

## INTOXICACION AGUDA POR PARAQUAT

### Informe de cuatro casos y revisión de la literatura

Dres.: E. Luna Yepes, R. Muriel, N. Narváez, M. Sánchez  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Andrade Marín,  
Instituto de Seguridad Social, Quito.

El paraquat (cloruro de 1,1 "dimetil 4.4" dipiridilio), Gramoxone, nombre comercial, es el herbicida más importante de los bupiridilos recientemente utilizado en el agro ecuatoriano. Es un compuesto orgánico muy tóxico.

Los efectos herbicidas del paraquat se descubrieron a fines de los años 1950 y en el Reino Unido se lo comercializó en 1962; su uso se ha generalizado desde entonces en todo el mundo, (1, 2).

Como herbicida de contacto destruye rápidamente las plantas en presencia de luz y oxígeno. Se cree que alcanza los cloroplastos y es reducido por la clorofila, siendo reoxidado por el oxígeno, lo que daría lugar a la formación de peróxido de hidrógeno y radicales superóxidos que alterarían las membranas lipídicas celulares, con la consiguiente perturbación de la fotosíntesis, produciendo un envejecimiento prematuro de las hojas y destrucción de las plantas (1, 2, 4, 5).

En el ser humano, la intoxicación se produce generalmente tras su ingestión por vía oral en forma accidental o intencional (suicida), produciéndose un cuadro multisistémico que afecta a los pulmones, riñones, hígado, cerebro, suprarrenales y músculos (4, 6, 7, 8). La intoxicación humana por este producto se está haciendo cada vez más frecuente.

En 1966 Bullivant, C. M., informó de dos casos de intoxicación humana accidental por paraquat. En 1967, Almog, C. H., et al., publicaron la relación de un caso de muerte luego de inyección subcutánea.

En 1968, sólo en Irlanda, se presentaron numerosos casos (con 27 fallecidos, diez de ellos por suicidio). Malone, en 1971 informó de la presencia de otros 19 casos. Howard, J., en 1979 dio a conocer 68 casos.

Addo y Poon-King entre 1983-84 estudiaron 72 pacientes con intoxicación por paraquat (1, 9, 10, 11, 12).

Sin tratamiento adecuado la mortalidad, tras la ingestión de paraquat, es muy elevada y según las diferentes series oscila entre el 60 y el 100%, con dosis ingeridas, tan bajas como de 10 ml. de una solución al 20% (2, 4, 6, 9, 12, 13, 14).

El presente trabajo tiene por objeto analizar cuatro casos de intoxicación por paraquat observados en el Hospital Carlos Andrade Marín desde mayo de 1986 hasta mayo de 1987.

Es posible que tanto en la costa como en el oriente ecuatoriano se hayan presentado muchos más casos de intoxicación debida a este herbicida. No disponemos de información alguna al respecto, que haya sido publicada.

En la tabla I se resumen los datos de identificación general junto con los antecedentes y características de la intoxicación con paraquat observados en los cuatro pacientes estudiados.

En la tabla II, asimismo, se analiza la sintomatología y signología observada en cada uno de ellos. Nótese que hay signos y síntomas comunes en los 4 casos (100%); en cambio otros aparecieron en el 50% de los pacientes.

Los datos de laboratorio correspondientes a los 4 pacientes se resume en la tabla III. Algunos exámenes auxiliares no pudieron efectuarse en ciertos casos por razones de tiempo o imposibilidad física.

Finalmente en la tabla IV se menciona las conductas terapéuticas que se instituyeron en cada uno de los pa-

cientes. Obsérvese que no todos ellos pudieron ser aplicados a todos los pacientes en razón de su particular estado evolutivo y/o condición clínica.

### Descripción del caso clínico N° 2:

A. T., varón de 36 años de edad, conserje, casado, natural de Pelileo, residente en Santo Domingo de los Colorados, sin antecedentes familiares de interés. De entre los personales se destaca la presencia de alcoholismo.

