



Intoxicación por Plaguicidas Bipiridilos

Son herbicidas no selectivos que se usan bastante, principalmente en la agricultura y para el control de malas hierbas.

A este grupo pertenecen el Paraquat y el Diquat son compuestos altamente tóxicos y el tratamiento de los envenenamientos requiere gran destreza y conocimiento de los procedimientos apropiados de tratamiento.

Son herbicidas sólidos, insípidos e inodoros, muy solubles en agua, suelen inactivarse rápidamente al contacto con la tierra.

Paraquat es el más usado, su actividad fue descrita en Gran Bretaña en el año de 1958, su forma líquida es la más usada y se emplea para el control de malezas y como regulador del crecimiento vegetal, en tanto, Diquat se utiliza como herbicida acuático.

1.- Mecanismo de acción y toxicidad

Ambos son rápidamente absorbidos dada su hidrosolubilidad, por el tracto gastrointestinal y alcanzan concentraciones máximas dentro de las 2 hrs posteriores a la ingestión.

La absorción por piel es limitada, solo que se exponga a soluciones concentradas o exista lesión de la piel.

Paraquat tiene un volumen de distribución aparente de 1.2 a 1.6 L/kg.

Ambos son poco metabolizados, el Paraquat se elimina por vía renal, el Diquat, por vía renal y gastrointestinal.

Una vez absorbido, su persistencia en el torrente circulatorio es corta.

Paraquat es captado selectivamente y concentrado en las células alveolares pulmonares, aunque también alcanza buenas concentraciones en riñones, hígado y músculos.

Tiene alta afinidad a órganos con alta saturación de oxígeno.

Estas sustancias tienen efecto corrosivo en los tejidos con los cuales entran en contacto.

En condiciones normales, la fosfato de nicotinamida-adenina dinucleótido (NADP por sus siglas en inglés) actúa como coenzima indispensable en reacciones de óxido-reducción enzimáticas en la respiración tisular (específicamente en el transporte de electrones hacia la fosforilación oxidativa), el metabolismo de los lípidos y la glucogenólisis. Paraquat actúa reduciendo la NADP, el cual a su vez reduce el oxígeno molecular, formando superóxidos que son expuestos a procesos de oxidoreducción formando peróxidos, los cuales al descomponerse pueden oxidar los ácidos grasos de las membranas lipídicas, con la consiguiente muerte celular, proceso conocido como peroxidación lipídica.

Aunque las células tienen sistemas enzimáticos de defensa (superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa) contra estos radicales libres, en las intoxicaciones por bipiridilos, la producción de dichos radicales excede la capacidad de defensa.

La principal consecuencia de este proceso es la ausencia de síntesis de ATP por parte de las células afectadas.

Particularmente, luego de su captación y concentración pulmonar, se produce una alveolitis secundaria al exceso de radicales libres intra-alveolares que degenerarán en necrosis, seguida por proliferación de tejido conectivo y fibrosis pulmonar.

Tanto los neumatocitos tipo I y II parecen acumular el paraquat de forma selectiva.



La hemorragia, los fluidos del edema y los leucocitos infiltran los espacios alveolares, después de lo cual aparece de inmediato la proliferación de fibroblastos.

Existe un descenso progresivo de la tensión del oxígeno arterial y en la capacidad de difusión del CO₂

Un deterioro como tal en el intercambio de gases causa la proliferación progresiva de tejido conectivo fibroso en los alvéolos causando finalmente la muerte por asfixia y anoxia tisular.

Un presunto estudio de sobrevivientes sugiere que parte del daño tóxico a las fibras podría ser reversible debido a que existe evidencia de una marcada mejoría en la función pulmonar tres meses después de la intoxicación.

2.- Dosis toxica

Es un compuesto extremadamente tóxico categoría 1a; pequeñas dosis 10-20 ml pueden ser letales debido a los efectos que ejerce en el sistema respiratorio, hepático y renal.

En general se estima que una cantidad tan pequeña como 10-20 mL de una solución al 20% de Paraquat (2 a 4 gramos) en adultos y, 4-5 mL en niños, puede producir la muerte. Para Diquat, la dosis letal estimada para adultos es 30 a 60 mL (6 a 12 gramos) de una solución al 20%.

3.- Manifestaciones clínicas

Va a depender de la vía de ingreso y el grado de concentración

En la piel, el daño dérmico local incluye dermatitis por contacto. El contacto prolongado producirá eritema, aparición de ampollas, abrasión y ulceración, además de cambios en las uñas de las manos.

Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, cuando ésta se encuentra lacerada o erosionada la absorción es muy eficiente.

