

# Falla renal aguda por envenenamiento con paraquat

(Acute renal failure in paraquat poisoning)

Eliéxer Urdaneta-Carruyo,\* Adriana Vanessa Urdaneta Contreras,\*\* Jesús Alberto Valero Rivas,\*\*  
Luisa Virginia Angulo Bravo,\* Ysmelda Parra-Sosa,\*\*\* Yaneira Vargas-Cobos\*\*

## RESUMEN

El paraquat (PQ) es un herbicida hidrosoluble usado en zonas agrícolas del mundo por su eficacia, bajo costo y por no ser acumulado en el ambiente. Sin embargo, la intoxicación aguda es un problema de salud pública en Asia y en el Caribe, por lo que la mortalidad que ocasiona es alta. El diagnóstico de intoxicación por PQ se basa en el antecedente de haberlo ingerido, sus manifestaciones clínicas y la confirmación de este tóxico en el laboratorio, particularmente, mediante la determinación de ditionito en la orina. Aún no existe un antídoto eficaz para esta intoxicación, por lo que se recomienda evitar la absorción de este tóxico, provocando el vómito en el paciente y haciendo un lavado gástrico con «tierra de Fuller». No menos importante es facilitar la extracción del plasma, su eliminación en la orina y la neutralización de los efectos adversos en aquellos órganos «diana», fundamentalmente los pulmones y el riñón. El objeto de esta comunicación es dar a conocer el caso clínico de una adolescente que, con propósitos suicidas, ingirió PQ y después desarrolló falla renal aguda, que fue reversible mediante hemodiálisis, con una evolución satisfactoria. Se revisan los mecanismos fisiopatológicos en estos pacientes y el manejo de las complicaciones.

**Palabras clave:** Paraquat, herbicida, tierra de Fuller, ditionito, falla renal aguda, fibrosis pulmonar, hemodiálisis.

## SUMMARY

*Paraquat is a herbicide water soluble, commonly used in many agricultural areas of the world for its effectiveness, low cost and absence of accumulation in the environment. However acute poisoning is a public health problem in Asia and the Caribbean by causing high mortality. The diagnosis is based on a history of ingestion, the clinical picture and confirmation of the poison by the laboratory, particularly the determination of dithionite in urine. There are no effective antidote to treat poisoning, so it is important to prevent its absorption through vomiting and gastric lavage with Fuller's earth, easy removal of plasma and its elimination in urine and neutralize their effects on target organs mainly lung and kidney. The purpose of this paper is to present a case of a teenager to commit suicide PQ ingested and subsequently developed acute renal failure, hemodialysis and reversible with successful development, as well as review the pathophysiological mechanisms involved and the management of complications.*

**Key words:** Paraquat, herbicide, Fuller's earth, dithionite, acute renal failure, pulmonary fibrosis, hemodialysis.

El paraquat (PQ) es un potente herbicida de contacto, ampliamente usado en el mundo en las faenas agrícolas, se caracteriza por destruir las partes verdes de las plantas en presencia de luz solar y es altamente efectivo pero no selectivo y muy tóxico para el hombre y los animales.<sup>1</sup> Por otro lado, el PQ entre la familia de los *biperidilos* es el compuesto químico más importante y se le conoce como dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo y su fórmula química es:  $C_{12}H_{14}Cl_2N_2$ .

En cuanto a su actividad herbicida se caracteriza por la reducción química del NADP a NADPH durante la fotosíntesis generando radicales libres, tanto oxi como

\* Laboratorio de Investigaciones Pediátricas. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

\*\* Laboratorio de Pruebas Funcionales Renales. HULA.

