

# 3

## INTOXICACION CON PARAQUAT

### Estudio de tres casos sometidos a autopsia en el Instituto de Medicina Legal de Bogotá (Colombia)

\* Rodrigo Restrepo M.

#### RESUMEN:

---

Se presentan los resultados obtenidos en las autopsias de tres individuos quienes ingirieron Paraquat (Gramoxane) con fines suicidas y quienes ingresaron al Instituto de Medicina Legal de Bogotá en 1986 y 1987 para la necropsia de rigor.

Las principales lesiones se localizaron en el pulmón en forma de daño alveolar difuso de intensidad variable a pesar del mismo tiempo de evolución: 10 días. Se discute igualmente el daño hepático y renal a la luz de los conceptos actuales de la formación de radicales libres a partir del oxígeno molecular por parte del Paraquat.

**Palabras clave:** Paraquat, Radicales libres, Daño alveolar difuso, Suicidio.

#### SUMMARY:

---

The results obtained in the autopsies of three individuals who ingested Paraquat in suicidal attempts, are presented.

The most remarkable findings were located in the lung in the form of diffuse alveolar damage of variable intensity, regardless of the time of evolution: 10 days. The hepatic and renal damage are equally discussed based on the current concepts about the role of free oxygen radicals originated in the interaction of the tissues with Paraquat.

**Key Words:** Paraquat-Free radicals- Diffuse alveolar damage- suicide-Intoxication.

\* Instructor de Patología General de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.S.A. Separatas: A.A. 1178. Medellín Colombia S.A.

## INTRODUCCION

El Paraquat o Gramoxane (1,1 "dimetil, 4,4' bispiridil) es un herbicida de contacto no selectivo para malezas de hoja ancha que fue sintetizado en 1932 y descrito como herbicida en 1958. Actualmente se usa en más de 130 países. En Colombia se clasificó en 1969 bajo la categoría toxicológica grado II (moderadamente tóxico), que fue revisada y cambiada a grado I (altamente tóxico). El consumo nacional ha tenido un aumento sostenido desde su introducción ya que es muy eficaz para el control de malezas en múltiples cultivos (1,2).

Es tóxico por vía oral principalmente, pero también lo puede ser por vía dérmica e inhalatoria.

La intoxicación accidental por Paraquat en Colombia no es frecuente y habitualmente sucede como consecuencia de intentos suicidas, la mayoría de las veces exitosos dado el retardo y pobre tratamiento existente. En este artículo se presentan tres casos de intoxicación suicida con Paraquat que fueron sometidos a autopsia en el Instituto de Medicina Legal de Bogotá, durante los años de 1986 y 1987.

## MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los resúmenes de Historia Clínica, protocolos de Autopsia y placas histológicas de tres pacientes quienes murieron como resultado de intoxicación por Paraquat. Varias secciones microscópicas de tres y cuatro micras de espesor fueron preparadas y teñidas con Hematoxilina eosina.

Las pruebas toxicológicas para la detección del tóxico se efectuaron en sangre y vísceras (pulmón, hígado, riñón) mediante purificación por Columna Iónica y lectura espectrofotométrica, siendo los resultados positivos en los tres casos.

## CASO No. 1 (A 507-86)

Hombre de 21 años, desempleado, diez días antes de su muerte ingirió Paraquat en cantidad desconocida con fines suicidas. Rápidamente comenzó a vomitar, fue llevado al Hospital de Madrid (Cundinamarca) donde se le practicó lavado gástrico y fue dado de alta.

