentradas (al menos algunas horas) puede haber lesión y degradación de la barrera epitelial, llevando a absorción sistémica. La absorción a través del epitelio respiratorio es limitada. La biodisponibilidad oral del PQ en humanos es baja y se considera que es menor al 5 %, la ingesta de un volumen tan bajo como 10 mL en una concentración al 20 %, es suficiente para producir una grave intoxicación. La absorción es rápida y alcanza el pico dentro de la primera hora, la coingesta de comida puede disminuirla.

Recientemente el PQ fue reformulado con un compuesto de alginato (se conoce como Gramoxone Inteon) que forma una mezcla gelatinosa, en contacto con el ácido gástrico limita la liberación dentro del estómago (4). En humanos que se envenenan de manera autoinflingida, esta preparación aparentemente ha disminuido la mortalidad (64 % vs 74 % con la preparación estándar), pero los resultados no han sido reproducidos (5).

Se une poco a las proteínas plasmáticas, rápidamente se distribuye a todos los tejidos donde se acumula y posteriormente se libera a la circulación central. En humanos la vida media de distribución es aproximadamente cinco horas; es tomado por las células alveolares, alcanzando un pico alrededor de las seis horas post ingesta en pacientes con función renal normal, este tiempo puede aumentarse en quienes tengan falla renal de base. Luego se redistribuye de manera lenta desde los pulmones hacia la circulación sistémica, en este punto comienza la disfunción del neumocito y se puede evidenciar síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). PQ y diquat no se metabolizan y la eliminación se da principalmente a través del riñón en más de un 90 % en las primeras 24 horas, si la función de éste se conserva. Cuando la función renal está afectada (por condición basal o por afectación del tóxico) la eliminación se prolonga hasta una vida media terminal de 80 horas, disminuyendo la excreción y potenciando el envenenamiento. Se puede detectar en la orina de sobrevivientes hasta después de 30 días, a pesar que las concentraciones son muy bajas luego de 48 horas post ingesta (6-7).

### **Fisiopatología:**

PQ induce necrosis celular inespecífica. Las lesiones renales y pulmonares son las más visibles debido a la alta concentración del xenobiótico en estos tejidos. La hemorragia pulmonar y la neumonitis aguda, seguidos de inflamación y fibrosis pulmonar progresiva, reducen la difusión del oxígeno y llevan a disnea e hipoxia, que a su vez interfieren con la función celular normal, la concentración de paraquat a nivel pulmonar puede llegar a ser hasta 10 veces mayor que en plasma e incluso

se retiene cuando los niveles en sangre comienzan a descender. También aparece necrosis tubular aguda por afectación del túbulo proximal y en menor grado de las estructuras distales. Otros factores que también ayudan al desarrollo de la lesión renal aguda son la hipovolemia y la hipotensión que generan hipoperfusión y se manifiestan con una falla renal aguda de origen prerrenal, existe daño glomerular directo; se han reportado varios grados de oliguria, proteinuria, hematuria y glucosuria. La lesión renal aguda interfiere con la homeostasis normal de los líquidos y los electrolitos que a su vez interfieren con la eliminación del PQ, entrando en un círculo vicioso que empeora la toxicidad.

La necrosis del tracto gastrointestinal limita la ingesta y causa pérdida de fluidos que contribuye a la hipotensión producida por toxicidad vascular directa. La hipotensión afecta la perfusión tisular, si esta no se corrige progresará a estado de choque irreversible. Las correcciones inadecuadas de todas estas anomalías sistémicas pueden llevar a falla orgánica múltiple y muerte (3,6,8).

### **Manifestaciones clínicas:**

La exposición tópica induce irritación en piel y ojos que puede progresar a ulceración o descamación, dependiendo de la concentración del preparado, duración de la exposición, tiempo y método de descontaminación. La administración intravenosa genera intoxicación severa con dosis bajas. La mayoría de las ingestiones de compuestos bupiridilos producen envenenamientos, con dosis tan bajas como 5 mL de PQ al 20 % puede haber una letalidad hasta del 50 %. La toxicidad

gastrointestinal ocurre de manera temprana, incluye náusea, vómito, dolor oral y abdominal; diarrea, íleo y pancreatitis también han sido reportados. Necrosis y ulceraciones de las membranas mucosas que se conocen como pseudo difteria, aparecen dentro de las primeras 12 horas. Las lesiones en la mucosa oral se producen con exposiciones cortas sin necesidad de que el tóxico sea deglutido. La disfagia y la odinofagia se dan luego de deglutir cantidades importantes de PQ, pueden progresar a ruptura esofágica, mediastinitis, enfisema subcutáneo y neumotórax, estos son eventos que predicen mortalidad (8). La muerte se ha visto con frecuencia en los pacientes que refieren sensación de quemadura periférica (9).