\*\*\* Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario de Los Andes (HULA).

hidroxil, que a su vez dan lugar a radicales superóxidos ( $O_2^-$ ), que constituyen la base de su acción tóxica.<sup>2</sup> Cabe mencionar que estos iones son ordinariamente inactivados por la superóxido dismutasa, que en presencia de PQ, la producción de iones  $O_2^-$  supera la capacidad de eliminación de la enzima, y se acumulan de manera libre. El  $O_2^-$  produce a nivel celular peroxidación de los lípidos de las membranas y oxidación de las enzimas, con el consiguiente daño tóxico.<sup>3</sup> Por otra parte, los síntomas y signos sugestivos de una intoxicación aguda (IA) por PQ incluyen: úlceras orofaríngeas, vómitos y sangrado gastrointestinal, distrés respiratorio y falla renal aguda (FRA).<sup>4</sup>

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el caso clínico de una adolescente que ingirió PQ con fines suicidas, por lo que desarrolló FRA reversible, con una evolución satisfactoria. Además se revisan los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la patogenia y el manejo médico de las complicaciones ante esta intoxicación.

## CASO CLÍNICO

Joven de 16 años, dedicada a las labores del campo, quien con intención suicida ingirió PQ (Gramoxone®) en cantidad no precisada. Inmediatamente después tuvo de manera espontánea tres vómitos de escasa cantidad y luego otros tres vómitos más inducidos. En la unidad médica local a la que recurrió, tan pronto como llegó, se le hizo lavado gástrico y se le administró carbón activado, para luego enviarla con urgencia a un centro hospitalario. En ese lugar se le encontró en buenas condiciones generales, lúcida y refiriendo discreta disfagia. A la exploración se le encontró con orofaringe congestiva, cardiopulmonar y abdomen normal, FC 90/min, FR 26/min y TA 110/70 mmHg; luego, la radiografía del tórax fue normal y los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: Hb 13.1 g/dL, Hto 39.3%, leucocitos 23,300/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 88% y linfocitos 12%), plaquetas: 380,000/mm<sup>3</sup>; creatinina 0.80 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 3.6 mEq/L y Cl 101 mEq/L, calcio 8.2 mg/dL y fósforo 4.2 mg/dL. La gasometría arterial informó: pH 7.40, PaCO<sub>2</sub> 37 mmHg, PO<sub>2</sub> 97 mmHg, HCO<sub>3</sub> 22 mEq/L, EB -1.0, FiO<sub>2</sub> 2.9; glicemia 95 mg/dL y pruebas funcionales hepáticas normales.

Inmediatamente se le indicó hidratación parenteral a 2,000 mL/m<sup>2</sup> sc/día con solución glucosada al 5%, administración de *tierra de Fuller* mediante sonda nasogástrica, lavado gástrico con carbón activado, sulfato de magnesio, N-acetilcisteína como antioxidante, diurético de asa y vitaminas C y E.

Al segundo día, las condiciones generales de la paciente se mantenían estables, lucía afebril, consciente y el laboratorio reportó: creatinina 2.80 mg/dL, BUN 38

mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.4 mEq/L y Cl 99 mEq/L. Gasometría: pH 7.34, PaCO<sub>2</sub> 33 mmHg, PO<sub>2</sub> 83 mmHg, HCO<sub>3</sub> 20 mEq/L, EB -3.0. En vista de la duda sobre la cantidad de PQ ingerido por la paciente, se decidió agregar al tratamiento pulsos IV de ciclofosfamida, a razón de 15 mg/kg/día por dos días, metilprednisolona 1 g/día por tres días y posteriormente, dexametasona 5 mg c/6 horas por cinco días.

Al tercer día, se mantenía en condiciones generales semejantes pero la creatinina sérica aumentó a 6.14 mg/dL y el *clearance* de creatinina disminuyó a 14.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, por lo que se le indicó hemodiálisis diaria. Al quinto día, las condiciones generales de la paciente eran estables y estaba ligeramente edematizada. El laboratorio no mostró que hubiese desequilibrio hidroelectrolítico ni ácido-básico, pero aumentó la creatinina sérica a 7.20 mg/dL y disminuyó la diuresis. En los días subsecuentes, la creatinina sérica comenzó a descender hasta que en el noveno día su concentración fue de 0.97 mg/dL, por lo que se suspendió la hemodiálisis. La paciente evolucionó satisfactoriamente con recuperación de la diuresis y egresó al día trece de su ingreso.