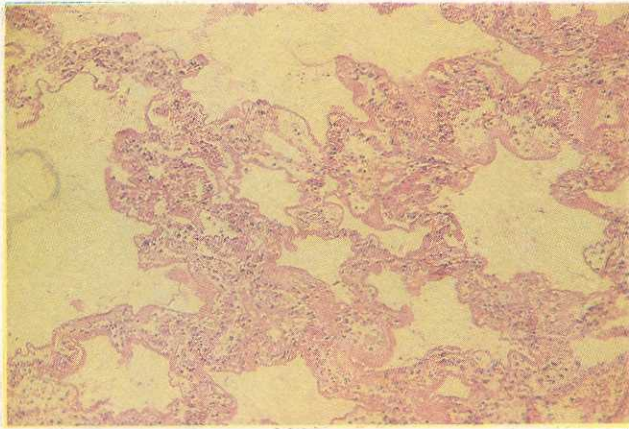
Al día siguiente comenzó a presentar severo dolor de garganta por lo que se le llevó al Hospital de Facatativá donde en los días siguientes comenzó a presentar severa dificultad respiratoria, ictericia y petequias. Horas antes del fallecimiento fue remitido al Hospital de la Samaritana (Bogotá D.E.) donde se observó muy cianótico, con intensa dificultad respiratoria y numerosas petequias. La tensión arterial era 130/0, el pulso 80/minuto, y la frecuencia cardíaca 30/minuto. Las escleras estaban ictericas y había gran quemadura orofaríngea. Se auscultaron algunas extrasístoles. Los campos pulmonares estaban hipoventilados con movillización de secreciones. Había hepatomegalia dudosa.

Falleció durante el examen de Ingreso.

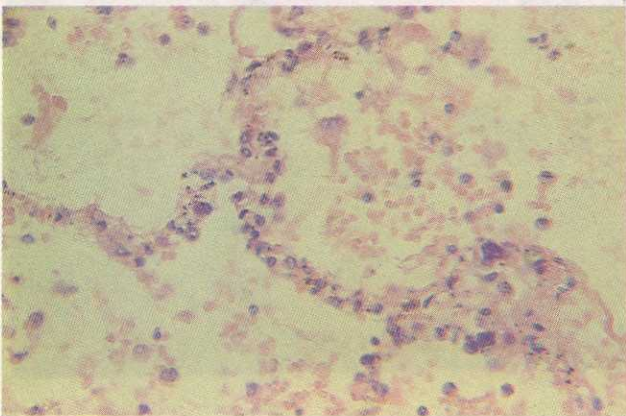
La autopsia reveló unos pulmones de 1.700 grs., sólidos y acrepitantes con manchas rojizas subpleurales. Al corte dejaban escapar líquido espumoso rojizo en moderada cantidad. Con la lupa de disección era aparente una fina fibrosis. No se encontraron alteraciones macroscópicas en el hígado, riñón, fuera de la ictericia. El cerebro era normal.

El estudio microscópico mostró en:

**Pulmón:** Cambios incipientes de daño alveolar difuso caracterizados por edema y aumento discreto de la celularidad en el septum interalveolar a expensas de los linfocitos; numerosas membranas hialinas en las paredes de los conductos y alveolos con dilatación de espacios aéreos, algunos con eritrocitos y células epiteliales descamadas. (Fig. 1 y 2).



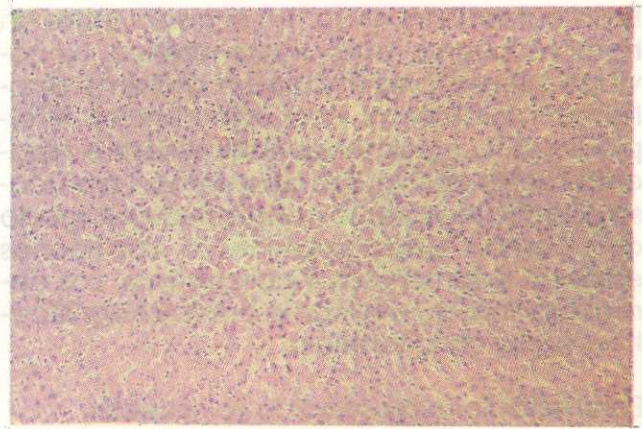
**Figura 1:** Conductos alveolares dilatados y septos engrosados por edema y aflujo moderado de células inflamatorias, apreciándose abundantes membranas hialinas que recubren áreas carentes de epitelio. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 100X.



