

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

*Paraquat*  
**PRODUCTOS  
COMERCIALES**

Bonfire  
Firestorm  
Gramoxone  
Helmquat  
Para-Shot  
Parazone  
Quik-Quat

*Diquat*  
**PRODUCTOS  
COMERCIALES**

Chemsico  
Rapid Kill  
Razor Burn  
Reglone  
Touchdown  
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.<sup>9</sup>

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.<sup>12, 13</sup>

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat<sup>9</sup>:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.
2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.
3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

## DIQUAT

### Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.<sup>14, 15</sup>

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.<sup>14, 15</sup> Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.<sup>16</sup> No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

## Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.<sup>14, 15</sup> También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.<sup>17</sup>

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.<sup>10</sup>

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón<sup>16</sup> y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.<sup>2, 5</sup> Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

## Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

*Paraquat*  
**PRODUCTOS  
COMERCIALES**

Bonfire  
Firestorm  
Gramoxone  
Helmquat  
Para-Shot  
Parazone  
Quik-Quat

*Diquat*  
**PRODUCTOS  
COMERCIALES**

Chemsico  
Rapid Kill  
Razor Burn  
Reglone  
Touchdown  
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.<sup>9</sup>

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.<sup>12, 13</sup>

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat<sup>9</sup>:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.
2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.
3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

## DIQUAT

### Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.<sup>14, 15</sup>

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.<sup>14, 15</sup> Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.<sup>16</sup> No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

## Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.<sup>14, 15</sup> También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.<sup>17</sup>

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.<sup>10</sup>

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón<sup>16</sup> y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.<sup>2, 5</sup> Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

## Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

**Paraquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Bonfire  
Firestorm  
Gramoxone  
Helmquat  
Para-Shot  
Parazone  
Quik-Quat

**Diquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Chemsico  
Rapid Kill  
Razor Burn  
Reglone  
Touchdown  
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.<sup>9</sup>

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.<sup>12, 13</sup>

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat<sup>9</sup>:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.
2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.
3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

## DIQUAT

### Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.<sup>14, 15</sup>

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.<sup>14, 15</sup> Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.<sup>16</sup> No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

## Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.<sup>14, 15</sup> También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.<sup>17</sup>

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.<sup>10</sup>

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón<sup>16</sup> y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.<sup>2, 5</sup> Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

## Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

## ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

## CAPÍTULO 12

# Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

## PARAQUAT

### Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD<sub>50</sub> en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.<sup>1,2</sup> A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.<sup>1,2</sup> Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,<sup>3,4</sup> el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.<sup>5</sup> Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.<sup>5</sup>

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.<sup>1,2,3</sup> El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.<sup>6</sup> Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.<sup>7</sup>

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

**Paraquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Bonfire  
Firestorm  
Gramoxone  
Helmquat  
Para-Shot  
Parazone  
Quik-Quat

**Diquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Chemsico  
Rapid Kill  
Razor Burn  
Reglone  
Touchdown  
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.<sup>9</sup>

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.<sup>12, 13</sup>

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat<sup>9</sup>:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.
2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.
3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

## DIQUAT

### Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.<sup>14, 15</sup>

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.<sup>14, 15</sup> Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.<sup>16</sup> No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

## Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.<sup>14, 15</sup> También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.<sup>17</sup>

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.<sup>10</sup>

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón<sup>16</sup> y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.<sup>2, 5</sup> Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

## Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.<sup>8,9</sup> Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.<sup>10</sup>

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.<sup>11</sup>

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

## Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.<sup>9</sup>

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.<sup>9</sup>

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

## Paraquat y diquat TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

## CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

**Paraquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Bonfire  
Firestorm  
Gramoxone  
Helmquat  
Para-Shot  
Parazone  
Quik-Quat

**Diquat**  
**PRODUCTOS**  
**COMERCIALES**

Chemsico  
Rapid Kill  
Razor Burn  
Reglone  
Touchdown  
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.<sup>9</sup>

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.<sup>12, 13</sup>

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat<sup>9</sup>:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.
2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.
3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

## DIQUAT

### Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.<sup>14, 15</sup>

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.<sup>14, 15</sup> Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.<sup>16</sup> No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

## Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.<sup>14, 15</sup> También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.<sup>17</sup>

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.<sup>10</sup>

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón<sup>16</sup> y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.<sup>2, 5</sup> Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

## Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

Cuando se analiza la orina recolectada dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión de paraquat, la prueba de ditionito parece tener un valor pronóstico aproximado: concentraciones inferiores a 1 miligramo por litro (sin color a celeste) generalmente predicen la supervivencia, mientras que concentraciones superiores a 1 miligramo por litro (azul marino a azul oscuro) a menudo predicen un desenlace fatal. Se ha informado que el análisis sérico mediante una prueba de ditionito de sodio predice el desenlace clínico de la exposición al paraquat. En un centro, una prueba positiva se asoció con una mortalidad del 100 %, mientras que las pruebas negativas o equívocas dieron como resultado una tasa de supervivencia del 68 %.<sup>18</sup>

El diquat en la orina produce un color verde con la prueba de ditionito. Aunque hay menos experiencia con esta prueba en intoxicaciones por diquat, la asociación de un pronóstico inadecuado con un color intenso probablemente sea semejante.

El paraquat y el diquat se pueden medir en sangre y en orina mediante métodos espectrofotométricos, cromatográficos de gases, cromatográficos de líquidos y de radioinmunoensayos. Estas pruebas están disponibles en numerosos laboratorios clínicos de referencia y, en ocasiones, en la empresa fabricante. Es probable que sobrevivan los pacientes con intoxicaciones por paraquat en las que las concentraciones plasmáticas no superan los 2,0; 0,6; 0,3; 0,16 y 0,1 mg por litro a las 4, 6, 10, 16 y 24 horas, respectivamente, después de la ingestión.<sup>19</sup> Una comparación de varios métodos para medir los niveles plasmáticos de paraquat reveló resultados comparables. Sin embargo, si bien el valor predictivo positivo de la muerte fue bastante elevado, la capacidad de predecir la supervivencia fue mucho menor.<sup>20</sup>

### **Diagnóstico por imágenes de pulmón**

Se ha informado que la tomografía computarizada de alta resolución de los pulmones puede tener valor predictivo en la intoxicación aguda por paraquat. En la tomografía, se calculan las áreas de opacidades en vidrio esmerilado (GGO). En un estudio clínico, ningún paciente sobrevivió cuando el área era superior al 40 %, y todos sobrevivieron cuando el área fue inferior al 20 %.<sup>21</sup> Este estudio puede ser útil para evaluar enfoques terapéuticos más nuevos.

### **Tratamiento de la toxicosis por paraquat y diquat**

1. Enjuague la piel inmediatamente con abundante agua para descontaminarla. Irrigue los ojos con agua limpia durante un período prolongado para eliminar el material que haya salpicado los ojos. Posteriormente, la contaminación ocular debe ser tratada por un oftalmólogo. Las reacciones cutáneas leves suelen resolverse simplemente al evitar un mayor contacto, pero la irritación puede tardar varias semanas en desaparecer. La dermatitis grave con inflamación, agrietamiento, infección secundaria o lesión en las uñas debe ser tratada por un dermatólogo.
2. Si se ha ingerido cualquier cantidad de paraquat o diquat, administre inmediatamente un adsorbente. Esta es la medida terapéutica que tiene más probabilidades de afectar favorablemente el resultado de la ingestión de paraquat o diquat. La bentonita (suspensión al 7,5 %) y la tierra de batán (suspensión al 15 %) son muy eficaces, pero a veces no están disponibles.

#### **Dosis de bentonita y tierra de batán**

- **Adultos y niños mayores de 12 años: 100-150 g**
- **Niños menores de 12 años: 2 g/kg de peso corporal**

**PRECAUCIÓN:** *En ocasiones, se han producido hipercalcemia y fecalitos después de la administración de tierra de batán.*

El carbón activado es casi igual de eficaz y está ampliamente disponible. Este tratamiento se aborda en el **Capítulo 3, Principios generales**.

