

**EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA  
MORTALIDAD EN LA INTOXICACIÓN POR PARAQUAT**

**EDNA CAROLINA CHINCHILLA ESCOBAR, MD.**

**Director:**

**Lina María Peña Acevedo, M.D., Esp, MSc.**

**Codirector:**

**Juan Pablo Zapata Ospina M.D., Esp, MSc.**

**Trabajo de Investigación para optar al Título de Especialista en Toxicología  
Clínica**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MEDELLIN**

**2020**

## **EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD EN LA INTOXICACIÓN POR PARAQUAT**

**Edna Carolina Chinchilla Escobar<sup>1</sup>, Juan Pablo Zapata Ospina<sup>2</sup>, Lina María Peña Acevedo<sup>1</sup>, Mateo Pineda Álvarez<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3270-6254>  
<https://orcid.org/0000-0001-5424-2927>

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1815-5583>

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

### **Conflicto de interés**

Los autores no declararon conflicto de interés.

## RESUMEN

En Colombia la intoxicación por paraquat (PQ) es una de las principales causas de intoxicación autoinflingida por plaguicidas. Aun no existe un tratamiento antidotal que contrarreste su toxicidad, lo cual ejerce un pronóstico incierto, con supervivencia variable. **Objetivo:** Describir el pronóstico de los pacientes con intoxicación por PQ atendidos en un hospital de alta complejidad y evaluar la asociación de la mortalidad con las variables clínicas y de laboratorio teniendo en cuenta su variación en el tiempo.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado entre 2011 y 2018 en el Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia). Se incluyeron casos con diagnóstico de intoxicación por PQ que ingresaron vivos, de cualquier edad y sexo. Fueron excluidos diagnósticos de ingesta concomitante de otros tóxicos, enfermedad pulmonar de base, y traumatismo. Se describieron las características sociodemográficas y clínicas, se analizó el efecto sobre la mortalidad y la variación en el tiempo, para la búsqueda de candidatos de investigación pronóstica.

**Resultados:** Se reclutó una cohorte de 67 pacientes, predominaron hombres solteros, menores de 30 años, de área rural. Se encontró una mortalidad de 37,3% (IC95% 36,9 a 37,7%), mediana de tiempo a la muerte de 117 h (IQR 62h-238h). El riesgo instantáneo de morir para el sexo masculino fue 1,93; IC95% 1,44 a 10,26;  $p=0,007$ . Los cambios de laboratorios en el tiempo: AST (HR=1,009; IC95% 1,007-1,012;  $p\leq 0,001$ ), ALT (HR=1,008; IC 95% 1,006-1,01;  $p\leq 0,001$ ), bilirrubina total (HR=1,23; IC95% 1,173-1,29;  $p\leq 0,001$ ), creatinina (HR=1,53; IC95% 1,398-1,667;  $p\leq 0,001$ ).

**Conclusión:** Factores asociados con mortalidad en intoxicación por PQ: Dosis ingerida, el carácter intencional de la ingesta, el sexo masculino y la edad. El cambio en el tiempo de AST, ALT, creatinina y bilirrubina total se relacionaron con la muerte. Crear modelos pronósticos dinámicos con variables clínicas y de laboratorio que incluyan su evolución durante la estancia hospitalaria puede optimizar la predicción del pronóstico.

**Palabras clave:** Mortalidad, paraquat, intoxicación, pronóstico, laboratorios

## ABSTRACT

In Colombia, paraquat poisoning (PQ) is one of the main causes of self-inflicted pesticide poisoning. There is not antidotal treatment against its toxicity, influencing an uncertain prognosis and changeful survival. **Objective:** To describe the prognosis of patients with PQ poisoning treated in a high-level hospital and to evaluate the association of mortality with clinical and laboratory test variables, considering its variation over time.

**Methods:** Retrospective study between 2011 and 2018 at the Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia). Included cases diagnosed with PQ poisoning, of any age and sex. Diagnoses of concomitant intake of other toxins, underlying lung disease, and trauma were excluded. Sociodemographic and clinical characteristics were described, the effect on mortality and variation over time were analyzed, to search for prognostic research candidates

**Results:** Cohort of 67 patients, mostly single men, under 30 years of age, located in rural area was recruited. A mortality of 37.3% (95% CI 36.9 to 37.7%) was found, median time to death of 117 h (IQR 62h-238h). The instantaneous risk of dying for the male sex was 1.93; 95% CI 1.44 to 10.26;  $p = 0.007$ . Laboratory changes over time: AST (HR = 1.009; 95% CI; 1.007-1.012;  $p \leq 0.001$ ), ALT (HR = 1.008; 95% CI 1.006-1.01;  $p \leq 0.001$ ), total bilirubin (HR = 1.23; 95% CI 1,173-1.29;  $p \leq 0.001$ ), creatinine (HR = 1.53; 95% CI 1,398-1,667;  $p \leq 0.001$ ).

**Conclusion:** Factors associated with mortality in PQ poisoning: ingested dose, intentional intake, male sex, and age. The change over time of AST, ALT, creatinine, and total bilirubin is related to death. Design dynamic models with clinical and laboratory test variables that include their evolution during the hospital stay can optimize the prognosis prediction.

**Key words:** Mortality, paraquat, poisoning, prognosis, blood chemical analysis

## INTRODUCCIÓN

El paraquat (PQ) (1,1-dimetil-4,4-bipiridilo dicloruro) es un herbicida de contacto no selectivo (1). Según la clasificación de toxicidad aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de categoría toxicológica II (moderadamente peligroso) (2). La intoxicación por PQ es una de las principales causas de muerte intencional por exposición a plaguicidas; según la OMS entre 2010 y 2014 ocurrieron cerca de 110,000 muertes cada año por intoxicación autoinflingida por plaguicidas, en Asia el 80% se debieron a PQ, razón por la que se ha prohibido en alrededor de 60 países (3,4).