**Figura 2:** Tabique interalveolar engrosado por células inflamatorias y edema. La luz está ocupada por sangre. Material eosinófilo y algunas células descamadas. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 400X.

**Hígado:** Necrosis de coagulación centrolobulillar con aflujo de neutrófilos (Fig. 3) y en los espacios porta discreto infiltrado linfocitario con necrosis y regeneración del epitelio de los conductos biliares.

**Riñón:** Autólisis y cilindros granulosos con regeneración del epitelio que tapiza los tubulos colectores.



**Figura 3:** Extensa necrosis de coagulación que rodea la vena central del lobulillo hepático. Hematoxilina-eosina. Magnificación 100X.

**S.N.C. (Cerebelo y Mesencéfalo):** Sin alteraciones.

Los estudios toxicológicos post-mortem fueron **Positivos** para Paraquat y **Negativos** para alcohol etílico.

#### CASO No. 2 (A 806 - 86)

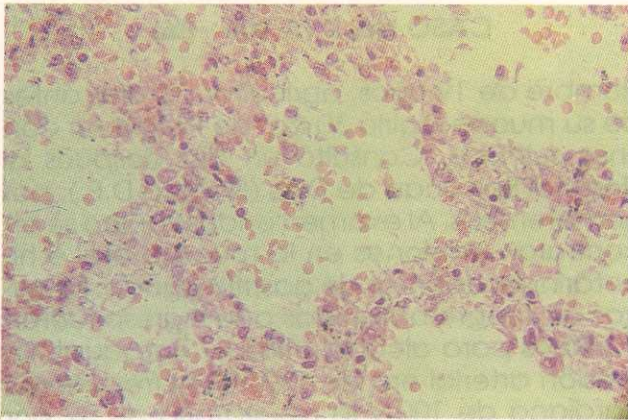
Hombre de 19 años, agricultor. 10 días antes de su muerte ingirió 30 cc. de Paraquat con fines suicidas. Consultó un día después al Hospital San Juan de Dios (Bogotá D.E.), por hematemesis. Al examen endoscópico se encontraron erosiones en la mucosa oral e hipofaringe, además de gastritis aguda. Muestras de sangre obtenidas a su ingreso fueron **Positivas** para alcohol etílico y Paraquat. La presión arterial era de 120/80, la frecuencia cardíaca de 100 y la respiratoria de 32 por minuto.

Al tercer día de hospitalización comenzó a presentar ictericia y elevación de nitrogenados y a los 5 días se tornó oligoanúrico. La creatinina era de 13.5 mgr % y la bilirrubina de 9.62 mgr., la directa de 7.65 mgr. Se le practicó diálisis veno venosa tornándose poliurico. A los 8 días se le practicó toracostomía y drenaje cerrado izquierdo por hemo-neumotorax. El paciente falleció dos días después.

En la autopsia se encontró el cadáver de un hombre joven intensamente ictérico. La cavidad pleural presentaba un derrame sero-hemático bilateral con adherencias interpleurales. Los pulmones eran sólidos e hipocrepitantes con líquido de edema. La mucosa gástrica se apreció congestiva y el hígado con cambio graso prominente. Los riñones estaban edematosos y congestivos. Los demás órganos no mostraron cambios significativos fuera de la ictericia.

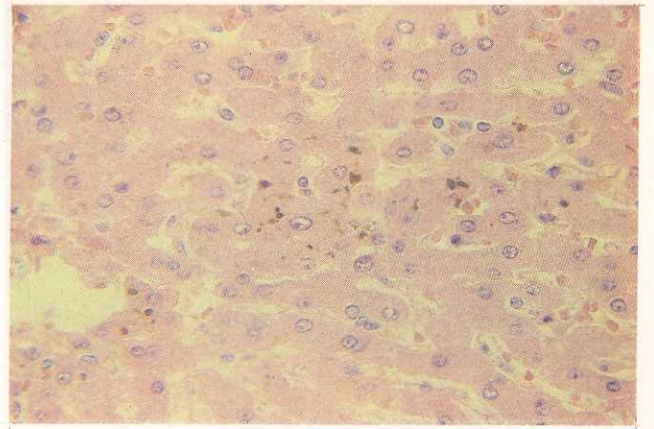
En el estudio microscópico se apreció:

