
Rol de la N-acetilcisteína como barredor de radicales libres en la intoxicación por Paraquat. A propósito de un caso

Roll of the N-acetilcisteine as a sweeper of free radicals in intoxication by Paraquat. Case report

Jéssica Matute Miranda *
Julio César Matute Miranda **

Resumen

El Paraquat es herbicida bupiridilo de amplio espectro de uso muy frecuente en actividades agrícolas de nuestro país y altamente tóxico en el hombre y en animales, considerándose como causa de muerte en más del 80% de los casos, cuando penetra por vía cutánea, oral o respiratoria en forma accidental o suicida. Parte importante del mecanismo por el cual se produce la toxicidad del Paraquat incluye la sobreproducción de diversos derivados nocivos del oxígeno, los cuales causan grave daño macromolecular, incluyendo deterioro del material genético.

La toxicidad es dosis dependiente y su concentración en el pulmón y otros órganos aumenta progresivamente después del contacto, a niveles mayores que los concentrados en el plasma.

A continuación presentamos el caso clínico de un paciente de 33 años de edad que ingirió una taza (30 ml) de Paraquat con propósitos suicidas. Sus síntomas fueron cefalea, dolor epigástrico intenso, eritema, prurito generalizado y lesiones erosivas en la lengua, luego de lo cual presentó un estado confusional. Con tratamiento adecuado y oportuno, evolucionó favorablemente, sin daño hepático ni renal. Se realizó una revisión sobre las características del compuesto y el daño celular basado en la teoría de los radicales libres y el tratamiento con N-Acetilcisteína como barredor de estos radicales.

Palabras claves: Intoxicación, radicales superóxidos, peróxidos, Bupiridilo, N-acetilcisteína.

Summary

The Paraquat is a bupiridilo herbicide of wide spectrum used frequently in agricultural activities of our country and highly toxic in men and animals, it's considered as a cause of death in more 80% of the cases, when it penetrates by cutaneous, oral or respiratory way in accidental form or suicidal. Most of the mechanism by which the toxicity of the Paraquat takes place includes the overproduction of diverse injurious derivatives of oxygen, which cause serious macromolecular damage, including deterioration of the genetic material.

The toxicity is dependent dose and its concentration in the lung and other organs increases progressively after the contact, to levels greater than the ones concentrated in the plasma.

Next we present the clinical case of a patient of 33 years of age who ingested a cup (30 milliliter) of Paraquat with suicidal intentions. His symptoms were migraine, intense epigastric pain, eritema, generalized itching and erosive injuries in tongue/presenting a confusional state after wards.

With adequated treatment, he evolved favorably, without hepatic or renal damage. A revision about the characteristics of the compound and the cellular damage was made; based on the theory of the free radicals and the treatment with N-Acetilcisteine as a sweeper of these radicals.

Introducción

El Paraquat (Gramoxone) es un herbicida bupiridilo altamente tóxico en dosis pequeñas y mortal en dosis mayores, lo cual se debe a mecanismos de liberación de radicales superóxidos (1, 17).

El daño causado por el Paraquat se debe principalmente a la peroxidación lipídica de la membrana y a la disminución de fosfato de dinucleótido de nicotidamida y adenina reducido (NADPH), ya que actúa oxidando al transportador

* Médico Cirujano. Residente en el Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.

** Estudiante del sexto año de medicina. Universidad Católica Santiago de Guayaquil

de electrones NADPH (2, 6- 8, 11). El Paraquat reducido es reoxidado por el oxígeno molecular que a su vez queda convertido en radicales superóxidos (11, 13- 16). Los superóxidos, por un proceso de oxidorreducción (en donde participan grupos metálicos), se convierten en peróxidos (11, 13- 16). Tanto los aniones superóxido como los peróxidos, oxidan a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana de las diferentes organelas celulares, perdiendo con ello la permeabilidad de la membrana con el consiguiente cese de transporte de membrana y luego, muerte celular (1, 4, 6, 7 11, 12). La molécula de Paraquat tiene mucho parecido con un receptor de membrana a nivel alveolar; por dicha razón, se considera que ocupa ese receptor y de allí su especificidad por ese tipo de tejido (3, 4). Pero en general tiene predilección por tejidos con mayor saturación de oxígeno como el pulmón, hígado y riñón (13-17). A nivel pulmonar se produce una alveolitis intralveolar, este cuadro puede llevar a edema pulmonar y a insuficiencia respiratoria. Posteriormente hay proliferación de fibroblastos que produce un proceso de cicatrización que constituyen la fibrosis intra e ínter alveolar. Esta fibrosis pulmonar causa dificultad respiratoria severa que puede llevar a la muerte (3,4).