En Colombia es de venta libre y de bajo costo, lo que favorece que su intoxicación se presente con relativa frecuencia. Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) en 2019 se reportaron 3942 casos de intoxicación por plaguicidas y durante 2015 la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud de Colombia asesoró 9,143 casos de eventos tóxicos por sustancias químicas, 2,497 (27,3%) correspondieron a plaguicidas, 90 (3,6%) por PQ, de los cuales 16 fallecieron, casi todos por ingesta autoinflingida (5,6). En Colombia la carga de enfermedad entre 2010 - 2016 para la intoxicación por PQ fue de 53,4 años de vida ajustados por discapacidad (DALY) por 100,000 habitantes (7). De tal manera que la intoxicación intencional por PQ es un preocupante problema de salud pública (3).

En los casos moderados a graves la intoxicación por PQ cursa con falla renal, insuficiencia hepática, falla multisistémica, fibrosis pulmonar y muerte (8). Los mecanismos de toxicidad implican el estrés oxidativo con activación del ciclo redox lo que lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), alteración mitocondrial y activación de la cascada inflamatoria (9). Con este fundamento se han propuesto tratamientos dirigidos a contrarrestar dichas alteraciones, acompañados de medidas para evitar la absorción y aumentar la excreción (5). Se han utilizado inmunosupresores (ciclofosfamida, glucocorticoides) y antioxidantes (N-acetil cisteína, vitamina A y E), pero los resultados sobre su efectividad para disminuir la mortalidad son inconsistentes, en consecuencia al no existir un tratamiento antidotal que contrarreste la toxicidad del PQ, su pronóstico es incierto con una supervivencia variable (10).

Para orientar la atención de la intoxicación varios estudios han evaluado factores pronósticos, de forma consistente se relaciona tiempo transcurrido desde la ingesta con la concentración plasmática, sin embargo es difícil conocer el tiempo desde su ingestión (12) y la cuantificación de los niveles está limitada a centros especializados (13). Por esto se han estudiado otros factores pronósticos que incluyen signos clínicos y exámenes de laboratorio, como el conteo de leucocitos, creatinina y lactato (14), aunque tampoco se ha encontrado consistencia en los resultados sobre su asociación con la mortalidad (15). Esto podría deberse a que estos factores pronósticos se miden solo al ingreso del paciente al hospital sin considerar las modificaciones que estos presentan a lo largo de la hospitalización, por lo que se les da una interpretación que lleva a subestimación del riesgo de muerte (16). Se ha propuesto ampliar el conocimiento del pronóstico de estas variables y de su variación en el tiempo con el fin de mejorar la predicción de desenlaces (17). El objetivo de esta investigación es describir el pronóstico de los pacientes con intoxicación por PQ atendidos en un hospital de alto nivel en Colombia y evaluar la asociación de variables clínicas y de laboratorio que cambian en el tiempo con la mortalidad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio de cohorte retrospectivo en el que se realizó una revisión de historias clínicas entre enero de 2019 y febrero de 2020 de pacientes con diagnósticos relacionados con intoxicación por PQ, de acuerdo con la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Se llevo a cabo en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) de Medellín, Colombia, que es un centro de alta complejidad y recibe pacientes de todos los niveles socioeconómicos y de todas las regiones del Departamento de Antioquia y otros departamentos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de dicha institución.

### **Participantes**

Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes atendidos entre el año 2011 y 2018 en el HUSVF que tenían los siguientes diagnósticos CIE-10: Intoxicación por otros insecticidas (T60.2), Intoxicación por herbicidas y fungicidas (T60.3),

Intoxicación por otros plaguicidas (T60.8), Intoxicación por plaguicida no especificado (T60.9), Efecto tóxico de sustancia corrosiva no especificada (T54.9), Efecto tóxico de sustancia no especificada (T659). Se incluyeron personas de cualquier edad y sexo que ingresaron vivos con diagnóstico de intoxicación por PQ confirmada en la historia clínica. Se excluyeron casos con ingesta concomitante de otra sustancia tóxica, enfermedad pulmonar de base o traumatismo.

### **Recolección de datos**

Se construyó un formulario de Google encriptado y se introdujeron los datos obtenidos de las historias clínicas. Se realizó una prueba piloto para determinar la necesidad de ajustes y permitir la recolección de los tiempos en los que fueron captadas cada una de las variables. Se evaluaron las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, ocupación, escolaridad, procedencia, seguridad social) y clínicas (hora de ingesta, hora de ingreso a los servicios de salud, tipo de ingesta, cantidad ingerida, clasificación de la intoxicación por manifestaciones clínicas, estancia hospitalaria, tratamiento recibido y complicaciones) y los exámenes de laboratorios con su respectivo tiempo de realización (electrolitos, función renal, función hepática, gases arteriales).

Para la clasificación de la gravedad de las intoxicación por PQ se tomaron en cuenta los criterios propuestos por Dinis-Oliveira et al (8). Se definió como intoxicación leve aquella en la cual el paciente estuvo asintomático o presentó síntomas gastrointestinales leves, lesión renal o hepática mínima; moderada, la que presentó compromiso de órgano blanco con alteración en los exámenes de química sanguínea o estudios radiológicos y el paciente se recuperó; grave, presencia de afectación multisistémica con riesgo alto de muerte; y fulminante, aquella que por su afectación multisistémica, progresó hacia la muerte en las primeras 24 horas.

### **Análisis estadístico**

Las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio categóricas fueron resumidas por medio de frecuencias relativas y absolutas; las continuas con mediana y rango intercuartílico (RIQ) dado que no cumplieron el supuesto de distribución normal en la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis de supervivencia tomando como tiempo al evento el comprendido entre la ingesta (o en su defecto al ingreso a una institución de salud) y el alta hospitalaria, y como desenlace la variable muerte;

se consideraron censuras los que fueron dados de alta vivos. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la estimación de la función de supervivencia y para explorar diferencias entre las variables. Para comparar las curvas de supervivencia entre distintas categorías de una misma variable se aplicó la prueba de log-rank. Para el caso de variables continuas se realizó el cálculo de la mortalidad móvil para evaluar tendencias.

También se analizó el efecto de las variables sociodemográficas y clínicas sobre la mortalidad por medio de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La hipótesis de riesgos proporcionales se comprobó para cada una de las variables por medio del análisis estadístico de los residuales de Schoenfeld. Para proponer los factores relacionados con la muerte se realizó únicamente un análisis univariado. Se compararon y se tomaron los exámenes de laboratorio como covariables que se modifican en el tiempo bajo el enfoque de búsqueda de candidatos de la investigación pronóstica (18). Se consideró para todos los análisis el parámetro que era estadísticamente significativo con un valor de p menor de 0,05. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 15. Se realizaron gráficos de espaguetis por pequeños grupos para explorar el comportamiento de las variables que cambiaron en el tiempo. Se utilizó el paquete *plotly* para la creación de gráficos de dispersión con línea en R Studio.