**Pulmón:** Aumento del grosor del tabique interalveolar con edema, hemorragia e infiltrado mononuclear. También se aprecian membranas hialinas y hemorragia focal. Los alveolos se observaron dilatados con descamación de células epiteliales y hemorragia, con hiperplasia moderada de los neumonocitos tipo II que tapizan los septos alveolares (Fig. 4).

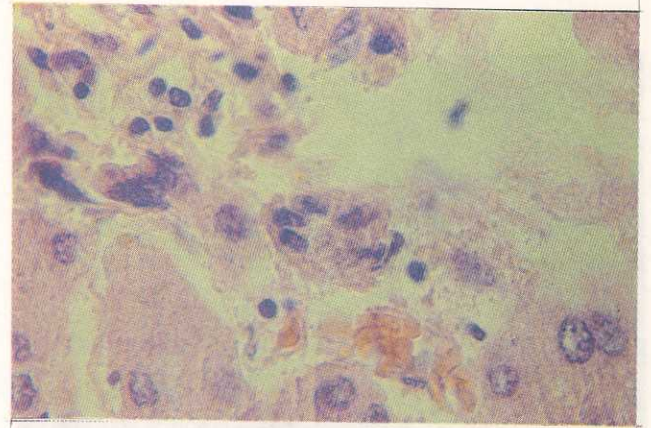


**Figura 4:** Tabique interalveolar muy engrosado por la presencia de algunas células inflamatorias mononucleares e histiocitarias. La luz está ocupada parcialmente por células descamadas. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 400X.

**Hígado:** Retención de pigmento biliar intracitoplasmático en la zona central del lobulillo. Hay necrosis y pérdida del epitelio de los conductos biliares (Fig. 5 y 6).



**Figura 5:** Zona central del lobulillo hepático en la que se observa retención del pigmento biliar intracitoplasmático. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 400X.



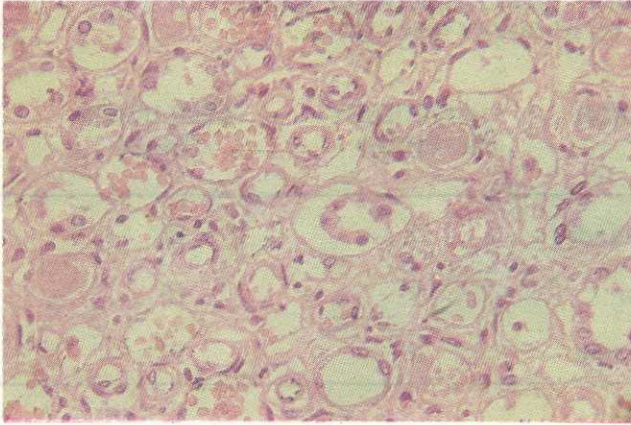
**Figura 6:** Canaliculo biliar a nivel de la triada portal en el que se observa necrosis del epitelio y reemplazo por células de núcleos voluminosos e hiper cromáticos. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 1000X.

**Riñones:** Descamación del epitelio tubular con cilindros granulosos (Fig. 7).

**Bazo:** Congestivo.

### CASO No. 3 (A 030-87).

Mujer de 20 años, profesión oficios domésticos. 10 días antes de su muerte ingirió Parquat en cantidad desconocida, remitida al Hospital San Juan de Dios (Bogotá D.E.). Rápidamente presentó disfagia, disnea, oliguria



**Figura 7:** Médula renal en la que se observan algunos túbulos con epitelio descamado y varios cilindros granulados. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 400X.