## DISCUSIÓN

El PQ es un producto químico que se emplea como herbicida en las zonas agrícolas en el mundo, se trata de un compuesto hidrosoluble no selectivo por su elevada eficacia, y de bajo costo por el hecho de no acumularse en el medio ambiente; sin embargo, también es uno de los productos químicos más tóxicos.<sup>2</sup> La intoxicación aguda por PQ ocurre después de que una persona ingiere este compuesto químico, de manera accidental o voluntaria (con fines suicidas) y es un problema de salud pública, principalmente en el continente asiático y en la región del Caribe por la mortalidad que ocasiona;<sup>2-5</sup> hasta ahora carece de un antídoto eficaz.<sup>5</sup>

El diagnóstico generalmente se basa en el antecedente de la ingestión de PQ, en las manifestaciones clínicas y en la confirmación de la intoxicación mediante pruebas de laboratorio. El PQ tiene una acción cáustica en la vía digestiva y en función de la concentración que tenga puede lesionar la piel y las mucosas de la vía digestiva.<sup>6</sup> Una vez en el organismo, el PQ se distribuye por vía sanguínea y se fija en diversos tejidos y órganos como el pulmón, el riñón y el hígado, dando lugar, en muchos casos, a un cuadro clínico grave, de falla multiorgánica, lo que conlleva una elevada mortalidad.<sup>7</sup> El pulmón es el principal órgano diana que se ve afectado debido probablemente a que se expone a elevadas concentraciones de oxígeno.<sup>7</sup> Es así como el PQ actúa sobre las células alveolares tipo I y II, en las que da lugar a edema alveolar e intersticial con in-

flamación aguda, por lo que en casos severos evoluciona a fibrosis pulmonar (FP).<sup>8</sup>

Por otro lado, el hecho de ser nocivo para el riñón da lugar a que se manifieste frecuentemente FRA por necrosis tubular aguda nefrotóxica (NTA) debido a que la célula tubular proximal lo deposita en este sitio, ejerciendo su efecto tóxico.<sup>9-12</sup>

No obstante, la OMS ha clasificado al PQ como un herbicida «moderadamente peligroso, clase II» y la dosis letal mínima para el humano es de 10 a 15 mL. En cuanto a la IA, puede clasificarse en tres categorías (o estadios) de acuerdo con la concentración química ingerida y respecto a ella, se dan las manifestaciones clínicas: **Leve (estadio I)**: cuando la ingestión del PQ (generalmente Gramoxone al 20% como preparado comercial) se estima que es de 10 mL o menos, o la ingestión de < 20 mg/kg de peso; en tal caso, el paciente puede estar asintomático o tener síntomas leves, limitados al tubo digestivo superior como ulceraciones de la mucosa oral y diarrea. En este estadio, generalmente el paciente logra recuperarse sin secuelas importantes. **Moderada a grave (estadio II)**: cuando la ingestión del PQ es de 10 a 20 mL o bien, es > 20 y < 40 mg/kg de peso. En este caso, el enfermo tiene lesiones cáusticas en el aparato digestivo: ulceraciones esofágicas o gástricas, además de daño hepático y/o renal (caracterizado por NTA que origina FRA) y FP, usualmente la muerte de estos pacientes ocurre entre el quinto día o pocas semanas después.