El paciente previamente sano ingirió accidentalmente 30 ml de un herbicida comercial (Gramoxone). Momentos después presentó dolor tipo quemazón en orofaringe, dolor punzante en epigastrio, náusea, vómito, de inicio alimentario para posteriormente cambiar a bilioso y acompañado de contenido hemático, por lo que acudió al hospital de Santo Domingo de los Colorados y, por detectarse lesión renal y hepática, fue transferido al Hospital Carlos Andrade Marín.

Ingresó a nuestro hospital refiriendo una historia de 4 días de evolución posteriormente a la ingesta del tóxico. El paciente estuvo consciente, con odinofagia, disfagia, tos irritativa, dolor abdominal y emisión de deposiciones diarreicas que se autolimitaron en 24 horas. Al ingreso presentó TA de 150/90 mmhg; 84 pulsaciones por minuto y una temperatura total de 37.4°C.

La exploración física evidenció ictericia en escleras, varias lesiones ulcerosas en la cavidad orofaríngea. El abdomen se mostró doloroso a la palpa-

ción en epigastrio, siendo el resto de la exploración normal.

Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales.

La analítica mostró un hematócrito del 47% y leucocitosis de  $14 \times 10^9/l$  con neutrofilia, BUN 121 mg/dl, creatinina 5,9 mg/dl; sedimento de orina con cilindros granulosos y hematuria.

Alteración de la función hepática: GOT/GPT: 300/320 u/l; fosfatasa alcalina 616 u/l y bilirrubinas total/directa: 3.45/1.42 mg/dl.

A partir de su ingreso el paciente recibió adecuado aporte hidrosalino con suplementos de potasio, ácido ascórbico, antibioticoterapia y corticoides.

**EVOLUCION.**— Al décimo día de la ingesta del tóxico apareció fiebre y disnea progresiva. La casometría mostraba: PH 7,41, PaO<sub>2</sub> 35,4 mmhg, PaCO<sub>2</sub> 32,6 mmHG, HCO<sub>3</sub> 19.1 mEq/l, exceso de base 3,6 mEq/l.

Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), recibiendo como parte de su tratamiento ventilación mecánica con aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP).

En las radiografías de tórax se evidenciaron hilos aumentados de tamaño con patrón acinar difuso, bilateral, más manifiesto en bases pulmonares.

La leucocitosis aumentó a 18.900/mm<sup>3</sup> con 4 cayados y 88 segmentados, la VSG de 52 mm la primera hora. Los valores de la bioquímica sanguínea variaron con una bilirrubina total/directa de 9.8/4.5 mg/dl y el de creatinina de 9.6 mg/dl.

Al décimo cuarto día el paciente presentó deterioro hemodinámico secundario a sangrado digestivo.

La función pulmonar se fue deteriorando progresivamente y al final se manifestó en correlación con los criterios clínicos, radiológicos, y gasométricos como un síndrome de distress respiratorio del adulto.

Al décimo octavo día de la ingesta del tóxico los valores de creatinina disminuyeron hasta 1.8 mg/dl y los de bilirrubina directa/total: 0.84/0.34 mg/dl; no obstante, la leucocitosis aumentó a  $21 \times 10^9$  con 92 segmentados.

El paciente falleció al décimo noveno día de la ingesta del tóxico con mayores manifestaciones de insuficiencia respiratoria.

## DISCUSION

En esta comunicación presentamos cuatro casos de intoxicación aguda por paraquat, accidental tres y un intento de suicidio. (Tabla I).

Tres de los pacientes fueron hombres y una fue mujer gestante.

Murieron dos de los tres varones. La mujer estuvo en la décima séptima semana de embarazo.

Uno de los varones sufrió la forma secuencial de intoxicación hasta llegar a fibrosis pulmonar.

La mujer sólo fue controlada hasta la tercera semana, desconociéndose su evolución ulterior.

El otro sobreviviente sólo fue controlado hasta la octava semana. Tampoco conocemos la evolución posterior a las ocho semanas.