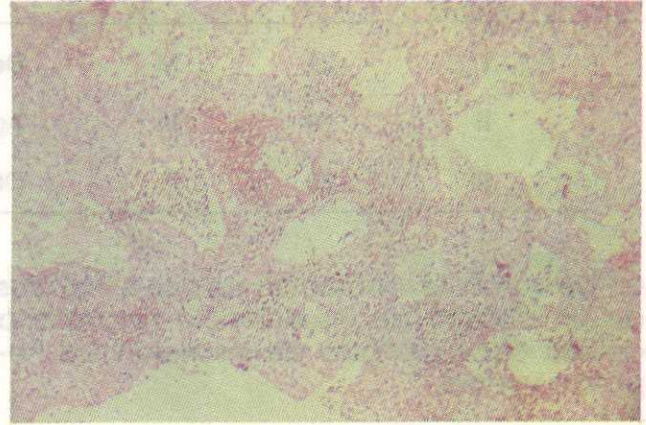
e ictericia que evolucionó hacia la falla multisistémica con insuficiencia respiratoria, renal y hepáticas. Hizo un paro cardiorrespiratorio que respondió a las maniobras de resucitación quedando con secuelas neurológicas. Posteriormente falleció en un segundo paro.

En la autopsia se encontró el cadáver de una mujer adulta intensamente icterica. Las cavidades pleurales estaban ocupadas por moderada cantidad de líquido serohemático. Los pulmones eran sólidos y acrepitantes, con áreas edematosas y otras consolidadas de aspecto bronconeumónico. El hígado era de color amarillo intenso al igual que otras vísceras sólidas.

En el estudio microscópico se apreció:

**Pulmón:** Fibrosis laxa con notable aumento del grosor del tabique interalveolar. Las luces son escasas y las presentes coalescen, observándose dilatadas y tapizadas por neumocitos hiperplásicos y focalmente por membranas hialinas. Hay un infiltrado intersticial moderado de linfocitos y plasmocitos, predominando los fibroblastos jóvenes, histiocitos y algunas células gigantes.

El sistema vascular y bronquial es inconspicuo, apreciándose obliterado y distorsionado por la fibrosis. Hay zonas de hemorragia intraalveolar (Fig. 8).



**Figura 8:** Parenquima pulmonar con severo engrosamiento de los tabiques interalveolares a expensas de infiltrado inflamatorio, fibrosis y hemorragia. Hay escasas luces alveolares dilatadas con material descamado. Hematoxilina-Eosina. Magnificación 100X.

**Hígado:** Autolisis moderada con cambio grueso medio y centrozonal, al igual que retención intracitoplasmática de pigmento biliar y necrosis pericentral.

**Bazo:** Congestivo.

**Riñones:** Autolisis avanzada que impide cualquier evaluación histológica.

El estudio toxicológico post - mortem mostró la presencia de Paraquat, siendo **Negativo** para alcohol etílico en sangre.

## RESULTADOS

Todos los casos correspondieron a personas jóvenes quienes ingirieron el tóxico en cantidad desconocida, con fines suicidas, diez días antes de su muerte (Cuadro No. 1).

Los signos y síntomas dominantes fueron uniformemente los originados por quemadura química del tracto digestivo superior, segui-

**CUADRO I: INTOXICACION CON PARAQUAT. ANTECEDENTES CLINICOS.  
INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL DE BOGOTA ( 1986 - 1987 )**

CASO No.	EDAD (AÑOS)	SEXO	OCUPACION	CANTIDAD INGERIDA	EVOLUCION (DIAS)
I	21	M	Desempleado	?	10
II	19	M	Agricultor	?	10
III	20	F	Ofic. Domést.	?	10

do de vómito e instalación en dos a tres días de un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda acompañado de insuficiencias hepática y renal.

Las autopsias confirmaron los hallazgos clínicos y estuvieron caracterizadas por la intensa ictéricia en todos los órganos; pulmones sólidos por edema, hemorragia y consolidación.

El estudio microscópico reveló los cambios característicos del daño alveolar difuso en la etapa aguda ó exudativa en el caso No. I; de la etapa proliferativa u organizante en el caso No. III, y una etapa intermedia en el caso No. II. Es importante recalcar que el tiempo de evolución fue el mismo en los tres casos: Diez días (Cuadro No. II).