En caso de una **gravedad Severa (estadio III)**: con ingesta > 20 mL o > 40 mg/kg de peso, el paciente tiene en corto lapso (1-3 días), una falla multiorgánica o shock, conduciéndolo a la muerte.<sup>13-15</sup>

La intoxicación moderada (estadio II) que ocurre con mayor frecuencia pasa por tres fases, involucrando en cada una de ellas a distintos órganos: la fase I corresponde a la fase gastrointestinal cuyo principal efecto es por acción cáustica: desde la boca hasta el estómago; en este estadio el paciente suele tener náuseas, vómito, disfonía, dolor retroesternal, epigastralgia, y en el peor de los casos, ocurre perforación esofágica y/o gástrica. En la fase II hepatorenal se presenta generalmente del segundo al quinto día de la ingestión y se puede observar en los pacientes un aumento en la concentración de las enzimas hepáticas y de la creatinina sérica: indicativos de necrosis hepática (centrolobulillar) y con disfunción tubular renal grave (NTA), debido al efecto tóxico directo que conlleva a FRA. En este caso, la paciente tuvo una retención azoada importante al segundo día de la intoxicación, lo que la llevó a la FRA que revirtió siete días después con la terapia de hemodiálisis diaria. En la fase III, pulmonar, este órgano diana se ve afectado por la toxicidad del PQ. En estos casos la lesión en el

órgano se caracteriza por dos etapas: en la primera, hay pérdida de células alveolares tipo I y II, además de pérdida de surfactante e infiltrado de células inflamatorias y hemorragia. En la segunda, ocurre proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno en el intersticio y en el espacio alveolar. La falla pulmonar generalmente aparece a la semana siguiente de la ingestión del PQ, manifestándose con disnea, hipoxemia, formación de atelectasias y fibrosis pulmonar generalizada, que suele ser la causa de muerte.<sup>16,17</sup>

Ahora bien, los niveles de PQ en la sangre u orina son un índice que permite confirmar el diagnóstico y predecir la evolución. Por espectrofotometría se puede realizar una prueba cuantitativa que sólo requiere 10 mL de orina. Un valor de PQ en orina de 24 horas < 1.0 µg/mL sugiere buen pronóstico; mientras que un valor > 1.0 µg/mL indica mayor riesgo de mortalidad.<sup>18,19</sup> En nuestro caso, no se pudo determinar los valores de PQ en orina. Por otro lado, si la función renal se mantiene en los límites normales 90% o más del PQ absorbido, se excretará sin cambios 12-24 horas después de la ingestión.<sup>20</sup>

El test del ditionito en la orina es útil para orientar la severidad de la intoxicación.<sup>21</sup> Se basa en una reducción del PQ con el ditionito de Na<sup>+</sup> sobre una reacción alcalina, que da como resultado radical ionizado azul. El color azul marino o azul oscuro indica ingestión significativa de PQ y por consiguiente, un pronóstico desfavorable.<sup>21</sup> Desafortunadamente no es una técnica de uso común en los hospitales.

En cuanto a la terapéutica, aún no se ha encontrado un antídoto eficaz para tratar la IA con PQ. Por ello, es de especial importancia la rapidez en la instauración de medidas destinadas a evitar la absorción del tóxico, facilitar su extracción del plasma y su eliminación por la orina y neutralizar sus efectos a nivel de los diferentes órganos involucrados. Para evitar la absorción digestiva del PQ se utilizan catárticos asociados a absorbentes (alquilsulfatos y alquilsulfonatos),<sup>22</sup> así como resinas de intercambio iónico,<sup>23</sup> con gran capacidad para fijar el PQ y con ello, reducir su absorción a nivel intestinal. Pero si esto último ya ha sucedido, la utilización de técnicas de depuración extrarrenal como la hemodiálisis<sup>24</sup> o la hemoperfusión<sup>25,26</sup> han demostrado su utilidad en la disminución de los niveles de PQ en la sangre, incluso en algunos casos de intoxicación masiva.<sup>26</sup> Por último, para disminuir la reacción inflamatoria a nivel tisular y al tratar el distrés respiratorio se debe utilizar en las primeras horas posterior a la ingesta de PQ corticosteroides asociados a inmunosupresores<sup>27-29</sup> a fin de disminuir la alveolitis y con ello, la fibrosis que se presenta posteriormente.<sup>30</sup>