**TABLA I: DATOS GENERALES DE CUATRO PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INTOXICACION POR PARAQUAT**

PACIENTES	1	2	3	4
Edad	41	36	34	24
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer
Procedencia	Tungurahua	Sto. Dmgo.	Puyo	Sto. Dmgo.
Ingestión	Oral	Oral	Oral	Oral
Forma	Accidental	Accidental	Suicida	Accidental
Tiempo entre ingestión y admisión hospitalaria	8 días	7 días	9 horas	24 horas
Cantidad ingerida	?	30 ml	100 ml	15 ml
Permanencia en el hospital	38 días	14 días	38 horas	14 días
Falleció	NO	SI	SI	NO

De los pacientes fallecidos, el caso N° 3 presentó un cuadro severo de afección multisistémica, insuficiencia renal, lesión hepática, trastorno del SNC e insuficiencia respiratoria, muriendo a las 38 horas de la ingesta de 100 ml de paraquat.

El segundo caso nos mostró la forma de alteración clínica secuencial al pasar de una fase inicial gastrointestinal, a las 72 horas, a otra fase hémato-renal y a partir de la tercera semana de la ingesta del tóxico, fue la afección pulmonar la que le condujo a un cuadro de distress respiratorio del adulto, irreversible, con fibrosis progresiva. Esta complicación es frecuente en este tipo de intoxicación, como lo demuestra la mayoría de las series (4, 8, 15, 20).

Por lo general, según distintos estudios la dosis letal en el hombre oscila entre 30 y 50 mg/kg de peso. Se ha comprobado que existe una amplia va-

riación individual; así, dosis tan pequeñas como 1 ml de una solución al 20% (200 mg), han sido reportadas como causa de fallecimiento, aunque se han objetivado supervivencias con dosis de hasta 167 mg/kg de peso. Una dosis letal estimada ha sido la de 10 ml (2 gramos como dosis total). (4, 16, 17).

Se ha correlacionado el pronóstico de la intoxicación por paraquat con los niveles plasmáticos y urinarios que alcanza este producto. Se ha observado que son mortales aquellos casos que sobrepasan un nivel plasmático de 0.1 mg/l a las 24 horas o que eliminan en la orina más de 1 mg/hora durante más de 8 horas después de la ingestión del tóxico. Posteriormente, Addo y Poon-King demostraron que sobrevivieron 6 de 18 pacientes con niveles de paraquat en el plasma de 2 a 6.5 mg/l (3, 12, 13, 14).

Desde el punto de vista clínico, la sintomatología de la intoxicación por paraquat depende de la dosis. El contacto con la piel de formulaciones concentradas produce irritación y quemadura local, en las uñas se observan manchas blancas; posteriormente las uñas se pierden.

En los ojos puede provocar la ulceración corneal y del epitelio conjuntival. Su contacto con la mucosa nasal provoca epistaxis y su inhalación da origen a tos irritativa, cefalea e inclusive toxicidad sistémica como lo reporta Eliahou (41).

La evolución clínica de la intoxicación puede seguir tres fases, como en el caso descrito por nosotros.

Una fase inicial gastrointestinal, con lesiones inflamatorias mucosas a lo largo del tubo digestivo, náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea.

En la segunda fase, predominantemente se deterioran los túbulos contorneados proximales con escasa afectación glomerular, llegando a una insuficiencia renal aguda (Necrosis Tubular Aguda) en 24 a 72 horas según la cantidad de tóxico ingerida. A su vez, puede ocurrir alteración de la función hepatocelular (necrosis centro lobulillar). Ambos tipos de lesiones pueden ser reversibles.

En un período de una a dos semanas los pacientes pueden presentar una tercera fase con lesiones pulmonares irreversibles, excepto los casos con ingesta de dosis altas en los que el paciente en pocas horas (hasta 48) presenta severa afectación multisistémica tanto renal, hepática, del SNC como

respiratoria y, en ocasiones, miocarditis tóxica. En el caso de ingesta de dosis más bajas, el fallecimiento puede ocurrir hasta a las 6 semanas (3, 8, 9, 15, 18, 19, 20, 21).