## **RESULTADOS**

Se revisaron 1309 historias clínicas y se conformó una cohorte con 67 pacientes de intoxicación por PQ (Figura 1). La mayoría de los sujetos fueron hombres, solteros, menores de 30 años y habitantes de áreas rurales. Salvo un paciente, todos fueron atendidos por primera vez en un hospital de baja complejidad y el tiempo de consulta tuvo una mediana de 2,5h (RIQ 1 - 5,5h). La ingesta fue intencional en el 86,6% y accidental en el 13,4%, con una mediana en la cantidad de PQ ingerida de 33,5ml (RIQ 15ml – 100ml), en datos obtenidos de 33 pacientes. El test de ditionito se realizó al 28,4% y su resultado fue reactivo en el 63,2%. En su mayoría se presentaron intoxicaciones leves y graves (Tabla 1).

El 56,7% recibió lavado gástrico, 59% carbón activado y la terapia extracorpórea que se utilizó fue hemodiálisis.



El esquema de tratamiento fue variable e incluyó terapia inmunosupresora (dexametasona, metilprednisolona, ciclofosfamida), n-acetil cisteína, propanolol, vitamina A y E. En la mayoría de los casos la terapia inmunosupresora con metilprednisolona y ciclofosfamida se administró conjuntamente, y casi todos los pacientes recibieron tratamiento con n-acetil cisteína. Se encontró que 14 pacientes (20,9%) recibieron oxígeno, 8 (57,1%) durante la hospitalización, uno al ingreso y los demás en manejo paliativo; 12 de ellos fallecieron.

La falla renal aguda fue la complicación más frecuente y se presentó en 56,7% (63,3% en fallecidos y 36,8% en sobrevivientes). En segundo lugar, la lesión gastrointestinal 52,2% (45,7% en fallecidos vs 28,3% en sobrevivientes). La insuficiencia respiratoria se presentó en 24 pacientes (35,8%), todos fallecieron y 17,8% desarrollaron fibrosis pulmonar (81,8% fallecidos vs 18,2% en sobrevivientes). Se presentó insuficiencia hepática en el 29%, con 95% de mortalidad.

### ***Análisis de supervivencia***

Durante la estancia hospitalaria murieron 25 pacientes (Intoxicación fulminante 16% y grave 84%) lo que indica una incidencia de muerte de 37,3% (IC95% 36,9 a 37,7%), con una mediana de tiempo a la muerte de 117h (RIQ 62h-238h). La función de supervivencia se muestra en la Figura 2.

El sexo masculino presentó un mayor riesgo instantáneo de morir (HR=1,93; IC95% 1,44 a 10,26; p=0,007). El 55,3% de los hombres tuvo intoxicación grave o fulminante, mientras que el 53,84% de las mujeres tuvo una intoxicación leve. El riesgo de morir y la edad tuvieron una tendencia directamente proporcional tal como se muestra en la Figura 3 (HR=1,04; IC95% 1,01 a 1,07; p=0,021). Así mismo, la dosis ingerida (HR=1,005; IC95% 1,003 a 1,009; p≤0,001) y el grado de intoxicación (HR=3,32; IC95% 2,17 a 5,08; p≤0,001) se relacionaron con el riesgo de morir.

En los pacientes con intoxicación grave los valores de electrolitos fueron variables al ingreso sin mostrar diferencia respecto a las intoxicaciones de menor gravedad; para el potasio el valor mínimo individual fue de 2,8 en las primeras 72 horas. Se observó que los valores de transaminasas fueron mayores en las intoxicaciones graves, al

igual que los de bilirrubinas, creatinina y BUN; el nivel de pH fue menor, el de lactato y el tiempo de protrombina fueron casi iguales. (tabla 2)

Al analizar el cambio de los valores en el tiempo se observó que en los casos graves después del tercer día aumentaron las aminotrasferasas, creatinina y bilirrubina total, con un efecto estadísticamente significativo con la elevación de la AST (HR=1,009; IC95%; 1,007-1,012;  $p \leq 0,001$ ), ALT (HR=1,008; IC 95% 1,006-1,01;  $p \leq 0,001$ ), bilirrubina total (HR=1,23; IC95% 1,173-1,29;  $p \leq 0,001$ ), creatinina (HR=1,53; IC95% 1,398-1,667;  $p \leq 0,001$ ). Los valores de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio no mostraron una tendencia específica en el tiempo (Figura 4).

## DISCUSIÓN

En este estudio para la cohorte de los 67 pacientes durante los 7 años, la intoxicación por PQ predominó en hombres en la tercera década de la vida, características que concuerdan con las descritas en un metaanálisis de Asia, que incluyó 6 estudios para un total de 946 pacientes (19), además con un estudio ecológico local, en el aseguramiento subsidiado de salud, la procedencia de área rural y el trabajar en agricultura (20). Esta información refleja las condiciones de vulnerabilidad de la población afectada, que se relacionan como factor de riesgo para intoxicaciones autoinfligidas (1), que lo denota la ingesta intencional en el 86% de los pacientes de esta investigación.

La mortalidad encontrada fue de 37,3%, cuando la que se ha descrito en el mundo oscila entre 36,7% y 73,6%(21,22), siendo del 6,5% en países donde el PQ está prohibido(23). Además los hombres presentaron un riesgo instantáneo de morir relacionado con un grado mayor de intoxicación, que fue proporcional al incremento de la edad, que pudiera estar influido por el carácter autoinfligido de la intoxicación, lo cual se encontró en un estudio regional(20).