3. Obtenga una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de paraquat y muestras de orina para paraquat o diquat. Se puede hacer un seguimiento de las muestras en serie de orina para cualquiera de los agentes y de plasma para paraquat para obtener información pronóstica.
4. No administre oxígeno suplementario hasta que el paciente presente hipoxemia grave. Las concentraciones elevadas de oxígeno en los pulmones aumentan las lesiones inducidas por el paraquat y posiblemente también por el diquat. Puede haber alguna ventaja en colocar al paciente en un ambiente moderadamente hipóxico, es decir, con el 15-16 % de oxígeno, aunque el beneficio de este tratamiento no se ha establecido de manera empírica en intoxicaciones humanas. Se ha sugerido la inhalación de óxido nítrico como método para mantener la oxigenación tisular a concentraciones bajas de oxígeno inspirado, pero su eficacia no ha sido demostrada. Cuando la lesión pulmonar está tan avanzada que no hay expectativas de recuperación, se puede administrar oxígeno para aliviar la falta de aire.
5. En casos de intoxicaciones graves, brinde atención en una unidad de cuidados intensivos para permitir el control adecuado de las funciones corporales y la realización por profesionales calificados de los procedimientos y controles invasivos necesarios.
6. Como es fundamental mantener la evacuación de orina<sup>3</sup>, se administran líquidos por vía intravenosa: solución salina isotónica, solución de Ringer o glucosa en agua al 5 %. Esto es muy ventajoso en las primeras etapas de las intoxicaciones como medio para resolver la deshidratación, acelerar la excreción de los tóxicos, reducir las concentraciones de paraquat en el líquido tubular y corregir la acidosis metabólica. Sin embargo, se debe controlar cuidadosamente el equilibrio de líquidos para prevenir la sobrecarga de líquidos si se presenta insuficiencia renal. Controle la orina con regularidad en busca de las concentraciones de proteínas y células para advertir de una necrosis tubular inminente. Deben suspenderse las perfusiones por vía intravenosa si se produce insuficiencia renal, y se indica la hemodiálisis extracorpórea. La hemodiálisis no es eficaz para eliminar el paraquat o el diquat de la sangre y los tejidos.
7. Considere la hemoperfusión en lugar de carbón activado recubierto de celofán. El procedimiento se ha utilizado en muchas intoxicaciones por paraquat porque el adsorbente elimina eficazmente el paraquat de la sangre perfundida. Sin embargo, en revisiones recientes sobre la eficacia, no se ha logrado demostrar ninguna reducción en la letalidad como resultado de la hemoperfusión.<sup>2,3,22</sup> La razón aparente de esto es la muy pequeña proporción de carga corporal de paraquat transportada en la sangre circulante incluso cuando solo han transcurrido unas pocas horas después de la ingestión. En teoría, un paciente que puede recibir hemoperfusión dentro de las 10 horas posteriores a la ingestión de paraquat puede obtener algún beneficio marginal, pero esto no ha sido demostrado. Si se intenta la hemoperfusión, se deben controlar las concentraciones de calcio y plaquetas en sangre. El calcio y las plaquetas deben reponerse si se agotan durante el procedimiento.
8. Controle las convulsiones siguiendo el procedimiento del **Capítulo 3**.

**PRECAUCIÓN:** *Esté preparado para brindar ventilación mecánica si disminuye la respiración, para intubar la tráquea si se produce un laringoespasma y para contrarrestar las reacciones hipotensivas.*

9. Considere administrar ciclofosfamida y metilprednisolona. Muchos fármacos se han probado en animales o se han administrado en pacientes con intoxicación por dipiridilo sin pruebas claras de beneficio o daño: corticosteroides, superóxido dismutasa,

propranolol, ciclofosfamida, vitamina E, riboflavina, niacina, ácido ascórbico, clofibrato, desferrioxamina, acetilcisteína, hidrato de terpinina y melatonina.<sup>23</sup> Sin embargo, en pruebas recientes sobre el uso de ciclofosfamida y metilprednisolona, se muestra que pueden ser eficaces para reducir la letalidad asociada con la intoxicación por paraquat de moderada a grave. En dos estudios clínicos, se descubrió una mortalidad reducida asociada con el tratamiento, mientras que, en otro estudio clínico, no se encontraron diferencias.<sup>24</sup> Las dosis utilizadas para ciclofosfamida y metilprednisolona fueron de 1 g por día durante 2 días y de 1 g por día durante 3 días, respectivamente, administradas después de la hemoperfusión. Cada fármaco se administró en forma de perfusión de 2 horas; se controlaron los recuentos de leucocitos, las concentraciones séricas de creatinina, la radiografía de tórax y las pruebas de función hepática.<sup>24</sup> En dos ensayos clínicos controlados, se confirmó el beneficio del tratamiento con ciclofosfamida y metilprednisolona con una reducción de la letalidad del 81-33 % en un estudio y del 86-31 % en otro.<sup>24, 25</sup> Los protocolos para la administración de los fármacos fueron semejantes, pero no idénticos.