Los síntomas respiratorios son muy frecuentes en el envenenamiento por PQ, incluyen SDRA que se manifiesta con disnea, hipoxia e incremento del trabajo respiratorio. La ingestión de más de 50 mL al 20 %, causa disfunción orgánica múltiple con rápida progresión a muerte, los predictores incluyen hipotensión, falla renal y hepática, diarrea grave y anemia hemolítica. La lesión pulmonar es menos marcada con diquat o con exposiciones a dosis pequeñas de PQ (< 15 mL al 20 %). En los casos en que PQ produce deterioro respiratorio, se prevé la aparición de fibrosis pulmonar progresiva y muerte en semanas o meses luego de la ingestión, en los sobrevivientes la función pulmonar se recupera en meses o años. Pueden aparecer grados variables de lesión renal o disfunción hepática.

La lesión renal aguda tiene como pico de aparición los cinco días post ingesta del tóxico y se resuelve dentro de las tres primeras semanas en quienes sobreviven.



Se han reportado convulsiones con diquat y muy pocas veces con PQ. La ingestión de Gramoxone Inteon (R) induce menos síntomas gastrointestinales, eleva el gap osmolar, produce acidemia metabólica con hiperlactatemia pero sus desenlaces son favorables (8,10).

La intoxicación por PQ, clásicamente se ha dividido en tres niveles a saber.

<b>Fases de la intoxicación</b>	<b>Ingesta en mg/Kg</b>	<b>Volumen en formulación comercial para una persona de 70 Kg</b>	<b>Ingestión oral</b>	<b>Exposición local</b>	<b>Pronóstico</b>
Asintomática o leve	< 20	< 7.5 ml al 20 %	Náusea, emesis, diarrea, hemorragia intestinal, hemoptisis, oliguria. Compromiso renal y hepático mínimo o ausente	Irritación gastrointestinal y ocular	Alta probabilidad de recuperación completa
Moderada a severa	>20-30 pero <40-50	7.5-15 mL al 20 %	Emesis y diarrea seguida de sintomatología de toxicidad sistémica. Falla renal y hepática pueden estar presentes. Hipotensión y taquicardia. Muerte usualmente	Compromiso gastrointestinal y oftálmico grave. Inflamación y ulceración de la piel y membranas mucosas	Muerte en la mayoría de los casos pero puede demorarse entre 2 y 4 semanas

			por fibrosis pulmonar		
Toxicidad fulminante aguda	>40-55	>15 mL al 20 %	Náuseas, emesis y diarrea, seguidas de falla orgánica múltiple.	Ulceraciones marcadas, perforación esofágica y mediastinitis	La muerte ocurre en las primeras 24 horas o pocos días luego de la ingesta.

Tomado de: Vale et al.1987; Pond.1990; Bismuth et al.1995.

### **Ayudas Diagnósticas**

La intoxicación con PQ se diagnostica mediante sintomatología e historia de exposición, se requiere un alto índice de sospecha clínica. Los diagnósticos diferenciales incluyen exposiciones a agentes corrosivos, sepsis y otros envenenamientos celulares que pueden ser producidos por agentes como fosfina, colchicina o hierro.

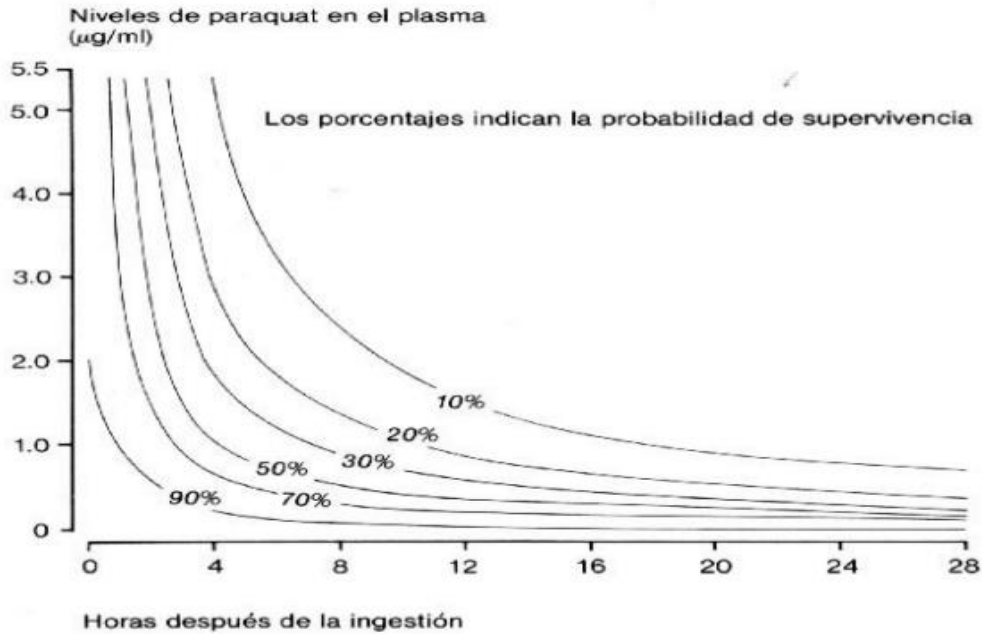
La presencia de compuestos de bipyridilo en sangre confirman la exposición; la disponibilidad de estas pruebas diagnósticas es muy limitada.