En los pacientes de la cohorte de estudio en los que se obtuvo el dato, la mediana de la cantidad de PQ ingerida fue de 33,5cc (RIQ 15cc – 100cc), que corresponde a 97,5mg/kg para un paciente adulto de 70kg, considerando la presentación comercial de PQ al 20% disponible en Colombia; esta cantidad sobrepasa la dosis tóxica (>20 mg/kg de PQ o concentraciones de PQ en suero > 0.2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  en 24 horas o niveles

séricos mayores de 0.1 mg/ml en las primeras 48 horas) descrita en los estudios que se asocian con resultados fatales (12,24), y coincide con que hubo mayor riesgo de muerte por cada ml ingerido. Esta estimación en la probabilidad de supervivencia se ha estudiado por medio de herramientas que correlacionan las concentraciones séricas de PQ y el tiempo desde la ingesta, entre ellas el nomograma de Proudfoot(25), el índice de Jones(26), SIPP del inglés “severity index of paraquat poisoning”(27). En un análisis *post hoc* encontramos una correlación moderada entre la dosis ingerida y el grado de intoxicación (coeficiente de Spearman=0,46), de tal manera que además de la cuantificación de la concentración de paraquat en plasma, la caracterización precisa de la exposición del paciente podría tener un valor notable para el pronóstico. También en el análisis *post-hoc* se encontró que la ingesta intencional aumentó la mortalidad, lo cual es consistente con gran parte de los estudios (28) sugiriendo que en las intoxicaciones intencionales, la cantidad ingerida es mayor y por ende el riesgo de muerte(22).

De manera consistente en la literatura la mortalidad por PQ se atribuye a las complicaciones presentadas (22), en nuestro estudio todos los casos con insuficiencia respiratoria fallecieron y se asoció en 81,8% a fibrosis pulmonar; se explica porque el pulmón concentra gran parte del tóxico, con lesión del epitelio alveolar favorecido por el transporte de PQ en el sistema de poliaminas en la membrana de las células clara, células alveolares tipo I y II. Esto lleva a pérdida de tensoactivos pulmonares, disfunción de citosinas y generación de estrés oxidativo intracelular que altera el ciclo redox, produce alveolitis aguda y puede progresar a fibrosis pulmonar (8,29). La muerte en una cohorte de Taiwán de los pacientes con falla respiratoria, como en nuestro estudio fue el 100%, se evidenció que el aumento de FiO<sub>2</sub> podría aumentar el estrés oxidativo y empeorar tanto la lesión pulmonar aguda como la toxicidad sistémica (36), dejando así su uso solo exclusivos para casos paliativos; aunque en nuestra cohorte utilizó para este fin, en un 11% fue usado durante la hospitalización, pero la indicación específica no fue objeto de análisis.

Otro hallazgo relevante fue el predominio de insuficiencia hepática en los fallecidos, lo cual no se ha descrito en muchos estudios. El hígado tiene potencial de generar ROS, haciéndolo susceptible de desarrollar lesión celular, se manifiesta con elevación de transaminasas y bilirrubinas(30), este hallazgo se asoció a menor supervivencia en 565 pacientes en Corea durante 1998 a 2001, por aumentos iniciales en la

aspartato aminotransferasa  $77,7 \pm 121,4$  IU/L, alanina aminotransferasa  $63,3 \pm 120$  IU/L), BUN  $22,6 \pm 26,6$  mg/dl y amilasa  $512,2 \pm 794,9$  IU/L dl (31). Además, los pacientes no sobrevivientes de este estudio, al ingreso tuvieron mayores niveles de creatinina y BUN, sumando a la insuficiencia renal como la complicación más frecuente para toda la cohorte. La literatura describe como indicativo de toxicidad el desarrollo de insuficiencia renal durante las primeras etapas, contribuyen la peroxidación lipídica de la membrana celular en el túbulo proximal con evolución a necrosis tubular aguda, la hipoperfusión y la lesión glomerular directa (32), así mismo en el estudio de Hong et al, en el análisis de regresión logística múltiple de 147 pacientes se encontró un aumento significativo de la mortalidad con la alteración de transaminasas y bilirrubinas (OR=8,07; IC95% 2,04-27,18;  $p=0.001$ ), y función renal (OR=9,96; IC95% 3,23-30,74;  $p<0.001$ ) (33). Los otros parámetros de laboratorio evaluados, no mostraron significancia estadística en nuestro estudio, aunque alteraciones en los niveles de lactato, pH, leucocitos y amilasas, pueden tener valor como predictor de mortalidad(19), sin embargo en la actualidad no hay un consenso debido a problemas como la selección de los pacientes, tamaño de muestra pequeños y diferencias en la gravedad de la intoxicación (11). Aunque en este estudio las alteraciones hidroelectrolíticas no mostraron significancia pronóstica, la hipokalemia ( $<3.5$  mmol/L) al ingreso se ha considerado como un factor de riesgo para morir (OR=2,07; IC95% 1,21-3,51;  $p<0.001$ ) (34), dado por tubulopatía proximal, pérdidas gastrointestinales secundarias a la toxicidad gastrointestinal del PQ, y la alteración en las bombas intracelulares de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  por aumento de secreción de catecolaminas y cortisol (34,35), por lo que se debe estar atentos a su medición.

En nuestro estudio la variación en el tiempo de las transaminasas, la bilirrubina total y la creatinina tuvieron significancia estadística como factores pronósticos para mortalidad. Los estudios previos han considerado los valores iniciales como factores pronósticos (37), pero es necesario tener en cuenta que durante el abordaje clínico se instauran conductas médicas que determinan un cambio, al igual que la evolución en la fisiopatología de la toxicidad, por lo cual la estimación del pronóstico solo con valores iniciales de laboratorio pudiera estar sesgada.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran que, al ser un estudio observacional retrospectivo, se pudo presentar un sesgo de medición pues no se siguió un protocolo específico para la realización de exámenes. También, se presentaron datos perdidos por tratarse de la revisión de historias clínicas, aunque, por fortuna, los resultados de laboratorio fueron sistematizados y fue posible garantizar la calidad del dato y la hora de toma de la muestra. El tamaño de muestra pudo afectar el poder para detectar diferencias; y no se midieron otros factores descritos por la literatura como los niveles de PQ en plasma por no disponibilidad de la técnica, y no se analizó el impacto del tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