La muerte sobreviene generalmente por insuficiencia respiratoria progresiva, distress respiratorio del adulto secundario a la afección pulmonar, lo cual se considera como un factor de muy mal pronóstico, aunque se han descrito casos reversibles (21, 22, 23, 24).

Cabe señalar que se han realizado numerosos estudios experimentales y, sobre todo, se ha puesto énfasis en conocer el mecanismo de toxicidad del paraquat, todavía incierto.

Se conoce que el paraquat participa en las reacciones cíclicas de oxidación-reducción con los componentes titulares y el oxígeno. Los radicales de paraquat reducidos son fácilmente reoxidados a paraquat molecular por la acción del oxígeno, con una reducción concomitante del oxígeno molecular a iones superóxido. Los radicales superóxido son altamente reactivos e inestables y considerados como capaces de producir lesión hística directa, pero, estos radicales a su vez se eliminan rápidamente por medio de la enzima superóxido dismutasa, enzima que, probablemente por la disminución del contenido de zinc que el tóxico produce en el pulmón, se depleta o se convierte en una enzima menos eficaz.

Se ha sugerido que el paraquat reoxidado es capaz de aceptar otro electrón y poder así continuar las reacciones de transferencia de electrones de

forma catalítica. El paraquat puede operar como aceptor de electrones desde vías bioquímicas esenciales, lesionando las funciones celulares vitales. Aunque, hay evidencia experimental considerable de que el paraquat provoca peroxidación de las membranas lipídicas celulares, también se ha demostrado lo contrario (3, 6, 16, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

El paraquat puede estimular en los neutrófilos la producción post-agotística de peróxido de hidrógeno, iones superóxido y activación del shunt de hexosa monofosfato a través de la cascada del ácido araquidónico (12).

Addo y Poon King demostraron que pacientes intoxicados que presentaron la más pronunciada leucocitosis con neutrofilia tuvieron pésimo pronóstico, igual al de nuestro paciente, cuyo caso hemos expuesto.

Es importante no fundamentar el diagnóstico sólo en las características clínicas, porque a menudo resulta posible, que la ausencia de los síntomas iniciales no excluya un diagnóstico de intoxicación por paraquat.

Por supuesto, se debe tener un alto índice de presunción y capacidad de identificación para los casos en los que el antecedente epidemiológico no es claro, ya que el tratamiento debe iniciarse lo más rápido posible y en forma enérgica, sobre todo en aquellos en los que las dosis ingeridas son bajas, cuyo pronóstico mejora con el tratamiento oportuno y adecuado.

En vista de que el análisis cuantitativo del paraquat en el plasma puede servir como medida de la severidad

y el pronóstico de la intoxicación, resulta importante tener acceso a pruebas diagnósticas específicas tales como las técnicas colorimétricas, la espectrofotometría, la cromatografía y el radioinmunoensayo (14, 31, 32, 33).

También, se puede realizar el test de la ditiomita en la orina de un intoxicado; al añadir 2 ml de ditiomita sódica al 1% en 10 ml de orina e hidróxido sódico, la mezcla adquiere un color azul o verde y en presencia de altas concentraciones puede volverse negra. Esta técnica permite un diagnóstico rápido, seguro y puede ser semicuantitativa (3, 34).

Las manifestaciones clínicas presentes en el 100% de nuestros pacientes fueron: orofaringitis, disfagia, dolor epigástrico, vómito, inquietud y dolor retroesternal. Tabla II.

Por lo general, en las pruebas biológicas se observan leucocitosis con neutrofilia, elevación de los valores del BUN, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, y más comúnmente hipokalemia. Estos hallazgos han sido encontrados en nuestros pacientes. Tabla III.

En las radiografías de tórax aparecen infiltrados basales alveolares, confluentes y generalmente bilaterales, que se extienden progresivamente, así como atelectasias.