El test de ditionita en orina es un examen rápido y simple que sirve para confirmar la intoxicación por diquat o PQ; luego de procesarlo, si se encuentra un cambio de color en la muestra (azul en el caso de PQ y verde en el caso de diquat) se confirma la ingestión, mientras más oscura sea la muestra se asume que la concentración del tóxico es más elevada. Si el test es negativo en orina luego de seis horas del envenenamiento, es poco probable que se relacione con una ingestión importante, pero debe repetirse luego de 24 horas. El test de ditionita también puede hacerse en plasma, se ha visto que un resultado positivo se relaciona con muerte, pero un

resultado negativo no descarta un envenenamiento grave (11). Se hace alcalinizando la orina con 5 mL de hidróxido de sodio 1N y luego agregando 100 mg de ditionita de sodio, considerándose positiva si la orina se torna de color azul o verde.

Dado que el pronóstico del envenenamiento por PQ generalmente es malo, las pruebas diagnósticas sirven para predecir mortalidad. El volumen ingerido es un predictor de muerte, con frecuencia este dato no es certero ni confiable por la dificultad de tenerlo de manera precisa.

El análisis cuantitativo en plasma es muy útil para el pronóstico, existen algunos nomogramas que son similares y se basan en interpretar la concentración de los niveles plasmáticos relacionados con el tiempo de ingestión, a su vez también arrojan una probabilidad de mortalidad (figura 1).



*Nomograma de Proudfoot: Tomado de: Hart, T.B, Nevitt, A., Whitehead., Nuevo enfoque estadístico de la significación pronóstica de las concentraciones de paraquat en plasma. The Lancet, Vol 2pp1222-23 Nov 1984*

El índice de severidad de envenenamiento por PQ (ISEP) también es útil, se obtiene multiplicando la concentración plasmática (en mg/L) por el tiempo desde la ingestión (horas), un ISEP menor de 10 se relaciona con supervivencia, un valor entre 10 y 50 se relaciona con mortalidad secundaria a fibrosis pulmonar y un valor por encima de 50 se asocia con muerte secundaria a falla circulatoria (12). La concentración de PQ en orina también es útil pero la disponibilidad del test para su medición es limitado, se usa muy poco.

Otros métodos para predecir los desenlaces de la intoxicación por PQ también se han usado y se basan en pruebas básicas de laboratorio tales como gases arteriales, cuadro hemático completo, electrolitos, función renal y hepática.

Varias alteraciones específicas se ha visto que se relacionan con mortalidad (por ejemplo acidemia metabólica con hiperlactatemia), en general, algún resultado anormal en estas pruebas puede indicar envenenamiento grave (8).

El aumento en el tiempo del valor de creatinina con respecto al de ingreso se ha relacionado con letalidad, en un estudio se vio que un incremento menor a 0.03 mg/dL/hora durante cinco horas se relacionó con sobrevida, mientras que un aumento mayor a 0.05 mg/dL/hora durante 12 horas o más, se relacionó con mortalidad; la cistatina C también mostró una relación similar, un aumento mayor a 0.009 mg/L/hora durante más de seis horas predijo mortalidad (13). Este método de pronóstico muestra una ventaja y es que mide el aumento de estos marcadores independiente del tiempo en que hubo ingestión del tóxico.

En un metanálisis publicado en 2019 (14), se encontró que el base exceso (BE) disminuido se relaciona con mortalidad en el envenenamiento por PQ, este hallazgo se explica por tres razones: primero, PQ directa o indirectamente induce la producción de radicales libres de oxígeno y superoxidación lipídica, esto conlleva a un bloqueo en la producción de energía que reduce el metabolismo aerobio mientras que la anaerobiosis se incrementa, por ende hay aumento de metabolitos ácidos que aumentan el déficit de bases; segundo, el nivel de BE tiene correlación inversamente proporcional con el nivel de PQ en plasma y tercero, el tratamiento con alcalinización temprana disminuye la mortalidad y el fallo orgánico. Se propone entonces utilizar la medición seriada de BE como un marcador de mortalidad, aún se requieren estudios adicionales para definir valores precisos.