Clínicamente, podemos decir que la intoxicación por Paraquat presenta tres fases (7, 14):

Primera fase: Se observa inflamación, edema y ulceración de las mucosas de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. También se pueden presentar vómitos reiterados, ardor y dolor orofaríngeo, retroesternal, epigástrico y abdominal.

Puede haber disfagia, sialorrea, diarrea y hemorragia digestiva. En ocasiones cursa con enfisema subcutáneo secundario a perforación esofágica y pancreatitis que provoca dolor abdominal intenso. Estas manifestaciones pueden ser inmediatas o presentarse en las primeras 24 horas.

Segunda fase: Aparece a las 24-48 horas. Las principales características son daños: hepático, en los túbulos renales proximales, en el miocardio, en el músculo esquelético y necrosis focal.

Tercera fase: Aparece de 2 a 14 días posterior a la intoxicación y se caracteriza por lesión pulmonar. Los espacios alveolares son infiltrados

por hemorragias, líquidos y leucocitos, después de los cuales hay una rápida proliferación de fibroblastos. La muerte sobreviene como consecuencia de un severo deterioro del intercambio gaseoso que produce anoxia tisular.

Debido a todas estas lesiones, se dice que esta sustancia provoca un síndrome de alteraciones multiorgánicas que puede llevar a la muerte del paciente.

No existe una antídoto para el Paraquat; se han instaurado numerosos esquemas terapéuticos dirigidos especialmente a prevenir la absorción y aumentar su remoción del organismo (5, 6, 8). Las medidas terapéuticas convencionales más ampliamente utilizadas son la inducción del vómito, lavado gástrico, sulfato de magnesio, fluido terapia, diuresis forzada y diálisis (5). En el presente estudio se reportan los resultados de un protocolo, que incluye el tratamiento convencional: Lavado gástrico; N-acetilcisteína por vía intravenosa, diuresis forzada, cuidado de la úlceras orales y faríngeas, administración de Metilprednisolona y de la N-Acetilcisteína (2, 5, 10, 13, 15, 16).

Caso clínico

Paciente de 33 años de edad, que ingresa a la emergencia del hospital Guayaquil "Abel Gilbert Pontón", luego de haber ingerido hace aproximadamente una hora, una taza (30 ml) de Paraquat. La madre refirió que el joven se encontraba en un estado depresivo severo, y que incluso se había tratado de suicidar con la administración de medicamentos, pero no tuvo ninguna consecuencia. Al llegar al Hospital clínicamente presentó vómitos frecuentes, en donde eliminaba la sustancia ingerida con restos sanguinolentos; además de dolor intenso, urente en el epigastrio, eritema y prurito generalizado. Al examen físico presentó, frecuencia cardiaca de 60 por minuto, y respiratoria de 52 por minuto, presión arterial, 90/50 mmHg, pupilas isocóricas reactivas, edema palpebral unilateral, a la auscultación pulmonar se observó disminución del murmullo vesicular bilateral y a la palpación del abdomen presentó dolor en hipocondrio derecho y en epigastrio. Se inició el tratamiento con el lavado gástrico, se colocó sonda vesical para el control de diuresis y vía periférica, por la cual se administró

32 ampollas de N-Acetilcisteína diluidas en 300 cc de Dextrosa al 5% administradas a 20 gotas por minuto, luego 10 ampollas diluidas en 500 cc en 4 horas, y por último, 20 ampollas diluidas en 1000 cc en 20 horas. Otros medicamentos que se administraron fueron: ranitidina, sulfato de magnesio y diuréticos.