Hasta ahora, se han utilizado diversas sustancias y compuestos, muchos de ellos de manera experimental, como:

N-acetilcisteína,<sup>31,32</sup> deferoxomina,<sup>33,34</sup> enzimas como la superóxido-dismutasa<sup>35</sup> y la catalasa;<sup>5</sup> vitamina C,<sup>36-38</sup> vitamina E,<sup>37,39</sup> glutatión,<sup>40</sup> ácido oleico<sup>41</sup> y DDS-dapsona,<sup>42</sup> con resultados diversos. Otras opciones terapéuticas aún en fase experimental incluyen el uso de la melatonina<sup>43,44</sup> y el tiosulfato de sodio,<sup>45</sup> agentes antioxidantes que reducen la capacidad oxidativa del PQ y, por ende, la cantidad de glutatión oxidado; sin embargo, los resultados toxicológicos y farmacológicos obtenidos hasta ahora, aún no son suficientes para considerar su uso clínico.

Actualmente, en el tratamiento médico está indicado administrarle al paciente abundantes líquidos por vía IV, para mantener de manera adecuada la función renal.<sup>46</sup> Además se le debe inducir el vómito, realizar lavado gástrico con *tierra de Fuller* en solución acuosa al 30% o con carbón activado, y administrarle sulfato de magnesio como catártico durante tres días.<sup>16,46</sup> También se le debe forzar la diuresis con diuréticos de asa y realizar hemodiálisis cuando la concentración en la sangre del PQ sea > 20 mg/L.<sup>24</sup> La hemoperfusión con filtros de carbón es el tratamiento de elección, ya que disminuye significativamente la concentración sérica de PQ.<sup>25,26</sup> Por otra parte, se debe evitar la administración de oxígeno si no es necesario y utilizarlo sólo si la PaO<sub>2</sub> < 40 mmHg, ya que altas concentraciones del mismo agravan la lesión pulmonar.<sup>16</sup> Por último, se le debe administrar diariamente N-acetilcisteína 3 g por 21 días<sup>32</sup> y altas dosis de vitamina C<sup>36-38</sup> y de vitamina E<sup>37,39</sup> durante 10 días. Como tratamiento inmunosupresor se utiliza metilprednisolona 1 g/día IV por tres días,<sup>27,28</sup> ciclofosfamida a 15 mg/kg/día IV por dos días,<sup>27,28</sup> seguida de dexametasona 5 mg IV c/6 horas por cinco días.<sup>29</sup>

En cuanto al pronóstico, influyen múltiples factores: consumo de alimentos antes de la ingesta de PQ, la inducción de vómitos posteriormente y el tratamiento precoz para evacuar el aparato digestivo. Valores plasmáticos de PQ > 0.1 mg/mL a las 24 horas de haber ocurrido el evento indican mal pronóstico.<sup>19</sup> Por otro lado, el tiempo transcurrido desde la ingesta del PQ hasta el inicio del tratamiento debe ser el más corto posible, de ello dependerá el éxito del mismo y por ende el pronóstico.<sup>16</sup> Sin embargo, en muchas ocasiones, este último es incierto o limitado, porque el médico desconoce la cantidad de PQ ingerida por el paciente y el tiempo transcurrido desde la ingestión hasta la aplicación del tratamiento, agregándose además, el hecho de que en muchos hospitales no se realizan determinaciones rutinarias de este tóxico en la sangre y orina.<sup>16</sup>

En nuestra paciente la evolución fue satisfactoria ya que afortunadamente la ingesta de PQ fue escasa, su traslado al hospital se realizó en poco tiempo, el tratamiento se le colocó de manera acertada y precoz y la FRA que presentó fue revertida con hemodiálisis.