**CUADRO II: INTOXICACION POR PARAQUAT.  
HALLAZGOS MICROSCOPICOS PULMONARES.  
INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL DE BOGOTA  
( 1986 - 1987 )**

CASO No. I :	Edema, membranas hialinas y aumento discreto de la celularidad intersticial.
CASO No. II :	Edema, membranas hialinas, aumento moderado de la celularidad intersticial, descamación epitelial intralveolar e hiperplasia de los neumocitos tipo II.
CASO No. III:	Fibrosis laxa intersticial e intralveolar con aumento notable del grosor del septum. Gran infiltrado intersticial y descamación intralveolar. Hiperplasia de neumocitos tipo II.

En el hígado los cambios fueron variables, desde necrosis centrolobulillar, colestasis intrahepática y necrosis del epitelio biliar en los dos primeros casos hasta cambio graso y colestasis intrahepática en el último. El riñón mostró en los casos Nos. I y II necrosis y regeneración del epitelio tubular colector.

Los demás órganos no presentaron cambios importantes.

**DISCUSION:**

La intoxicación suicida o accidental con Paraquat no es frecuente, siendo ampliamente sobrepasada en número por las debidas a carbamatos y organofosforados (3). Sin embargo brinda una oportunidad única de estudiar un fenómeno interesante como la toxicidad por radicales libres en el pulmón y otros órganos (4, 5, 6).

Los hallazgos descritos corroboran los de otros informes, que desde el primero publicado en 1966 (1), enfatizan que el Paraquat es un irritante químico de las mucosas orofaríngea y del tracto gastrointestinal superior, siendo la sintomatología de estas zonas la primera en aparecer seguida rápidamente por insuficiencia hepática, renal y respiratoria, siendo esta última la que dominara el cuadro clínico y eventualmente llevara a la muerte.

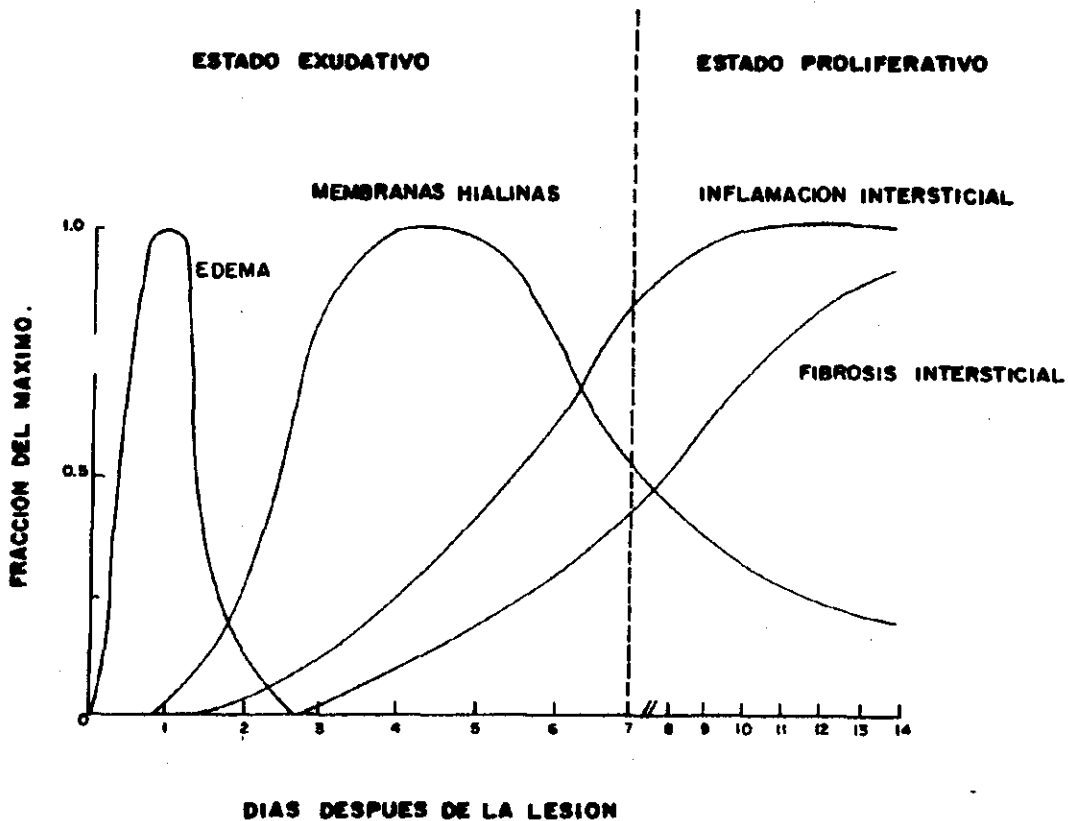
Curiosamente, el compromiso respiratorio, documentado histológicamente en las figu-