En los estudios funcionales se demuestra una hipoxemia progresiva con disminución de los volúmenes pulmonares, distensibilidad pulmonar y disminución de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono.

**TABLA II: FRECUENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS OBSERVADOS EN 4 PACIENTES INTOXICADOS CON PARAQUAT**

PACIENTES	1	2	3	4	Total 4 % 100
Orofaringitis	X*	X	X	X	
Disfagia	X	X	X	X	
Dolor epigástrico	X	X	X	X	100%
Vómito	X	X	X	X	
Inquietud	X	X	X	X	
Dolor retroesternal	X	X	X	X	
Sed	X	X	X	—**	
Taquicardia	X	X	X	—	
Taquipnea	X	X	X	—	75%
Oliguria	X	X	—	X	
Cianosis	X	X	X	—	
Fiebre	X	X	X	—	
Hematemesis	X	X	—	—	
Hemoptisis	X	X	—	—	50%
Pérdido del conocimiento	—	X	—	X	
Diarrea	—	X	—	—	
Hipotensión	X	—	—	—	
Enfisema subcutáneo	—	X	—	—	25%
Neumomediastino	—	X	—	—	
Cambios EKG	X	—	—	—	

\* (X) = presente.

\*\* (—) = ausente.

**TABLA III: DATOS DE EXAMENES DE LABORATORIO EN 4 PACIENTES INTOXICADOS CON PARAQUAT**

PACIENTES	1	2	3	4
Leucocitos	18.900	21.000	NR	8.200
Neutrófilos %	91	92	NR	70
Creatinina en suero	7.9	5.9	3.9	3.4
Potasio en suero	2.9	2.8	NR	NR
Bilirrubinas				
Total	6.1	3.4	NR	2.8
Directa	4.7	1.4	NR	1.9
TGO	107	300	NR	65
TGP	223	320	NR	99
Fosfatasa alcalina	1.960	616	NR	NR
Elemental y microscópico de orina				
Proteinuria	*X	X	NR	NR
Glucosuria	X	—**	NR	NR
Hematuria	X	X	NR	NR
RX	Infiltrado alveolo intersticial basal bilateral (Ptos. 1 y 2)		NORMAL (Ptos. 3 y 4)	
Biopsia pulmonar	NR	SI (Fibrosis)	NR	NR

NR = No realizado.

**TABLA IV: CONDUCTAS TERAPEUTICAS APLICADAS A 4 PACIENTES INTOXICADOS CON PARAQUAT**

PACIENTES	1	2	3	4
Lavado gástrico	SI	SI	SI	SI
Hemodiálisis	SI	NR	SI	NR
Corticoides	SI	SI	NO	NO
Antibióticos	SI	SI	SI	NO
Vitamina C	NO	SI	NO	NR

En el estudio anatomopatológico en nuestro paciente, al igual que en otros estudios, se observó: atelectasias con congestión y edema pulmonar junto con hemorragias intraalveolares, fibrosis intersticial, intraalveolar, formación de membranas hialinas, presencia de células gigantes y alveolitis proliferativa (20, 26, 27, 35, 36).

La conducta terapéutica en la intoxicación por paraquat va encaminada a tres objetivos: Tabla IV.

a.— Impedir su absorción con absorbentes específicos como la bentonita, la tierra de batan y el carbón activo. Algunos autores hablan de la eficacia de estos productos sólo si han transcurrido de 1 a 3 horas de la ingesta; otros, incluso, hablan de su efectividad pasadas las 10 horas de la ingesta. Es importante mantener al paciente con un buen aporte hidrosalino; se pueden dar dosis altas de vitamina C como antioxidante y vitamina B con nicotinamida para promover la conversión de niacina - NAD (dinucleótido de adenina nicotina).

Una suspensión oral de 60 g de "Fulle's Eearth" en 300 ml de agua y 10 tabletas de carbón vegetal cada 6 horas por una semana y el paciente debe ser purgado con sulfato magnésico (15 ml al 50%) cada 6 horas por una semana como una de las alternativas (1, 12, 15, 37, 38).

b.— Aumentar la eliminación del tóxico absorbido con diuresis forzada por lo menos por una o dos semanas, este método se ha utilizado ampliamente, aunque hay estudios que han puesto en duda su eficacia.