## Referencias

- Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, Ming DY, Turner KM, Vanderford JL, Sporn TA, Schulman SR. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis. *Pediatrics* 2010; 125(6): e1505-9. Epub 2010 May 17.
- World Health Organization. *WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002*. WHO/PCS 01.4. Geneve: WHO; 2002.
- Layne BF, Yélamos RF, Fierro RJ, Zambrana GJL, Galindo PJ, Ortiz PB, Lozano PC, Díaz GF. Estudio prospectivo de intoxicaciones por paraquat. *Medicina de Familia (And)* 2000; 1: 55-8.
- Kang MS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci* 2009; 24(Suppl 1): S156-60.
- Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM* 2000; 93: 715-31.
- Yen TH, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW, Weng CH, Chen YH. Spectrum of corrosive esophageal injury after intentional paraquat ingestion. *Am J Emerg Med* 2010; 28(6): 728-33.
- Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Experience with paraquat poisoning in a respiratory intensive care unit in North India. *Singapore Med J* 2006; 47(12): 1033-7.
- Lo Sasso AA, Osterhoudt K, Meier FA, Costarino AT Jr, Cullen EJ Jr. A 16-year-old boy with rapidly progressing pulmonary fibrosis. *J Pediatr* 2002; 140(2): 270-5.
- Oreopoulos DG, Soyannwo MA, Sinniah R, Fenton SS, Bruce JH. Acute renal failure in case of paraquat poisoning. *Br Med J* 1968; 1: 749-50.
- Chan BS, Lazzaro VA, Seale JR, Duggin GG. Transport of paraquat by a renal epithelial cell line, MDCK. *Ren Fail* 1997; 19: 745-51.
- Chan BS, Lazzaro VA, Seale JR, Duggin GG. Characterization and uptake of paraquat by rat renal proximal tubular cells in primary culture. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 949-56.
- Wright SH, Wunz TM. Paraquat S/H exchange in isolated renal brush-border membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1240(1): 18-24.
- Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health* 2002; 18: 201-6.
- Lee SK, Ameno K, In SW, Yang JY, Kim KU, Koo KS et al. Levels of paraquat in fatal intoxications. *Int J Legal Med* 1999; 112: 198-200.
- Houze P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Scherrmann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 5-12.
- Hernández J, Contreras Zúñiga E, Zuluaga Martínez SX. Intoxicación por Paraquat: descripción de un caso clínico. *Acta Toxicol Argent* 2008; 16(1): 5-8.
- Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Critical Reviews in Toxicology* 2008; 38: 13-71.
- Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol* 1987; 6(1): 91-3.
- Senarthna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, Buckley NA. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM* 2009; 102(4): 251-9.
- Ekins BR, Geller RJ. *Paraquat and diquat*. In: Ford M, Delaney KA, Ling L, Erickson T, eds. *Clinical Toxicology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 841-7.
- Koo JR, Yoon JW, Han SJ, Choi MJ, Park II, Lee YK, Kim SG, Oh JE, Seo JW, Kim HJ, Noh JW. Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning. *Am J Med Sci* 2009; 338(5): 373-7.