## **Tratamiento**

Las muertes por intoxicación secundaria a PQ, se presentan con cantidades tan pequeñas como 5 mL al 20 %, todas las exposiciones deben ser tratadas como potencialmente mortales. Todo paciente que ingrese con una sospecha de ingesta de PQ, debe observarse al menos seis horas postingesta de manera hospitalaria o hasta tener el resultado negativo de un test de ditionita en orina. Siempre interrogar sobre la intencionalidad, muchas veces es intento suicida aunque la exposición accidental agrícola también es frecuente.

La ventana de oportunidad para el tratamiento es bastante estrecha y no va más allá de unas pocas horas. En vista del mecanismo propuesto de toxicidad del PQ, se plantea como una posibilidad interrumpir el ciclo. El manejo está dirigido inicialmente a remover el tóxico desde el tracto gastrointestinal, esto a su vez previene la absorción, también se busca aumentar la excreción y evitar el daño pulmonar basados en el uso de medicamentos antiinflamatorios y algunos tratamientos adicionales (15).

Ante la alta probabilidad de muerte en esta intoxicación, la literatura reporta el uso de carbón activado, acetilcisteína, vitaminas C y E, inmunosupresores, hemodiálisis y/o hemoperfusión, entre otros, pero es difícil saber su real efectividad ante la falta de estudios amplios.

### **Prevención de la absorción:**

La clave está en las medidas de descontaminación tempranas y oportunas para limitar la absorción. Si hay contacto con la piel de manera primaria o por vómito contaminado, se indica el retiro de la ropa y el lavado inmediato con abundante cantidad de agua; el jabón no debe usarse porque podría lesionar la piel y favorecer la absorción del tóxico. Las medidas de bioprotección son claves para el personal que atiende.

Los minerales adsorbentes estarían indicados de manera temprana, especialmente en el ámbito prehospitalario. En el año 1975 se le adicionó al PQ, un potente emético (PP796), inicialmente pareció que mejoraba el pronóstico, estudios posteriores no demostraron utilidad alguna, incluso se planteó que podría empeorar la toxicidad pulmonar dada por broncoaspiración, sin embargo los preparados de PQ siguen asociándose con un compuesto emético, se sopesa riesgo beneficio y es preferible que haya vómito de manera temprana.

Existen dos estudios donde se menciona el uso del lavado gástrico específicamente en esta intoxicación (Bismuth et al, 1982 y Hart, 1983), ninguno demostró utilidad; algunos autores sugieren que este procedimiento pudiese generar mayor ulceración y complicación en el tracto gastrointestinal superior, incluso se ha planteado que si la ingesta de PQ es menor de 30 mL, es mejor no hacerlo (16). De usarse el lavado gástrico, hacerlo asociado con un adsorbente; la bentonita y la tierra de Fuller se recomiendan para ser usados por vía oral o a través de sonda nasogástrica, aunque la capacidad de adsorción del carbón activado y su disponibilidad lo hacen el tratamiento de elección. La tierra de Fuller es escasa, de estar disponible su preparación se hace así: agua con tierra de Fuller al 15% (diluir el contenido de

cada tarro en 400 cc de agua), en adultos administrar 1L de la suspensión y en niños administrar 15 cc/kg de peso; en el caso del carbón activado se usan 100 g o 2 g/Kg de peso corporal en niños, se indican a menos que el paciente tenga vómito o ulceraciones orales. Un total de tres dosis de carbón activado separadas en intervalos de dos horas pueden ser muy útiles para evitar la recirculación enterohepática. El control rápido con antieméticos es primordial cuando no haya posibilidad de contener el adsorbente. En un trabajo realizado en 1987 por Yamashita et al, se utilizó la resina de intercambio iónico (Kayaxelate) y aparentemente hubo impacto en la sobrevida pero estos resultados no pudieron ser concluyentes porque no se tomaron niveles de PQ previos al tratamiento.

Luego de las medidas de descontaminación, debe formularse catártico salino, se recomienda Sulfato de Magnesio en dosis de 10 a 15 g en un vaso de agua en adultos y 250 mg/kg de peso en niños, media hora después de haber administrado la tierra de Fuller o el carbón activado y repetir cada tercera o cuarta dosis de estos.