La hemodiálisis se ha visto superada por la mejor eficacia depuradora de la hemoperfusión con carbón activado (39, 40) aunque, puede ser beneficiosa como lo ha demostrado Eliahou (41). También se ha utilizado la plasmaféresis (42).

c. —Para la modificación de los efectos hísticos producidos por el producto absorbido y no excretado se han buscado distintas vías; una de ellas es "evitar la administración de oxígeno" y sólo, a menos que sea muy necesario, se aconseja utilizar antes de que exista una tensión arterial de oxígeno límite la ventilación mecánica asociada a PEEP con el fin de intentar alcanzar una buena oxigenación sanguínea con la mínima  $FiO_2$  (21, 28, 43).

Se han publicado algunos estudios, con cierto optimismo, que añaden al tratamiento corticoides e inmunosupresores.

Los glucocorticoides pueden inhibir la producción postfagocítica por los neutrófilos de peróxido de hidrógeno e iones superóxido en la cascada del ácido araquidónico, probablemente por inhibición de la ruptura de fosfolípidos en la membrana celular por fosfolipasa, disminuyendo la liberación de enzima lisosómica de los neutrófilos (44, 45, 46). Addo y Poon-King, confirman la utilidad con la dexametasona y ciclofosfamida como parte del tratamiento para incrementar las tasas de supervivencia, sin diferir de estudios anteriores (47).

Por último, creemos que las autoridades de salud en nuestro país deben obligar a los fabricantes del paraquat

a mezclar el producto con otras sustancias de olor desagradable y/o dar un color llamativo, fácilmente identificable para evitar casos accidentales.

Evidentemente, es indispensable poner énfasis, en que es necesario un mejor enfoque diagnóstico, identificación temprana y tratamiento oportuno y adecuado para inactivar y eliminar el tóxico del organismo.

Por esta razón, no es sorprendente que se exija a las respectivas autoridades de salud proveer del material útil para las primeras medidas de urgencia tanto diagnósticas como terapéuticas, porque habitualmente la mayoría de pacientes acuden a nuestro hospital cuando el pronóstico es reservado.

## RESUMEN

Se presenta cuatro casos de intoxicación aguda por paraquat (Gramoxone), herbicida de contacto de amplia utilización en el agro ecuatoriano.

Tres corresponden al sexo masculino y uno al femenino; la paciente estuvo embarazada.

La intoxicación fue accidental en tres casos y voluntaria, intento de suicidio, en un caso. Hubo dos muertos.

Se analiza la sintomatología y los procesos diagnósticos y terapéuticos empleados.

Una revisión de la literatura a la que se tiene acceso nos da a conocer los conceptos prevalentes sobre el mecanismo de acción del tóxico y sus repercusiones locales y sistémicas, así como los fundamentos diagnósticos y

terapéuticos aceptados y aplicables, poniéndose de manifiesto la dificultad de utilizarlos en nuestro medio.

Se alerta sobre la necesidad de tomar medidas profilácticas y aquellas que permitan identificar al tóxico para evitar accidentes indeseables.

## SUMMARY

Four cases of acute paraquat (gramoxone) poisoning are analyzed. Paraquat is effective contact herbicide widely used in our country.

Three cases correspond to accidental ingestion and one of them due to suicidal attempt. Two patients died.

Three were men and one a pregnant woman.

The symptomatology as well as the diagnostic and therapeutic procedures employed are commented.

A review of the available world's literature shows us the prevalent concepts about the mechanisms of action of the toxic and its local and systemic effects, as well as the basis for diagnoses and treatment generally accepted and employed.

It is pointed out the lack of facilities we suffer from in the laboratory and therapeutic field, and we claim for betterment in these two aspects.