22. Tsuchiya T, Yoshida T, Imaeda A, Kiho T, Ukai S. Detoxification of paraquat poisoning: effects of alkylsulfates and alkylsulfonates on paraquat poisoning in mice and rats. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 523-8.
23. Yamashita M, Naito H, Tadagi S. The effectiveness of a cation resin (kayexolate) as an adsorbent of paraquat: experimental and clinical studies. *Human Toxicol* 1987; 6: 89-90.
24. Proudfoot AT, Prescott LF, Jarvie DR. Haemodialysis for paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1987; 6(1): 69-74.
25. Hong SY, Yang JO, Lee EY, Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration *in vitro* and *in vivo*. *Toxicol Ind Health* 2003; 19: 17-23.
26. López AM, Rivero C, Galban C, Marino A, Pineiro N, Ferrer E. Intoxicaciones por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna* 2002; 19: 310-2.
27. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iranian Med* 2008; 11(4): 387-91.
28. Martín-Rubí JC, Marruecos-Sant L, Palomar-Martínez M, Martínez-Escobar S. Tratamiento inmunosupresor en las intoxicaciones por paraquat. *Med Intensiva* 2007; 31(6): 331-4.
29. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 368-73.
30. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16(6): CD008084.
31. Mitsopoulos P, Suntres ZE. Protective effects of liposomal N-acetylcysteine against paraquat-induced cytotoxicity and gene expression. *J Toxicol* 2011; Article ID 808967: 1-14.
32. Yeh ST, Guo HR, Su YS. Protective effects of N-acetylcysteine treatment postacute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells. *Toxicology* 2006; 223: 181-90.
33. Hoffer E, Zonis Z, Tabak A, Taitelman U. The administration of desferrioxamine to paraquat-intoxicated rats. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(4): 300-3.
34. van Asbeck BS, Hillen FC, Boonen HC, de Jong Y, Dormans JA, van der Wal NA, Marx JJ, Sangster B. Continuous intravenous infusion of deferoxamine reduces mortality by paraquat in vitamin E- deficient rats. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 769-73.
35. Hong JR, Seok SJ, Jeong DS, Lee SG, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Association of the superoxide dismutase (VI6A) and catalase (C262T) genetic polymorphisms with the clinical outcome of patients with acute paraquat intoxication. *Korean J Intern Med* 2010; 25(4): 422-8.
36. Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Yaraghi A, Montazeri K, Golabi M, Sharifian A, Badri S. Effect of antioxidants on the outcome of therapy in paraquat-intoxicated patients. *Trop J Pharm Res* 2011; 10(1): 27-31.
37. Ikeda K, Kumagai Y, Nagano Y, Matsuzawa N, Kojo S. Change in the concentration of vitamins C and E in rat tissues by paraquat administration. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67: 1130-1.
38. Hong SY, Hwang KY, Lee EY, Eun SW, Cho SR, Han CS, Park YH, Chang SK. Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication. *Toxicol Lett* 2002; 126: 51-9.
39. Watanabe N, Shiki Y, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Cytotoxic effects of paraquat and inhibition of them by vitamin E. *Biochim Biophys Acta* 1986; 883: 420-5.
40. Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Effect of glutathione administration on serum levels of reactive oxygen metabolites in patients with paraquat intoxication: a pilot study. *Korean J Intern Med* 2010; 25(3): 282-7.
41. Fritz KL, Nelson TL, Ruiz-Velasco V, Mercurio SD. Acute intramuscular injection of oils or the oleic acid component protects mice against paraquat lethality. *J Nutr* 1994; 124(3): 425-9.
42. Cho SC, Rhim JH, Choi HR, Son YH, Lee SJ, Song KY, Park SC. Protective effect of 4,4'-diaminodiphenylsulfone against paraquat-induced mouse lung injury. *Exp Mol Med* 2011; 43(9): 525-37.
43. Gogeldi E, Uysal B, Korkmaz A, Ogur R, Reiter RJ, Kurt B, Oter S, Topal T, Hasde M. Establishing the use of melatonin as an adjuvant therapeutic against paraquat-induced lung toxicity in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 1133-41.
44. Melchiorri D, Reiter RJ, Attia AM, Hara M, Burgos A, Nistico G. Potent protective effect of melatonin on *in vivo* paraquat-induced oxidative damage in rats. *Life Sci* 1995; 56: 83-9.
45. Ramírez-Zambrano E, Zambrano E, Rojas G, Zambrano M, Teñeud L. Efecto protector de la melatonina y el tiosulfato de sodio sobre la histopatología y la ultraestructura del riñón en ratas con intoxicación aguda por paraquat. *Invest Clin* 2007; 48: 81-9.
46. Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1226-32.

Correspondencia:

Dr. Eliéxer Urdaneta-Carruyo  
Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario de Los Andes.  
Avenida 16 de Septiembre,  
Mérida 5101-Venezuela.  
Teléfonos/fax: 58-274-240.32.32/240.32.25.  
E-mail: elixeru@gmail.com