A las 8 horas de su ingreso, el paciente fue trasladado al área de cuidados intermedios debido a su estado confusional y edema generalizado. Se le instaló vía central y se administró cloruro de sodio al 0,9% más soletrol K 10 cc, de 2 – 6 gotas por minuto, oxímetro de pulso, monitoreo cardiaco, en un ambiente con bajas concentraciones de oxígeno. A las 24 horas, el paciente se presenta más orientado, con una presión venosa central normal. Su evolución fue muy buena, pero lenta, sobretodo al iniciar la alimentación por vía oral, ya que habían quedado secuelas erosivas y dolorosas en las mucosas, además de la tos y los esputos hemoptoicos que se fueron controlando con la administración de corticoides y de terapia respiratoria. Finalmente el paciente se encuentra en excelentes condiciones, asistiendo a consultas en el área de Psiquiatría y de terapia respiratoria.

El régimen terapéutico utilizado consistió en lo siguiente:

Medidas generales: Cateterización de una vena periférica para la administración de fluido-terapia.
Prevención de la absorción : Inducción del vómito y lavado gástrico con solución salina al 0.9%, seguido de sulfato de magnesio como catártico durante tres días.

Remoción de Paraquat: Diuresis forzada con furosemida intravenosa.

Tratamiento específico: N-acetilcistena a dosis de 140 mg/Kg, luego dosis de 70 mg / Kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis.

Discusión

El Paraquat es un tóxico potente, cuya ingestión produce en forma inmediata lesiones a nivel del tracto digestivo superior, acompañadas de vómitos, náuseas, dolor abdominal y diarrea, horas más tarde se evidencia ulceración de la boca, garganta y esófago y 2 a 3 días después de la ingestión, se pueden presentar alteraciones renales y hepáticas que generalmente son reversibles y no

necesariamente fatales y lesiones pulmonares que casi siempre son irreversibles. La severidad de estas alteraciones es dosis dependiente. El paciente al comienzo puede estar asintomático o con pocos síntomas respiratorios; sin embargo las manifestaciones clínicas progresan a una insuficiencia respiratoria severa con disnea e hipoxia severa con cambios radiológicos de fibrosis pulmonar y el paciente fallece en días a semanas. Esta lesión sugiere que el Paraquat puede disminuir la producción de surfactante además de aumentar la permeabilidad micro vascular que lleva a la formación de un edema agudo.

Comentario y conclusiones

Basándose en la teoría de los radicales libres de oxígeno y de los barredores de radicales libres, en este caso de intoxicación por Paraquat, luego de administrar el soporte hemodinámico, se procedió a administrar un barredor de radicales libres como lo es la N-Acetilcisteína, evitando así, la necrosis hepática, la necrosis tubular aguda y la fibrosis pulmonar severa que generalmente produce este tipo de intoxicación, además de evidenciarse la regeneración rápida del epitelio del tracto digestivo erosionado. Todas estas patologías fueron comprobadas por exámenes hematológicos, gasometrías y pruebas espirométricas.

Por lo tanto, con la administración de la N-Acetilcisteína a dosis parecidas a las ya establecidas en la intoxicación por Paracetamol, producen los siguientes resultados:

- Acción directa de eliminación o inactivación de radicales libres de oxígeno, ya sea por la donación del aminoácido cisteína, que es uno de los metabolitos esenciales para la activación del sistema de Glutation, o por la donación de un radical hidroxilo, para convertir esos OH tan perjudiciales en la oxidación, en una molécula de agua, inocua para el paciente.
- Acción citoprotectora, sobretodo a nivel de células pulmonares y hepáticas oxidadas por los radicales libres, además de que limita los fenómenos peroxidativos de membranas.
- Activación o reactivación de los principales antiproteásicos y antielásticos inactivos por los radicales libres.
- Activación del Sistema de Glutation, uno de los mecanismos antioxidativos más importantes del organismo.