Las medidas de descontaminación son útiles, si se inician dentro de las dos primeras horas luego de la ingesta. Después de la descontaminación se plantean dos objetivos inmediatos, lo primero es alterar la toxicocinética (distribución en el cuerpo) y la toxicodinámica (efecto del herbicida en los órganos diana). En algunos casos, cuando se desarrolla falla orgánica múltiple, el manejo paliativo es la mejor opción, prescribiendo oxígeno para la disnea y morfina para el dolor abdominal y orofaríngeo. Se ha intentado trasplante pulmonar, en algunos casos en que se ha desarrollado falla respiratoria tardía, procedimiento este que no ha sido exitoso,



debido a la vida media prolongada de eliminación de PQ. En quienes presentan falla renal se iniciará terapia de soporte según las indicaciones estándar para hemodiálisis o hemofiltración, incluso la terapia de soporte renal puede mejorar la eliminación del herbicida.

El manejo de soporte y la resucitación son piedra angular del tratamiento inicial, seguir el enfoque ABCD de manejo inicial del paciente críticamente enfermo, buscando siempre metas de oxigenación y perfusión sistémica. El oxígeno se debe administrar para paliación solo cuando existe hipoxia y el pronóstico es pobre; la aplicación de oxígeno suplementario y la corrección de una saturación baja asintomática no previene la lesión pulmonar, teóricamente favorece su progresión. Los líquidos intravenosos deben administrarse a quienes estén depletados de volumen debido a baja ingesta, diarrea o aparición de un tercer espacio, esto con el fin de mejorar la falla renal y promover el aclaramiento renal de PQ. Tener cuidado con el volumen de resucitación, en pacientes con falla renal podría generar una sobrecarga, es necesario corregir los desequilibrios electrolíticos cuando aparecen.

El manejo ulterior incluye observación clínica periódica, cuantificación del gasto urinario y laboratorios de seguimiento diario. La analgesia para el dolor abdominal y oral es prioridad, se incluyen los opiáceos venosos como la morfina y los anestésicos locales. En caso de contar con el recurso, la endoscopia digestiva es la mejor opción diagnóstica para cualificar las lesiones del tracto gastrointestinal y para pasar sonda nasogástrica bajo visión directa cuando esté indicada. Las radiografías

simples o la tomografía de tórax, darán información valiosa acerca de compromiso pulmonar y/o esofágico.

### **Remoción extracorpórea:**

Las técnicas extracorpóreas que incluyen hemoperfusión con carbón activado, plasmaféresis y hemodiálisis/hemofiltración, han sido estudiadas para disminuir la exposición sistémica mediante el incremento de la eliminación. El aclaramiento de PQ por medio de hemoperfusión es similar al alcanzado de manera endógena, pero este último mecanismo se ve muy afectado cuando existe compromiso de la función renal.

La hemoperfusión es más eficiente que la hemodiálisis cuando se inicia dentro de las primeras dos horas de ingesta del tóxico, debido a que las concentraciones plasmáticas están muy elevadas en ese momento (17), además se justifica iniciarla rápidamente para limitar la distribución hacia el pulmón y otros tejidos.

En un estudio realizado en China en 2017 donde se incluyeron 154 pacientes (18), se encontró que la terapia de reemplazo renal basada en hemodiálisis combinada con hemofiltración, mejoró la supervivencia de pacientes intoxicados y con niveles plasmáticos de PQ entre 1 y 5 mg/L, niveles mayores no se beneficiaron y hubo mortalidad del 100 %.

Con la experiencia acumulada y datos de otros estudios se logra concluir que los tratamientos extracorpóreos no mejoran la mortalidad en humanos cuando la concentración sérica de PQ es mayor a 5 mg/L; la hemoperfusión seguida de la

hemofiltración veno venosa continua, ha mostrado que prolonga el tiempo de deceso cuando se compara con el uso de solo hemoperfusión, pero sin impacto en la sobrevivencia (8-19). Las técnicas extracorpóreas también pueden inducir daño, debido al requerimiento de accesos vasculares centrales, desequilibrios metabólicos asociados y depuración de posibles antídotos, es importante individualizar cada caso para la toma de decisiones terapéuticas invasivas.

También se ha estudiado la diuresis forzada pero no se ha visto beneficio porque PQ tiene muy pobre reabsorción tubular; sin embargo es importante reemplazar los fluidos y mantener un gasto urinario entre 1 y 2 mL/Kg/hora, porque la principal forma de eliminación de este tóxico es la vía renal. La diálisis peritoneal no se recomienda usarla, solo remueve cantidades mínimas de PQ cuando las concentraciones sanguíneas son elevadas (16).