ras 1, 2, 4 y 8, no es homogéneo en cuanto al tiempo transcurrido desde la Ingesta del tóxico hasta la muerte, el cual fue de diez días para todos los casos. Como se observa, el daño alveolar difuso va desde el estado exudativo temprano en el primer paciente hasta el proliferativo tardío en el tercero, ocupando el segundo un lugar intermedio. Si se observa en la Figura 9, que representa esquemáticamente la evolución en el tiempo de los cambios histológicos, es aparente que aunque exista superposición, la histología a los diez días es más representativa del estado proliferativo, con desaparición del edema intralveolar y escasas membranas hialinas. No es fácil explicar estas variaciones ya que es desconocida la cantidad de tóxico inge-

rida y la modalidad de terapia utilizada por corregir la hipoxemia.

La dosis tóxica en adultos se estima que es del orden de 10-15 ml. de la solución comercial concentrada de Gramoxone (20 grs./l), ó 30-50 mg/Kg. Clínicamente se han distinguido tres grados de intoxicación dependiendo de la dosis. Desde el envenenamiento ligero que no deja secuelas (20 mg/Kg); pasando por el moderado que presenta la sintomatología descrita en este artículo con muerte a las dos o tres semanas por insuficiencia respiratoria (20-40 mg/Kg), hasta el envenenamiento fulminante caracterizado por falla multisistémica y muerte en término de horas a pocos días cuando se ingieren cantidades

**Figura 9 : REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL ASPECTO HISTOLOGICO DEL DAÑO ALVEOLAR DIFUSO EN RELACION CON EL TIEMPO TRANSCURRIDO**



sustanciales (más de 40 mg/Kg) (7). Es aparente entonces que aunque la dosis se correlaciona estrechamente con la severidad y pronóstico, acorta significativamente el tiempo de supervivencia, de modo que a dosis muy diferentes este tiempo debería ser muy disímil. Otro aspecto es la modalidad de tratamiento empleado. La intoxicación con Paraquat enfrenta al clínico con un dilema en el que un paciente con severa insuficiencia respiratoria, que requiere oxígeno para sobrevivir, es a su vez empeorado por ese mismo oxígeno, al proporcionar el sustrato para generar más y más radicales libres.

Las propiedades, tanto herbicidas como toxicológicas, parecen depender de la capacidad del catión original de Paraquat de admitir la adición de un sólo electrón mediante una reacción de reducción-oxidación catalizada metabólicamente, que da lugar a una depleción del **NADPH** y a la formación de un radical libre que reacciona con el oxígeno molecular produciendo finalmente un anión de superóxido. Los mecanismos mediante los cuales este anión lesiona los tejidos, son complejos, siendo el principal la peroxidación lipídica de las membranas celulares (1,2).

El anterior mecanismo ha sido ampliamente debatido y en verdad algunas autoridades no lo aceptan como explicación del daño tisular. Sin embargo muchas pruebas indirectas lo sustentan, tales como la medición en el plasma de subproductos de la peroxidación lipídica en pacientes intoxicados, los cuales se elevan consistentemente en los episodios subagudos y crónicos pero no tan claramente en los agudos (8, 9).