La dosis ingerida, el carácter intencional de la ingesta, el sexo masculino y la edad son factores asociados con la mortalidad en los pacientes con intoxicación por PQ. Además, paraclínicos como AST, ALT, creatinina y bilirrubina total mostraron un cambio durante el tiempo de estancia hospitalaria que se relacionó con la muerte, por lo cual su evaluación, dado el carácter dinámico en la toxicidad del PQ, por el grado de intoxicación y las intervenciones médicas realizadas, puede ser de utilidad para estudios futuros crear modelos pronósticos dinámicos que incluyan variables y su evolución durante la estancia hospitalaria para optimizar la predicción.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Tsai W-T. A review on environmental exposure and health risks of herbicide paraquat. *Toxicol Environ Chem* [Internet]. 2013;95(2):197–206. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02772248.2012.761999>
2. Suárez Medina O, Narváez Rincón P. Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia. Vol II: Actualización de los capítulos 2 y 3, con énfasis en sustancias de uso industrial. 2017;II.
3. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang S Sen, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;219(February):93–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.002>
4. Nagami H, Maejima F, Nishigaki Y, Natsukawa S. Trends in paraquat poisoning in Japan - viewed from surveys on clinical cases. *J Rural Med JRM*

- [Internet]. 2013;8(2):228–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648748>
5. Intoxicaciones. Periodo epidemiológico XIII. Colombia, 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES PE XIII 2019.pdf>
  6. Línea Nacional de Toxicología. Ministerio de Salud y Protección Social. Consejo Colombiano de Seguridad. CISPROQUIM. Estadísticas de pacientes atendidos por la línea nacional de toxicología.2015.
  7. Buendía JA, Chavarriaga GJR, Zuluaga AF. Burden of paraquat poisoning in the department of Antioquia, Colombia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):1–7.
  8. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: Mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol*. 2008;38(1):13–71.
  9. Mainwaring G, Lim FL, Antrobus K, Swain C, Clapp M, Kimber I, et al. Identification of early molecular pathways affected by paraquat in rat lung. *Toxicology*. 2006;225(2–3):157–72.
  10. Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F, Naser K, Jeganathan K, Ariyananada PL, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning—a randomised controlled trial. *Clin Toxicol*. 2018;56(7):633–9.
  11. Chen H, Hu L, Li H, Hong G, Zhang T, Ma J, et al. An Effective Machine Learning Approach for Prognosis of Paraquat Poisoning Patients Using Blood Routine Indexes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(1):86–96.
  12. Cao ZX, Zhao Y, Gao J, Feng SY, Wu CP, Zhai YZ, et al. Comparison of severity index and plasma paraquat concentration for predicting survival after paraquat poisoning: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2020;99(6).
  13. Iyyadurai R, Mohan J, Jose A, Das S, Johnson J, Gunasekaran K. Paraquat poisoning management. *Curr Med Issues*. 2019;17(2):34.
  14. Mohamed F, Endre Z, Jayamanne S, Pianta T, Peake P, Palangasinghe C, et al. Mechanisms underlying early rapid increases in creatinine in paraquat poisoning. *PLoS One*. 2015;10(3):1–16.
  15. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: A systematic review. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003;96(11):809–24.
  16. Wolkewitz M, Allignol A, Harbarth S, De Angelis G, Schumacher M, Beyersmann J. Time-dependent study entries and exposures in cohort studies can easily be sources of different and avoidable types of bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012;65(11):1171–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.008>
  17. Feng MX, Li YN, Ruan WS, Lu YQ. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Sci Rep*

- [Internet]. 2018;8(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29800-0>
18. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346(2).
  19. Wang WJ, Zhang LW, Feng SY, Gao J, Li Y. Sequential organ failure assessment in predicting mortality after paraquat poisoning: A meta-analysis. Sun Q, editor. *PLoS One*. 2018 Nov;13(11):e0207725.
  20. Buendía JA, Restrepo Chavarriaga GJ, Zuluaga AF. Social and economic variables related with Paraquat self-poisoning: an ecological study. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 Mar 27;20(1):404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220225>
  21. Oghabian Z, Williams J, Mohajeri M, Nakhaee S, Shojaeepour S, Amirabadizadeh A, et al. Clinical features, treatment, prognosis, and mortality in paraquat poisonings: A hospital-based study in Iran. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2019;8(3):129. Available from: <http://www.jrpp.net/text.asp?2019/8/3/129/269278>
  22. Goudarzi F, Armandeh J, Jamali K, Rahmati H, Meisami A AH. Mortality Analysis of Patients with Paraquat Poisoning Treated at Two University Hospitals in Shiraz, Iran. *Asia Pacific J Med Toxicol* [Internet]. 2014;3:141–5. Available from: <http://apjmt.mums.ac.ir>
  23. Kim J, Shin S Do, Jeong S, Suh GJ, Kwak YH. Effect of prohibiting the use of Paraquat on pesticide-associated mortality. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–11.
  24. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *Qjm*. 2009;102(4):251–9.
  25. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1979 Aug 18;2(8138):330–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673679903453>
  26. Jones AL, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *QJM* [Internet]. 1999 Oct;92(10):573–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10627878>
  27. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of paraquat poisoning. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1988 Jun 11;1(8598):1333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2897577>
  28. Zhang Y, Yu B, Wang N, Li T. Acute poisoning in Shenyang, China: A retrospective and descriptive study from 2012 to 2016. *BMJ Open*. 2018;8(8):1–11.
  29. Sun B, Chen YG. Advances in the mechanism of paraquat-induced pulmonary injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1597–602.

30. Yang CJ, Lin JL, Lin-Tan DT, Weng CH, Hsu CW, Lee SY, et al. Spectrum of toxic hepatitis following intentional paraquat ingestion: Analysis of 187 cases. *Liver Int.* 2012;32(9):1400–6.
31. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health.* 2002;18(4):201–6.
32. Weng CH, Chen HH, Hu CC, Huang WH, Hsu CW, Fu JF, et al. Predictors of acute kidney injury after paraquat intoxication. *Oncotarget.* 2017;8(31):51345–54.
33. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett.* 2000;118(1–2):53–9.
34. Chang MW, Chang SS, Chien-Chang LEE, Sheu BF, Young YR. Hypokalemia and hypothermia are associated with 30-day mortality in patients with acute paraquat poisoning. *Am J Med Sci.* 2008;335(6):451–6.
35. Liu ZQ, Wang HS, Gu Y. Hypokalemia is a biochemical signal of poor prognosis for acute paraquat poisoning within 4 hours. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):837–43.
36. Wu MR, Hsiao CY, Cheng CH, Liao FC, Chao CL, Chen CY, et al. Is endotracheal intubation a non-beneficial treatment in patients with respiratory failure due to paraquat poisoning? *PLoS One.* 2018;13(3):1–7.
37. Lee JH, Hwang SY, Kim HR, Kim YW, Kang MJ, Cho KW, et al. Effectiveness of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, and simplified acute physiology score II prognostic scoring systems in paraquat-poisoned patients in the intensive care unit. *Hum Exp Toxicol.* 2017;36(5):431–7.