### **Antídotos:**

Posibles antídotos han sido estudiados en la intoxicación por PQ, pero ninguno ha demostrado ser completamente efectivo, se han enfocado en contrarrestar el efecto del tóxico durante las fases de la patogénesis de la disfunción orgánica y el ingreso de PQ a la célula. Algunas de estas intervenciones minimizan la exposición del tóxico mediante la disminución de la absorción o el incremento de la eliminación, se ha visto que pueden retardar el tiempo de muerte. La combinación de las medidas generales inicialmente descritas combinadas con el uso de antídotos, pudiesen tener beneficio y reducir la mortalidad, aunque se requieren más estudios para sustentar esta afirmación.

En cuanto al uso de esteroides (dexametasona o metilprednisolona) se han realizado estudios en busca de su utilidad real, solos o en combinación con ciclofosfamida. Un estudio realizado en 2012 con 164 pacientes, sugirió un beneficio con este tratamiento, pero hubo limitaciones en el diseño del estudio y por eso sus resultados no fueron concluyentes (20). Posteriormente, otro estudio randomizado controlado que incluyó 298 pacientes (21), no demostró beneficio en la mortalidad con el uso de inmunosupresores a altas dosis en el paciente intoxicado con PQ.

Posteriormente, en 2019, se publicó un metanálisis (22) donde se analizaron siete estudios, se incluyeron 426 pacientes, buscando el beneficio de usar pulsos de glucocorticoides en combinación con ciclofosfamida, se encontró una reducción significativa en la mortalidad en quienes se usó esta terapia (59.3 %, 134/226) en comparación con el grupo control (81 %, 162/200), sin encontrar diferencias significativas en casos de hepatitis y falla renal cuando se compararon ambos grupos. Varios pacientes tuvieron reporte de leucopenia que se normalizó luego de dos semanas; hubo dos casos de sepsis no fatal en el grupo del tratamiento inmunosupresor, se atribuyeron al uso de estos medicamentos. Basado en los resultados de este metanálisis es recomendable usar los pulsos de ciclofosfamida y glucocorticoides en combinación, porque se demostró una reducción del 21.7 % en la mortalidad sin aumento de eventos adversos de manera significativa.

La generación de especies reactivas de oxígeno es un importante paso en la patogénesis del envenenamiento por PQ porque lleva a citotoxicidad, la gravedad

de ésta depende de la concentración del tóxico a nivel celular y la eficacia de los mecanismos endógenos de protección. Los mecanismos de defensa contra las especies reactivas de oxígeno incluyen antioxidantes como la vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (alfa tocoferol) y el glutatión. La administración de estas vitaminas o del donante de glutatión (N-acetilcisteína, captopril) no demostró mejorar la sobrevida en todos los estudios hechos en animales y humanos (8). La pobre penetración intracelular al sitio del ciclo redox de estos compuestos ha limitado el efecto, además la vitamina C pudiese incrementar la toxicidad oxidativa.

Las dosis usualmente recomendadas son: vitamina E 300 mg/oral/2 veces al día, vitamina C 25 mg/Kg/día o 3 g/día por 7 días y N-acetilcisteína 150 mg/Kg durante 3 horas como dosis de inicio, seguido por 500 mg/Kg/día en infusión continua.

La desferoxamina, agente quelante del hierro, ha sugerido ser útil en el tratamiento, al parecer el hierro y PQ tienen un efecto sinérgico, la presencia de PQ facilita la reducción de  $Fe^{3+}$  a ion hierro ( $Fe^{2+}$ ), generando la producción de radicales hidroxilo que conllevan a mayor lesión celular, algunos estudios pequeños en animales y humanos han mostrado mejora en la sobrevida pero no se han realizado estudios de calidad que soporten su uso ampliamente (15).

Los salicilatos, al parecer, inhiben varios pasos en la patogénesis del envenenamiento por PQ, por ejemplo disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno, inhibe el NF-kB, tiene efecto antitrombótico y quela el PQ. La

dosis de 200 mg/Kg de salicilato de sodio disminuyó la inflamación y mejoró la sobrevida en ratas (23).

En 2004 se publicó un estudio (24) realizado en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín-Colombia), se empleó un tratamiento pentaconjugado usando propranolol 40 mg/6 horas por 20 días buscando disminuir frecuencia cardiaca y reducir el paso del tóxico a nivel pulmonar, N-acetil cisteína como garante de la disponibilidad de glutatión, a dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas vía oral, hasta tener pruebas de función renal y hepática normales, posteriormente dieron 600 mg/oral cada 6 horas hasta completar 21 días, si el paciente no toleraba la vía oral, administraron 150 mg/Kg en infusión para 15 minutos, seguido de 50 mg/Kg en infusión para 4 horas y continuaron con 100 mg/Kg en infusión por 16 horas, máximo por 5 días de tratamiento hospitalario y finalizaban con 600 mg/6 horas por vía oral completando 21 días. También incluyeron vitaminas captadoras de radicales libres: Vitamina C 1 gramo cada 12 horas por 20 días, Vitamina A 50000 UI al día por 20 días y Vitamina E 400 UI cada 12 horas por 20 días. A su vez furosemida de acuerdo al balance de líquidos administrados y por último colchicina 0.5 mg/8 horas por 20 días, justificado como retardante del proceso de fibrosis pulmonar; si bien se incluyeron 10 pacientes en el período analizado, los datos mostraron mejoría en la sobrevida en los casos leves y moderados, pero no en los casos grave