Que el Paraquat produzca un cuadro histológico indistinguible en cualquier momento de su evolución del daño alveolar difuso característico del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, es un hecho. Cómo son los eventos bioquímicos íntimos es incierto todavía y si lesiona primero el epitelio alveolar o el endotelio vascular o ambos, es desconocido.

Con relación al daño hepático, se pudo observar que todos los casos presentaron ictericia precoz de gran intensidad, siendo los hallazgos histológicos más importantes la retención de pigmento biliar centrolobulillar en la forma de colestasis intrahepáticas (Fig. 5); necrosis centrolobulillar similar a la necrosis isquémica del hígado de choque (fig. 3); y necrosis del epitelio de los conductos biliares portales e interlobares (Fig. 6).

Aunque la toxicidad hepática era conocida por los clínicos desde las primeras intoxicaciones, sólo hasta 1981 se describieron de una manera detallada los cambios histológicos, informándose por primera vez la necrosis del epitelio de los conductos biliares (5).

No está claro el por qué de las lesiones hepáticas ya que no se elimina por las vías biliares y por su bajo peso molecular no es afectado por la circulación enterohepática.

La mayor parte del Paraquat ingerido se elimina sin modificación por las heces y el absorbido se distribuye rápidamente por el torrente circulatorio a casi todos los órganos, sin almacenarse largo tiempo.

El pulmón lo acumula selectivamente a partir del plasma por un proceso que depende de energía; al no ser volátil no sufre eliminación alguna por esta vía. A nivel renal es filtrado pasivamente por el glomérulo, pero por su naturaleza catiónica sufre reabsorción por el túbulo contorneado proximal; sin embargo la principal vía de excreción es esta. A su vez el Paraquat lesiona el epitelio tubular, conduciendo a una necrosis tubular aguda (Fig. 7).

Finalmente, es pertinente anotar que los intentos terapéuticos para impedir la absorción del tóxico a partir del tracto gastrointestinal o removerlo del plasma se han visto frustrados por dos hechos importantes. El primero concerniente a la toxicocinética del Paraquat, que se absorbe y es concentrado por el pulmón en menos de 18 horas (9). La segunda es la naturaleza habitualmente suicida, rara vez accidental, del envenena-



miento que conduce a retardos sustanciales para iniciar la terapéutica.

### AGRADECIMIENTOS

Agradezco muy especialmente a la señorita **Martha Cecilia Fergusson V.** por su paciencia y colaboración en la elaboración del manuscrito.

### REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Comité de Expertos en Herbicidas. Serie de notas e informes técnicos. No. 11. Bogotá D.E. 1986; 18-24.
2. Programas de las Naciones Unidas para el medio ambiente. RIPQPT. 1985 3: 31-32.
3. Onyón, L. J. Volans, G.N. The epidemiology and prevention of Paraquat poisoning. Human toxicology 1987; 6: 19-29.
4. Katzenstein, A. L. Askin F.B. Surgical pathology of non- neoplastic lung disease (major problems in pathology; V.B.), Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1982: 9-34.
5. Mullick, F. G. Ishak, K. G. Mahabait, R. Stronyer, F. W. Hepatic injury associated with Paraquat toxicity in humans. Liver 1981: 1: 209-221.
6. Rubin, E. Farber, K.L. Pathology. Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1988: 21-22, 577-580.
7. Vale, J.A. Meredith, T.J. Buckley, B.M. Paraquat Poisoning: Clinical Features and Immediate General Management. Human Toxicology 1987: 6: 41-7.
8. Yasaka, T. Okudaira, K. Fujito, H. Matsumoto, J. Ohya, I. et al. Further studies of lipid peroxidation in human Paraquat Poisoning. Arch Inter Med. 1986: 146: 681-3.
9. Davies, D.S. Paraquat Poisoning: The rationale for current treatment regimes. Human toxicology 1987: 6: 37-40.