## BIBLIOGRAFIA

1. MONTEIS-CATOT, J., NOLLA-SALAS, J.: Intoxicación aguda por herbicidas. J.A.N.O.; 561: 42-46, 1983.
2. CONNING, D. M., FLETCHER, K., SWAN, A. A.: Paraquat and related bipyridyls. Br. Med. Bull., 25: 245, 1969.

3. VALE, J. A.; MEREDITH, T. J.: Poisoning: diagnosis and management. London: Update Books Ltd., 1981, 21: 135-141.
4. MIRO, J. M.; NOGUE, S.; MAS, A., et al: Intoxicación mortal por paraquat: Presentación de dos nuevos casos y revisión de la literatura. *Med. Clín. Barc*; 81: 350-354, 1983.
5. ROBERTSON, W. O.: Intoxicaciones comunes. En: Cecil. Tratado de Medicina Interna. XVII Ed., México: Interamericana, 1986; 95-105.
6. FAIRSHTER, R. D.: Paraquat toxicity and lipid peroxidation. *Arch. Intern. Med.*; 141: 1121-1123, 1981.
7. NAGI, A. H.: Paraquat and adrenal cortical necrosis. *Br. Med. J.*, 2: 669, 1970.
8. RUSELL, L. A.; STONE, B. E.; ROONEY, P. A.: Paraquat poisoning: toxicologic and pathologic findings in three fatal cases. *Clin Toxicol.*, 18: 915-928, 1981.
9. BULLIVANT, C. M.: Accidental poisoning by paraquat: report of two cases in man. *Br. Med. J.*, 1: 1272-1273, 1966.
10. ALMOG, C. H., TAL, E.: Death from paraquat after subcutaneous injection. *Br. Med. J.*; 3: 721, 1967.
11. HOWARD, J. K.: Recent experience With paraquat poisoning in Great Britain: a review of 68 cases. *Vet. Hum Toxicol*; 21 (suppl): 213-216, 1979.
12. ADDO, E.; POON - KING, T.: Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet.*, 1: 1117-1120, 1986.
13. WRIGHT, N., YEOMAN, W. B., HALE, K. A.: Assessment of severity of paraquat poisoning. *Br. Med. J.*, 2:396, 1978.
14. PROUDFOOT, A. T., STEWART, M. S., LEVITT, T., WIDDOP, B.: Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet.*, 2: 330-332, 1979.
15. FAIRSHTER, R. D., WILSON, A. F.: Paraquat poisoning: manifestations and therapy. *AM. J. Med.*, 59: 751-753, 1975.
16. PASI, A.: The toxicology of paraquat, diquat and morfoquat. Bern, Switzerland: Hans Huber Publishers, 230-244, 1978.
17. TEARE, R. D.: Poisoning by paraquat. *Med. Sci. Low.*, 16:9, 1976.
18. JAROS, F.: Acute percutaneous paraquat poisoning. *Lancet.*, 1: 275, 1978.
19. OREOPOULOS, D. G., SOYANNWO, M. A. O.; SINNIHAH, R., FENTON, S. S. A.; et al.: Acute renal failure in case of paraquat poisoning. *Brit. Med. J.*, 1: 749-750, 1968.
20. FENNELLY, J. J., GALLAGHER, J. T., CARROLL, R. J.: Paraquat poisoning in a pregnant Woman. *Brit. Med. J.*, 3: 722-723, 1968.
21. FELICES, F. J., GOMEZ, J. A., CANTON, A. y Cols.: Distress respiratorio por intoxicación con paraquat. *Med. Ints.* 4: 224-227, 1980.
22. FISHER, H. K., HUMPHRIES, M., BAILS, R.: Paraquat poisoning: recovery from renal and pulmonary damage. *Ann. Int. Med.*, 75: 731-736, 1971.
23. MCKEAN, W. I.: Recovery from paraquat poisoning. *Br. Med. J.*, 3: 292, 1968.
24. GALLOWAY, D. B., and PETRIE, J. C.: Recovery from severe paraquat poisoning. *Postgrad. Med. J.*, 48: 684, 1972.
25. ILETT, K. F., STRIPP, B., MIENARD, R. H., et al.: Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat: comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28: 216, 1974.
26. SMITH, P., HEATH, D.; KAY, J. M.: The pathogenesis and structure of paraquat induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Pathol.*, 114: 57, 1974.
27. MODEE, J., IVERNAK, B. I., ROBERTSON, B.: Ultrastructure of the alveolar wall in experimental paraquat poisoning. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, 80: 54, 1972.
28. FISHER, H. K., CLEMENTS, J. A., WRIGHT, R. R.: Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. *Am. Rev. Resp. Disc.*, 167: 246-251, 1973.
29. HOLLINGER, M. A., GIRI, S. N., FREWALD, M.: Effect of paraquat on zinc content of rat lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 43: 237, 1977.