10. Trate el dolor con sulfato de morfina. Generalmente, se utiliza sulfato de morfina para tratar el dolor asociado con erosiones mucosas profundas de la boca, faringe y esófago, así como el dolor abdominal por pancreatitis y enteritis.

#### Dosis de sulfato de morfina

- **Adultos y niños mayores de 12 años: 10-15 mg por vía subcutánea cada 4 horas.**
- **Niños menores de 12 años: 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal cada 4 horas.**

Los enjuagues bucales, los líquidos fríos, los helados o los comprimidos anestésicos pueden aliviar el dolor en la boca y la garganta.

En caso de toxicidad pulmonar grave, la recuperación del paciente solo puede lograrse mediante un trasplante de pulmón. Sin embargo, el pulmón trasplantado es susceptible de sufrir daños posteriores debido a la redistribución del paraquat.<sup>26</sup>

#### Referencias

1. Giulivi C, Lavagno CC, Lucesoli F, Bermudez MJ, Boveris A. Lung damage in paraquat poisoning and hyperbaric oxygen exposure: superoxide-mediated inhibition of phospholipase A2. *Free Radic Biol Med.* Feb 1995;18(2):203-213.
2. Pond SM. Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust.* Mar 5 1990;152(5):256-259.
3. Honore P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Manieu P. Paraquat poisoning. "State of the art". *Acta Clin Belg.* 1994;49(5):220-228.
4. Nordquist RE, Nguyen H, Poyer JL, Carubelli R. The role of free radicals in paraquat-induced corneal lesions. *Free Radic Res.* Jul 1995;23(1):61-71.
5. Bismuth C, Garnier R, Dally S, Fournier PE, Scherrmann JM. Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* Jul 1982;19(5):461-474.
6. Harsanyi L, Nemeth A, Lang A. Paraquat (gramoxone) poisoning in south-west Hungary, 1977-1984. Toxicological and histopathological aspects of group intoxication cases. *Am J Forensic Med Pathol.* Jun 1987;8(2):131-134.

7. Lee CC, Lin JL, Liu L. Recovery of respiratory function in survivors with paraquat intoxication. *Annals of Emergency Medicine*. 1995;26(2):721-722.
8. Tungsanga K, Chusilp S, Israsena S, Sitprijia V. Paraquat poisoning: evidence of systemic toxicity after dermal exposure. *Postgrad Med J*. May 1983;59(691):338-339.
9. Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol*. Jan 1987;6(1):41-47.
10. Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(2):123-128.
11. Hughes JT. Brain damage due to paraquat poisoning: a fatal case with neuropathological examination of the brain. *Neurotoxicology*. Summer 1988;9(2):243-248.
12. McKeag D, Maini R, Taylor HR. The ocular surface toxicity of paraquat. *Br J Ophthalmol*. Mar 2002;86(3):350-351.
13. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the Eye*. 4th ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher Ltd; 1993.
14. Olson KR. Paraquat and diquat. *Poisoning and drug overdose*. 2nd ed. Norwalk: Appelton and Lange; 1994:245-246.
15. Vanholder R, Colardyn F, De Reuck J, Praet M, Lameire N, Ringoir S. Diquat intoxication: report of two cases and review of the literature. *Am J Med*. Jun 1981;70(6):1267-1271.
16. Lam HF, Takezawa J, Gupta BN, van Stee EW. A comparison of the effects of paraquat and diquat on lung compliance, lung volumes and single breath diffusing capacity in the rat. *Toxicology*. 1980;18(2):111-123.
17. Sechi GP, Agnetti V, Piredda M, et al. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. *Neurology*. Jan 1992;42(1):261-263.
18. 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 Med Sci*. Nov 2009;338(5):373-377.
19. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*. Aug 18 1979;2(8138):330-332.
20. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM*. Apr 2009;102(4):251-259.
21. Kim YT, Jou SS, Lee HS, et al. The area of ground glass opacities of the lungs as a predictive factor in acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci*. Aug 2009;24(4):636-640.
22. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial*. Sep-Oct 2006;19(5):358-362.
23. Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*. Oct 30 2002;180(1):65-77.
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*. Jul 1996;51(7):661-663.
25. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med*. Jul 2008;11(4):387-391.
26. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. The Toronto Lung Transplant group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 1985;89(5):734-742.