El tracto gastrointestinal es donde ocurre la primera fase, o fase inicial de toxicidad de las capas mucosas luego de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad es manifestada por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino.

Con niveles mayores, otros síntomas de toxicidad del tracto gastrointestinal incluyen daño centrozonal hepatocelular, lo cual puede causar una bilirrubina elevada y enzimas hepatocelulares tales como AST, ALT y LDH

Es más probable que el efecto a las células tubulares renales sea más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, el deterioro de la función renal podría jugar un papel importante en la determinación del resultado del envenenamiento con Paraquat. Las células tubulares normales secretan Paraquat en la orina con rapidez, eliminándolo de forma eficiente de la sangre.

Sin embargo, las altas concentraciones sanguíneas intoxican el mecanismo secretor y pueden destruir las células. El envenenamiento con Diquat resulta típicamente en un mayor daño renal en comparación con el Paraquat.

La necrosis focal del miocardio y músculo esquelético son los aspectos principales de la toxicidad a cualquier clase de tejido muscular, y ocurren típicamente durante la segunda fase.



A partir de la primera semana genera daño pulmonar, presentando el paciente disnea e hipoxemia.

Igualmente desencadena insuficiencia respiratoria progresiva y lleva a falla multisistémica con insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda.

Posteriormente se establece edema agudo de pulmón, fibrosis pulmonar irreversible y muerte.

Diquat causa síntomas similares pero no causa fibrosis pulmonar.

Con Diquat es más común la neurotoxicidad y una gastroenteritis severa con secuestro de líquidos con pérdida masiva de líquidos y electrolitos que puede contribuir a empeorar la falla renal.

En general, se clasifica según la cantidad de ingesta en:

- Leve <20mg/kg, solo datos de toxicidad local en el caso de la piel quemaduras y en el tracto gastrointestinal datos de hemorragia
- Moderada 20-40mg/kg (daño hepático, renal y pulmonar)
- Severa >40mg/kg Fulminante, falla orgánica multisistémica

SEVERIDAD CLINICA EN INTOXICACION CON PARAQUAT

Grado	Descripción	Manifestaciones clínicas	Expectativa
I	Intoxicación leve ingesta menor de 20mg/kg	Asintomático o vómito y diarrea, cáustico	Recuperación completa
II	Intoxicación Moderada a severa ingesta de 20-40mg/kg	Cáustico, vómito, diarrea, toxicidad sistémica y fibrosis pulmonar	Posible recuperación con secuelas, pero la muerte puede ocurrir en la mayoría de los casos 2-3 semanas después
III	Intoxicación aguda fulminante ingesta mayor a 40mg/kg	Ulceración marcada de orofaringe o falla orgánica multisistémica	Mortalidad típicamente en las 24 horas o en el transcurso de la semana siempre

4.- Diagnostico

Historia clínica detallada

Antecedente de la ingesta del toxico.

Por laboratorio existe una prueba cualitativa rápida (prueba de la ditionita) que ayuda a confirmar el diagnóstico de Paraquat (existe poca experiencia con Diquat) y se realiza adicionando a 5 mL de orina 0.1 g de bicarbonato de sodio (para alcalinizar la orina) y 0.1 g de ditionita sódica (hidrosulfito sódico).

Si la orina cambia a un color azul (Paraquat) o verde (Diquat) la prueba es positiva.

La prueba de la ditionita tiene un buen valor pronóstico cuando la orina se examina en las primeras 24 horas siguientes a la ingestión.

Cuando no se observa cambio de color o se produce un cambio tenue a un azul pálido, se considera que la concentración de Paraquat está cerca o debajo del límite de detección de la prueba (1 mg/L), y permite predecir supervivencia, en tanto, un color azul intenso u oscuro generalmente predice un desenlace fatal.

En caso de Diquat, el cambio a verde intenso se asocia probablemente con un mal pronóstico.

También es posible medir Bipiridilos en sangre y orina mediante espectrofotometría, cromatografía o radio-inmunoensayo.

Se considera que niveles de Paraquat en sangres mayores de 2, 1 y 0.1 mg/L a las 4, 6 y 24 horas, respectivamente, se asocian con alta probabilidad de muerte.

Otros estudios de laboratorio incluyen Biometría Hemática Completa, Química Sanguínea, Pruebas de Función Hepática, Enzimas musculares, Electrolitos Séricos La determinación de ácido malonildialdehído (MDA, por sus siglas en inglés), un reflejo de la peroxidación lipídica inducida por los bipiridilos.

Gasometría arterial.