## **CONCLUSIONES**

La mayoría de los estudios clínicos en humanos no demuestran desenlaces favorables en comparación con estudios realizados en animales, situación que puede relacionarse con demora en el inicio del tratamiento o toxicidad más alta en humanos.

El pronóstico es muy malo en quienes llegan luego de 12 horas de intoxicación y que hayan ingerido más de 50 mL de PQ al 20 % o tengan un test de ditionita positivo en plasma o presenten ISEP mayor de 50; los pacientes que llegan en las primeras seis horas de evolución y que ingirieron menos de 50 mL de PQ, tienen un test de ditionita débilmente positivo y un ISEP menor de 50, también tienen mal pronóstico, pero con posibilidades de sobrevida. Es muy importante tener en cuenta que la utilidad del tratamiento es dependiente de tiempo y debe iniciarse lo más pronto posible con el fin de mejorar pronóstico.

Muchos de estos envenenamientos son secundarios a intento suicida, es importante contar con el apoyo de psiquiatría y psicología, además de educar a los acompañantes en la identificación de conductas de riesgo adicional y conservar las medidas hospitalarias tendientes a evitar intentos de autolisis durante la internación.

## **RECOMENDACIONES**

Los estudios que reportan prolongación en el tiempo de muerte, sugieren algún efecto benéfico obtenido con el tratamiento, se requieren estudios e intervenciones adicionales para determinar su real beneficio. La hemoperfusión y/o hemodiálisis, han mostrado que interfieren con el proceso de fin de vida, por eso se recomienda iniciarla de manera temprana como medida de salvamento.

Se recomienda manejo paliativo y no avanzar en medidas desesperadas que al fin no van a ofrecer beneficio alguno, en quienes llegan después de 12 horas de intoxicación y que hayan ingerido más de 50 mL de PQ al 20 % o que tengan un test de ditionita positivo o el ISEP sea mayor de 50. Si el paciente se encuentra dentro de las primeras seis horas de evolución, con un test de ditionita débilmente positivo y un ISEP menor de 50 debe iniciarse tratamiento multimodal con resucitación con volumen, medidas de descontaminación, hemoperfusión o hemodiálisis, corticosteroides asociados a ciclofosfamida en pulsos (22), acetilsalicilato, acetilcisteína, desferoxamina, y vitamina E (8); si el paciente lo tolera, no desestimar la posibilidad de adicionar propranolol, vitamina A, vitamina C y colchicina (24).

Dado el caso que el paciente ingrese a algún centro donde no se cuente con el recurso para la atención integral, iniciar medidas de descontaminación y transferir de manera inmediata al lugar que sí lo tenga.



## **Discusión del caso clínico**

En el caso del paciente intoxicado que describimos, hubo un desenlace satisfactorio, no hubo fibrosis pulmonar y logró darse de alta sin oxígeno para continuar tratamiento psiquiátrico ante la posibilidad de autólisis.

Según la dosis que el mismo paciente refirió haber ingerido, se consideró la posibilidad de ser intoxicación fulminante con probabilidad de muerte cercana al 100 % (> 15 mL al 20 %) más si tenemos en cuenta que llegó por fuera del tiempo de ventana para realizar medidas de descontaminación, refirió vómito en múltiples ocasiones, al parecer esto ayudó a disminuir la cantidad de tóxico. En la institución no contamos con la posibilidad de realizar test de ditionita ni tampoco de medir niveles de PQ, el diagnóstico se hizo basados en historia, sintomatología y viendo físicamente el frasco que contenía el herbicida. Se inició tratamiento de inmediato basado en vitaminas, propranolol, N-acetil cisteína y pulsos de esteroides y ciclofosfamida, además terapia dialítica temprana. Inicialmente hubo falla renal que requirió terapia de reemplazo renal, también disnea con desaturación, con respecto a esta última fuimos cuidadosos con el suministro de oxígeno suplementario, pensando en evitar la producción de radicales libres, fue necesario aplicarlo porque además de la disnea hubo desaturación sostenida por debajo de 85 %, se desmontó apenas la condición clínica lo permitió; hubo leve aumento en las pruebas de función hepática, no se desarrolló falla hepática y también hubo mejoría paulatina de estas pruebas durante la estancia hospitalaria.