30. WINCHESTER, J. F.: Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: WB Saunders., 1983, 716-19.
31. DRAFFAN, G. H., CLARE, R. A., DAVIES, D. L., et al.: Quantitative determination of the herbicide paraquat in human plasma by gas Chromatographic and mass spectrometric methods. *J. Chromatog.*, 139: 311-320, 1977.
32. HART, T. B., NEVITT, A., WHITEHEAD, A.: A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet.*, 2: 1122-23, 1984.
33. LEVITT, T.: Radioimmunoassay for paraquat. *Lancet.*, 2: 358, 1977.
34. BERRY, D. J. and GROVE, J.: La determinación del paraquat en la orina. *Clin. Chim. Acta.*, 34: 5-11, 1971.
35. GARDINER, A. J. S.: Pulmonary edema in paraquat poisoning. *Thorax.*, 27: 132, 1972.
36. CRYSTAL, R. G.: Enfermedad Pulmonar Intersticial. En: *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. XVII Ed., México: Interamericana, 1986; 455-470.
37. CLARK, D. G.: Inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by adsorbents. *Br. J. Ind. Med.*, 28: 186, 1971.
38. FITZGERALD, G., BARNIVILLE, G., DICKS-FERN, K., et al.: Experience with Fuller's earth in paraquat poisoning. *J. Irish. Med. Ass.*, 72: 149, 1979.
39. VALE, J. A., REES, A. J., WIDDOP, B., GOULDING, R.: Use of charcoal Haemoperfusión in the management of severely poisoned patients. *Br., Med. J.*, 1: 5-9, 1975.
40. OKONEY, S., BALDAMUS, C. A., HOFFMANN, A., et al.: Two survivors of severe paraquat intoxication by continuous Haemoperfusión. *Klin. Wochenschr.*, 57: 957-959, 1979.
41. ELIAHOU, H. E., ALMOG, C. H., IAINA, A., GURA, V.: Treatment of paraquat poisoning by hemodialysis. *Isr. J. Med. Sci.*, 9: 459-462, 1973.
42. MILLER, J., SANDER, E., WEBB, D.: Plasmapheresis for paraquat poisoning. *Lancet.*, 1: 875-876, 1978.
43. SUTER, P. M., FAIRLEY, H. B., ISENBERG, M. E.: Optimun end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N. Eng. J. Med.*, 292: 284, 1975.
44. LEVINE, P. H., HARDIN, J. C., SCOON, K. L., et al.: Effect of corticosteroids on the production of superoxide and hydrogen peroxide and the appearance of chemiluminescence by phagocytosing polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation*, 5: 19, 1981.
45. NELSON, D. H.: Corticosteroid induced changes in phospholipid membranes as mediators of their action. *Endocr. Rev.*, 1: 180, 1980.
46. SMITH, R. J. and Iden, S. S.: Pharmacological modulation of chemotactic factor - elicited release of granule-associated enzymes from human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.*, 29: 2389, 1980.
47. ADDO, E., RAMDIAL, S., POON-KING, T.: High dosage cyclophosphamide and dexamethasone treatment of paraquat poisoning with 75% survival. *West. Ind. Med. J.*, 33: 220-226, 1984.