Son útiles también el EKG

No puede faltar la Rx de tórax

Las pruebas de función pulmonar son necesarias, debido a que los cambios pulmonares aparecen tardíamente a los rayos X y éstos reflejan pobremente la gravedad.

5.- Tratamiento

- A B C D E de la reanimación inicial.

- Iniciar medidas de descontaminación

Todo paciente debe ser hospitalizado y considerado grave, aunque esté asintomático

Importante- NO ADMINISTAR OXIGENO

Lo más importante y útil en el tratamiento es impedir la absorción del tóxico.

En el caso de contaminación dérmica, iniciar la descontaminación retirando las ropas, baño exhaustivo con agua y jabón

Lavado gástrico en caso de ingestión del toxico, si el paciente está despierto, aunque el plaguicida este considerado como caustico-corrosivo, esta indicado al 100% inducir el vómito posteriormente a la ingesta.

En los casos de alteración del estado de conciencia debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la intubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico. De la aplicación adecuada de la técnica del lavado gástrico depende el éxito de esta maniobra. La máxima utilidad del lavado gástrico es en las primeras cuatro horas luego de la ingesta.

Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico. Posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico. En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad.



Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 a 300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.

Se debe administrar al paciente Tierra de Fuller al 15% (diluir el contenido de cada tarro en 400cc de agua).

En adultos administrar 1litro de la suspensión y en niños administrar 15cc/kg de peso.

Bentonita al 7.5%, en caso de no contar con Tierra de fuller se puede utilizar también a dosis de 1.5 g/kg adultos y 2 g/kg de peso niños (menores de 12 años). Esta administración debe repetirse cada 4 a 8 horas por 24 horas.

Si no se cuenta con los anteriores entonces también es útil el carbón activado a dosis de 1g/kg. Repetir cada 8 horas.

Se puede complementar según se el caso con algún Catártico salino: Sulfato de Magnesio (Sal de Epsom) en dosis de 10 a 15g en un vaso de agua en adultos y 250mg/kg de peso en niños, media hora después de haber administrado la Tierra de Fuller o el carbón activado y repetir cada tercera o cuarta dosis de estos.

El Manitol 3 - 4 ml/kg de peso corporal lo usamos también como catártico al igual que La leche de Magnesia por cada 10 kilos de peso (catártico).

- No existe antidoto específico

- Iniciar medidas de apoyo y de sostén, se pueden utilizar el siguiente tratamiento médico con el fin de mejorar las condiciones generales del paciente evitando al máximo el daño ocasionado por los biperidilos al organismo.

- β -bloqueadores: disminuyen la frecuencia cardiaca y por lo tanto reducen el paso del paraquat por el tejido pulmonar mientras se realiza el tratamiento, se sugiere usar Propanolol 40 mg VO c/6h por 20 días.

- N- acetilcisteína: garantiza el nivel adecuado de glutatión reducido evitando la formación de radicales libres.

Administrar por sonda nasogástrica o si el paciente tolera la vía oral administrar una dosis de carga de 140mg/Kg VO, continuar a 70mg/kg c/4h VO, hasta obtener pruebas de función renal y hepáticas dentro de límites normales.

Posteriormente dar 600mg VO c/6h hasta completar 21 días.

Si el paciente no tolera la vía oral, se deben administrar 150mg/kg IV en infusión en 15 minutos, seguido de 50mg/ kg IV en infusión continua por 4 horas.

Continuar 100mg/Kg. IV en infusión durante 16 horas hasta completar máximo 5 días de tratamiento, y continuar administración de 600mg VO c/6h hasta completar 21 días ambulatoriamente.

- Vitaminas captadoras de radicales libres:

Vitamina C, 1 gramo cada 12 horas por 20 días.

Vitamina A 50000UI al día por 20 días

Vitamina E 400UI cada 12 horas por 20 días



- Colchicina: retarda el proceso fibrótico. Dosis de 0,5 mg cada 8 horas por 20 días.
- Uso de esteroides dexametasona 8 mg iv o im cada 8 hrs por tres dosis, utilizar cualquier esteroide, el objetivo, es tratar de disminuir el proceso inflamatorio para evitar la posterior fibrosis.
- Hemodiálisis si es posible, se debe realizar lo más pronto posible.
- Hemoperfusión ha reportado beneficios en este tipo de intoxicación.
- Valoración por Psiquiatría en caso de intento suicida.

6.- Seguimiento

Es importante estar evaluando al paciente toda vez dado de alta, prestar atención en las alteraciones del tracto gastrointestinal, como posibles úlceras. También vigilar la función pulmonar, hepática y renal.

Elaborada por Médico CITVER