## TABLAS

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat atendidos en un hospital de alta complejidad de Colombia (n=67).**

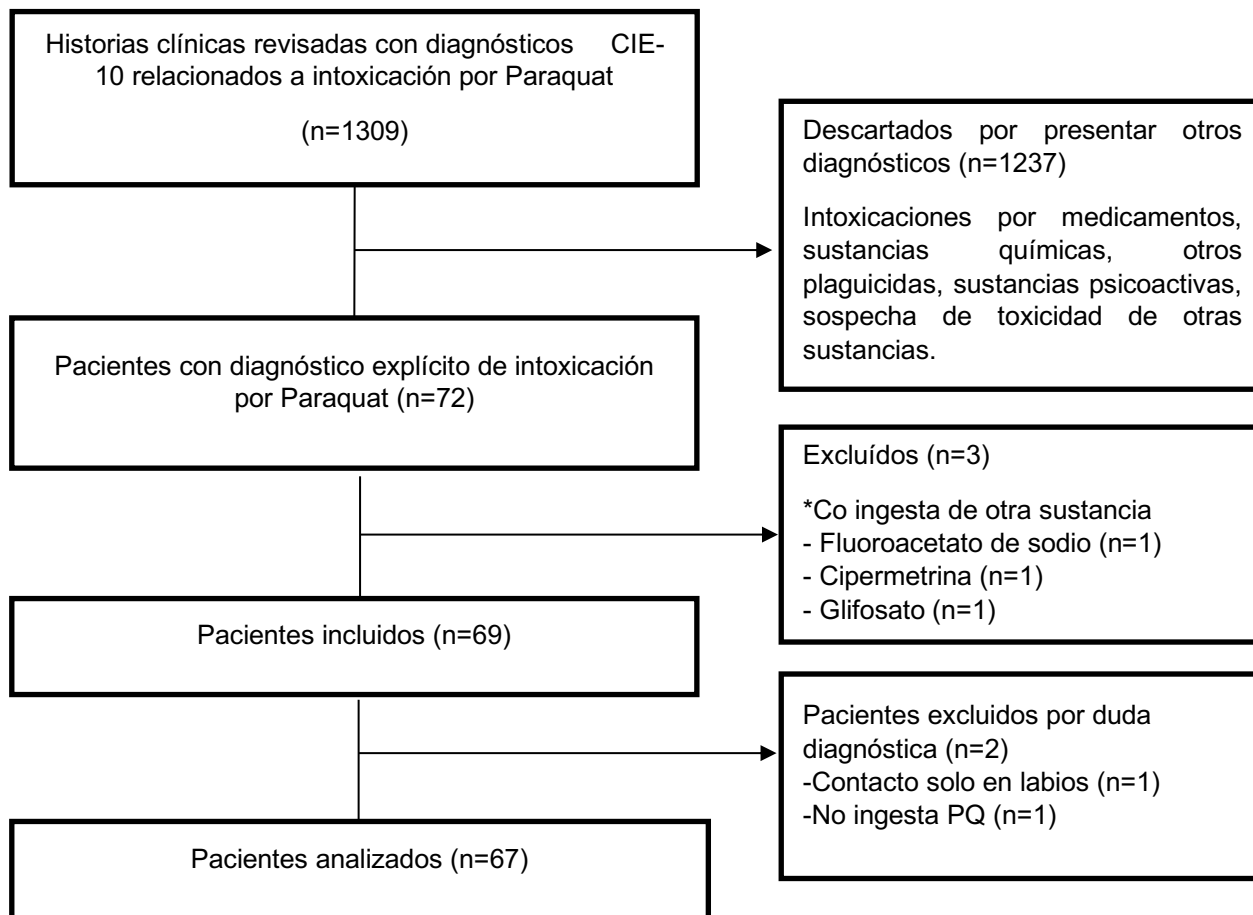
Característica	Resultado	
<b>Edad en años, Me (RIQ)</b>	21	15 - 26
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	38	56,7
<b>Estado civil</b>		
Soltero	34	50,7
Unión libre o casado	24	35,8
Separado	2	3,0
Sin información	7	10,4
<b>Ocupación, n (%)</b>		
Agricultor	22	32,8
Ama de casa	12	17,9
Oficios varios	4	5,9
N/A Menor de edad	22	32,8
Desempleados	7	10,4
<b>Escolaridad, n (%)</b>		
No escolarizado	2	2,9
Primaria	19	1,49
Bachillerato	24	28,3
Técnico	1	35,8
Sin información	21	31,3
<b>Procedencia, n (%)</b>		
Rural	46	68,6
Urbana	21	31,3
<b>Seguridad social, n (%)</b>		
Subsidiado	58	86,5
Contributivo	9	13,3
<b>Ingesta intencional, n (%)</b>	58	86,6
<b>Cantidad ingerida en ml, Me (RIQ)</b>	33,5	15-100
<b>Grado de intoxicación, n (%)</b>		
Leve	27	40,3
Moderada	14	20,9
Grave	21	31,3
Fulminante	5	7,5
<b>Estancia hospitalaria en horas, Me (RIQ)</b>	300	188-439
<b>Medidas de descontaminación, n (%)</b>		
Lavado gástrico	38	56,7
Carbón activado dosis única	20	39,8
Carbón activado dosis repetida	13	19,4
Irrigación intestinal	10	14,9
Terapia extracorpórea	8	11,9
<b>Medicamentos administrados, n (%)</b>		
Dexametasona	15	22,3
Metilprednisolona	34	50,7
Ciclofosfamida	31	46,2
N-acetil cisteína	62	97,5
Vitamina E	60	89,5
Vitamina A	8	11,9
Propranolol	59	88,0
<b>Uso de oxígeno, n (%)</b>	14	20,9
Ingreso	1	7,1
Durante hospitalización	8	57,1
Fines paliativos	5	35,7