La evolución fue hacia la mejoría, estuvo internado durante tres semanas y previo a finalizar el tratamiento se realizaron radiografía de tórax y espirometría, ambas normales, por eso la probabilidad de fibrosis pulmonar era muy baja.

Considero que el tratamiento temprano y basado en la poca evidencia disponible, dio buenos resultados; se actuó según las recomendaciones dadas a nivel mundial para el tratamiento de la intoxicación por PQ, se usaron esteroides y ciclofosfamida tal como lo recomienda el metanálisis realizado por Xu. Y y colaboradores (22), además del tratamiento adicional descrito. Si bien la mortalidad en la intoxicación por PQ es alta, hay posibilidades de tratamiento que en estudios recientes han demostrado alguna utilidad, es claro que se requieren estudios más amplios para validar la real efectividad de las intervenciones propuestas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Khosya S, Gothwal S. Two cases of paraquat poisoning from Kota, Rajasthan, India. *Case Rep Crit Care*. 2012;;2012::652146. doi: 10.1155/2012/652146.
2. Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Ferreira ACS, et al: Reactivity of paraquat with sodium salicylate: formation of stable complexes. *Toxicology*. 2008;249:130–139.
3. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, et al: Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *CRC Crit Rev Toxicol*. 2008;38:13–71.
4. Heylings JR, Farnworth MJ, Swain CM, et al: Identification of an alginate-based formulation of paraquat to reduce the exposure of the herbicide following oral ingestion. *Toxicology*. 2007;241:1–10.
5. Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, et al: Improvement in survival after paraquat ingestion following introduction of a new formulation in Sri Lanka. *PLoS Med*. 2008;5:250–259.
6. Chan BS, Lazzaro VA, Seale JP, et al: The renal excretory mechanisms and the role of organic cations in modulating the renal handling of paraquat. *Pharmacol Ther*. 1998;79:193–203.
7. Houze P, Baud FJ, Mouy R, et al: Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1990;9:5–12.
8. Goldfrank's toxicologic emergencies, 10th edition, Mc Graw-Hill Education, 2015. Hoffman R, Howland M, Lewin N.
9. . Gawarammana IB, Dawson AH: Peripheral burning sensation: a novel clinical marker of poor prognosis and higher plasma-paraquat concentrations in paraquat poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:347–349.
10. Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, et al: Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Saf*. 1990;5:243–251.
11. Koo JR, Yoon JW, Han SJ, et al: Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning. *Am J the Med Sci*. 2009;338:373–377.

12. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, et al: Severity index of paraquat poisoning. *Lancet* 1988;1:1333.
13. Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, et al: Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;202:69–74.
14. Zhang FW, Gao J, Zhang SL, et al: Base excess in predicting the prognosis of patients with paraquat poisoning: A meta-analysis. *Medicine*, 2019 Jun;98(23):e15973.
15. R. J. Dinis-Oliveira, J. A. Duarte, A. Sánchez-Navarro, F. Remião, M. L. Bastos & F. Carvalho (2008) Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment, *Critical Reviews in Toxicology*, 38:1, 13-71, DOI: 10.1080/10408440701669959.
16. Wilks MF, Tomenson JA, Buckley NA, et al: Influence of gastric decontamination on patient outcome after paraquat ingestion. *J Med Toxicol.* 2008;4: 212–213.
17. Hong SY, Yang JO, Lee EY, et al: Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Indust Health.* 2003;19:17–23.
18. Wang Y, Chen Y, Mao L, Zhao G, Hong G, Li M, et al. (2017) Effects of hemoperfusion and continuous renal replacement therapy on patient survival following paraquat poisoning. *PLoS ONE* 12(7): e0181207.
19. Hampson EC, Pond SM: Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning. A retrospective review of 42 patients. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3:64–71.
20. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, et al: Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD008084.
21. Gawarammana I, Buckley NA, Mohammed F, et al: A randomised controlled trial of high-dose immunosuppression in paraquat poisoning [Abstract 15]. *Clin Toxicol.* 2012;50:278.
22. Xu, Y. G., & Lu, Y. Q. (2019). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of immunosuppressive pulse therapy in the treatment of

paraquat poisoning. Journal of Zhejiang University. Science. B, 20(7), 588–597. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1800640>

23. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remieo F, et al: Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. Free Rad Biol Med. 2007;42:1017–1028.
24. G3mez U, Cuesta F, Benavides C. Impacto en la mortalidad de un tratamiento conjugado, en pacientes intoxicados no ocupacionalmente, con Paraquat en el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, entre agosto de 2002 y agosto de 2003. IATREIA/ Vol. 17/ No. 1.