Los radicales libres de oxígeno son metabolitos muy reactivos e inestables, capaces de alterar moléculas de gran importancia biológica, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La acción de los radicales libres está controlado por enzimas como la superóxido dimutasas, la catalasa y el glutatión peroxidasa, y está influida por otras moléculas como la vitamina A, E, C, el selenio y la cisteína.

El incremento de los radicales libres causados por un aumento en su producción o por una falla de las moléculas que la controlan, provocan daños celulares y tisulares que pueden generar patologías como aterosclerosis, artritis, fibrosis pulmonar, isquemias en miocardio y alteraciones hepáticas y renales fulminantes.

Los barredores de radicales libres son sustancias que tratan de eliminarlos, como por ejemplo la vitamina E, el ácido ascórbico, betacaroteno, selenio, zinc, magnesio y la N-Acetilcisteína, que es el único protector comprobado.

La acción antitóxica de la N-Acetilcisteína se ha comprobado en numerosas ocasiones en las intoxicaciones agudas y crónicas por paracetamol y por la acroleína presente en el humo del tabaco.

Referencias bibliográficas

1. Aoki, Otaka, Igarashi: Soy protein reduces paraquat induced oxidative stress in rats. *PubMed* 132 (8): 222258 – 62, 2002
2. Drault, Baelen, Mehdaoui: Massive Paraquat poisoning. Favorable course after treatment with N-acetylcysteine and early hemodialysis. *Anesth Reanim* 18 (5): 534–7, 1999
3. Hoffer, Shenker, Tabak: Paraquat induced formation of leukotriene B4 in rat lungs modulation by N-acetylcysteine. *Biol Med* 22 (3): 567–572, 1997
4. Hoffer, Tabak, Taitelman: N-acetylcysteine increases the glutation content and protects rats alveolar type II cells against paraquat induced cytotoxicity. *Toxicol Lett* 84 (1): 7–12, 1997
5. García J, Tilac C, Rendón C: Intoxicación moderada a severa por Paraquat tratada con

- esteroides e inmunosupresores. *Medicina Interna*, Caracas 16 (3), 2000
6. Gilbert Calabuig: *Medicina Legal y Toxicología*. 4ª ed, Salvat, Barcelona 703–707, 1991
7. Kadiiska MB, Mason: In vivo copper mediated free radical production and ESR spintrapping study. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 58 (6): 1227–39, 2002
8. Lago, Rivero, Galban: Paraquat en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. *An Med Interna* 19 (6): 310- 2, 2002
9. Lugo, Maradei, Ramírez, Sosa: Prolonged survival after experimental paraquat ontotoxication: role of alternative antioxidants. *Toxicol* 44 (1): 40–1, 2002
10. Maradei, Ramírez, Parduzco: Uno de medicamentos en la Intoxicación por Paraquat en ratas. *Acta Científica Venezolana* 50 (2): 243-246, 1999
11. Noriega, González, Tomaro: Paraquat generated oxidative stress in rat liver induces heme oxygenase and aminolevulinic acid synthase. *Peb Med* 36 (6): 633–9, 2002
12. Núñez, Kim, Moncayo: Análisis of the herbicides paraquat, diquat in drinking water by micellar electrokinetic chromatography using sweeping and cation selective exhaustive injection. *J Chromatogr A* 961 (1): 65-75, 2002
13. Sosa, Ramírez, Sánchez, Suárez: Carboximetilcisteína en intoxicación por Paraquat en ratas. *Asociación Colombiana de Farmacología* 2: 14-78, 1997
14. Wong Sylin: Intoxicación aguda por Paraquat. Estudio clínico epidemiológico, Hospital Universitario Los Andes, Mérida-Venezuela, 1999
15. www.ops.org.ni/opsnic/temáticas/plaguicidas/leyes/download/paraquat.doc
16. www.epa.gov/oppfeald1/safety/spanish/healthcare/handbook/spch12.pdf
17. www.droscope.com/privados/pac/pediatrica/pal3/enfoque.html

**Correos electrónicos: Jessimatute@hotmail.com
Juesque@hotmail.com**