Abreviaturas: Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico; %: porcentaje; n: número N/A no aplica

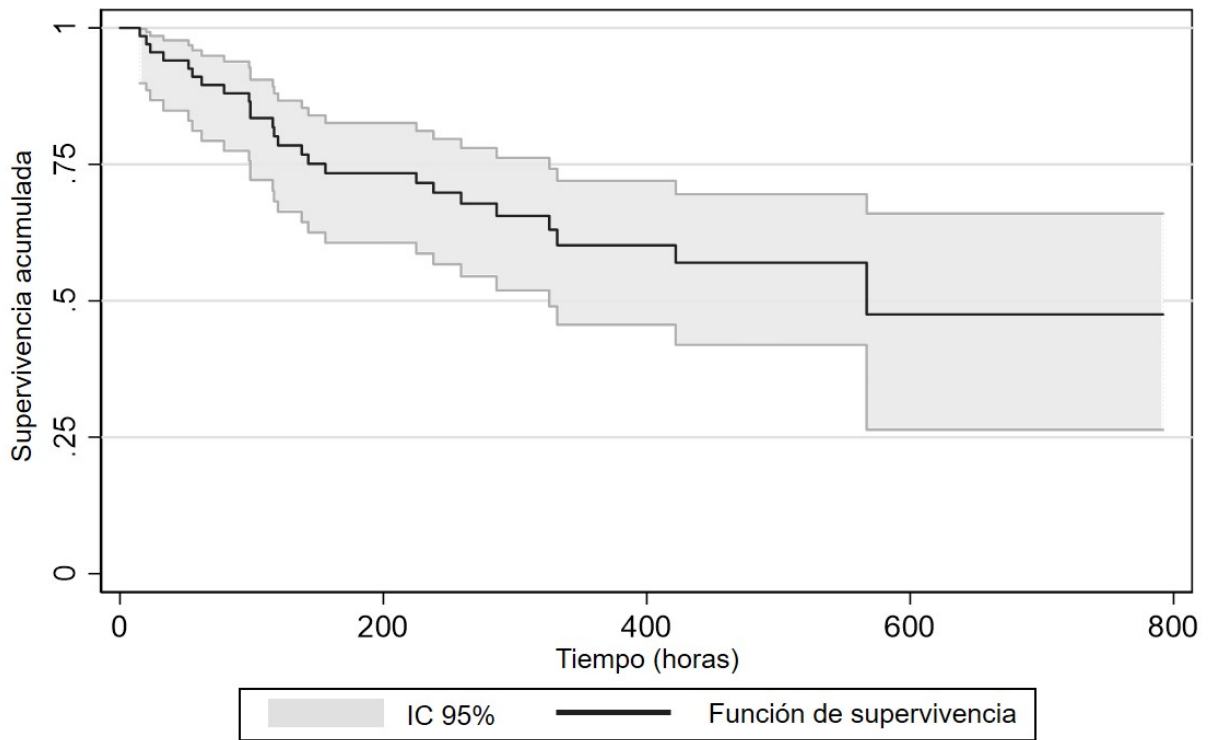
**Tabla 2. Exámenes de laboratorio al ingreso a un hospital de alta complejidad de una cohorte de pacientes con intoxicación por paraquat (n=67)**

Examen	Todos los individuos		Sobrevivientes		No sobrevivientes	
	Me	RIQ	Me	RIQ	Me	RIQ
Sodio (mEq/l)	138	136-140	138	137-139	138	134-140,3
Potasio (mEq/l)	3,8	3,5-4,2	3,9	3,5-4,2	3,7	3,3-4,2
Cloro (mEq/l)	105	102-108	105	103-108	101	98-104,8
Magnesio (mg/dl)	1,8	1,6-2	1,8	1,6-2	1,8	1,5-2,1
Calcio (mg/dl)	9	8,4-9,5	9	8,4-9,5	9	8,3-9,4
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9	0,59-2,48	0,7	0,42-0,96	5,8	1,53-10,2
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,4	0,24-1,84	0,3	0,18-0,39	4,8	0,62-7,7
ALT (UI/L)	24	13-51	17,5	12-30,8	124	43,2-219
AST (UI/L)	21	13,3-42,8	12	12-23	92	44-139
PT (segundos)	13,1	12-14,2	13	12,3-15,1	13	11,9-14
INR	1,2	1,1-1,3	1,2	1,12-1,3	1,2	1,06-1,2
Creatinina(mg/dl)	0,9	0,7-2	0,8	0,7-1,2	2,8	1,3-5,3
BUN (mg/dl)	19	11-41,5	13	10-24	52	34-74,5
pH	7,4	7,33-7,43	7,4	7,35-7,43	7,3	7,31-7,44
Lactato (mmol/L)	2	1,4-2,6	1,9	1,47-2,57	2,1	1,4-3,3

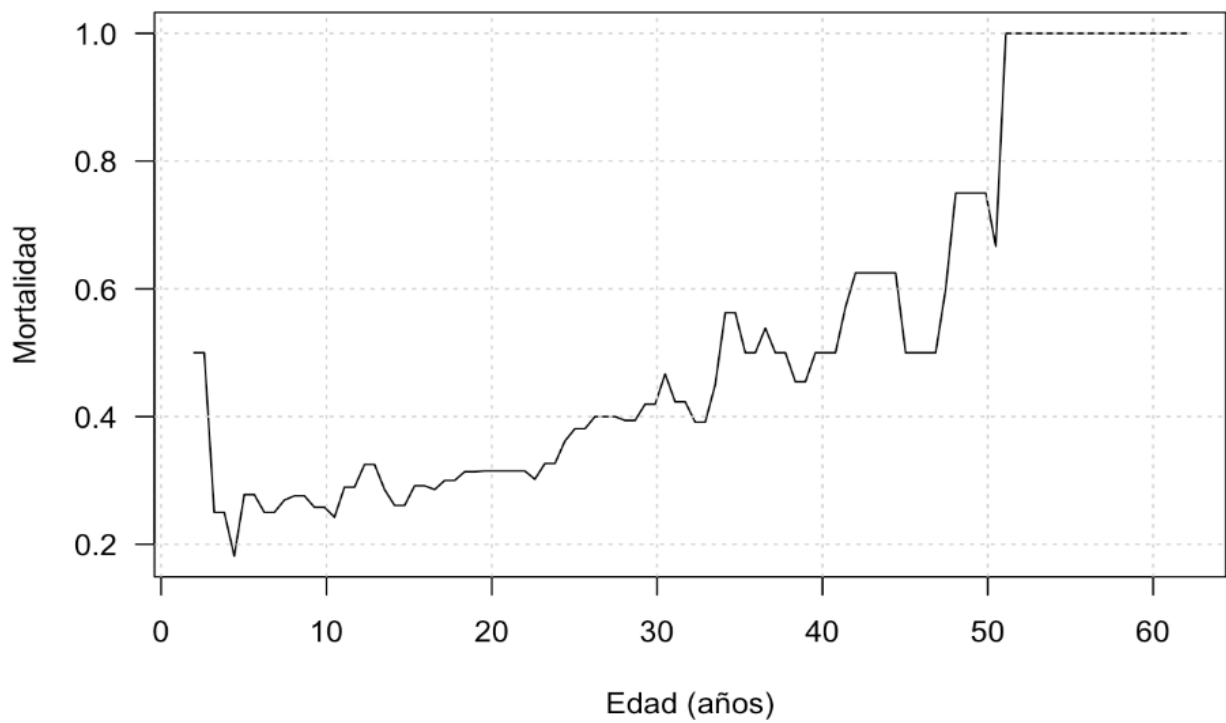
## FIGURAS



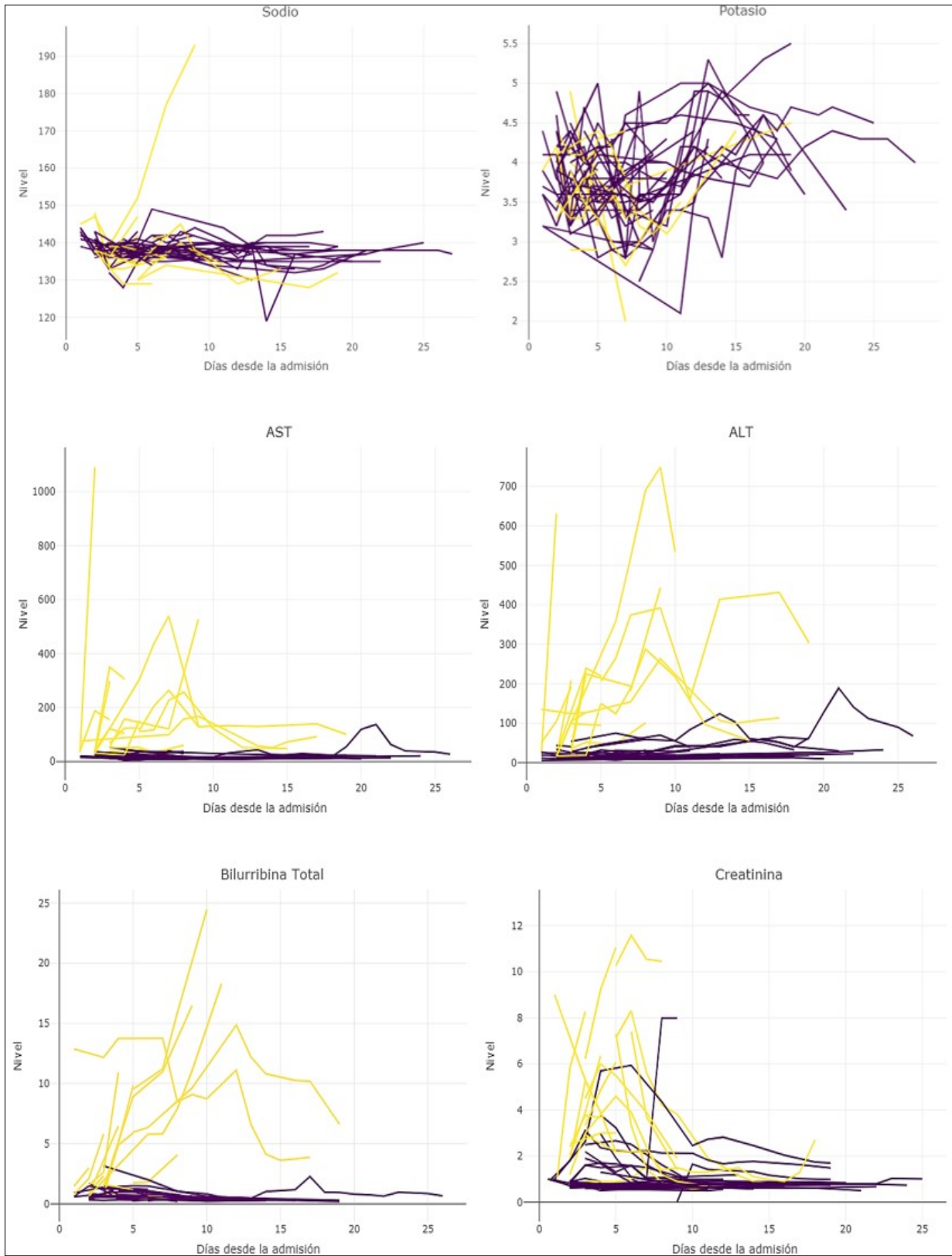
**Figura 1. Flujograma del reclutamiento e inserción de la cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat atendidos en un hospital de alta complejidad de Colombia.**



**Figura 2: Función de supervivencia por el método de Kaplan-Meier de una cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat (n=67) atendidos en un hospital de alto nivel de Colombia.**



**Figura 3. Mortalidad móvil en función de la edad en una cohorte de pacientes con intoxicación por Paraquat (n=67) atendidos en un hospital de alto nivel de Colombia.**



**Figura 4. Gráfico de espaguetis que muestra la variación en el tiempo de sodio (A), potasio (B), AST (C), ALT (D), bilirrubina total (E) y creatinina (F). En amarillo se representan los no sobrevivientes y en morado los sobrevivientes.**