

Efecto de la N-acetilcisteína inhalada en el desarrollo de fibrosis pulmonar de ratas intoxicadas con Paraquat.

Effect of n-acetylcysteine inhaled in the development of pulmonary fibrosis of intoxicated rats with paraquat

Tibisay Rojas de M ¹, Gabriel Rincón².

RESUMEN

El Paraquat (PQ) es un herbicida de contacto bipyridílico ampliamente utilizado en agricultura. La intoxicación en humanos por este agente ocasiona fibrosis pulmonar. Evaluamos los cambios histológicos pulmonares de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con N-acetilcisteína (NAC) administrada vía inhalatoria. Realizamos un estudio experimental descriptivo con 25 ratas adultas, machos cepa Wistar, divididas en cinco grupos. Al grupo I no se les administro ni PQ ni NAC. Grupo II, recibió NAC inhalada a 15mg/kg diaria c/12 horas. Grupo III, PQ vía oral (VO) 15mg/kg. Grupo IV, PQ a 15mg/kg, por VO y a la hora NAC 150mg/kg. Grupo V, PQ a 15mg/kg, por VO y a las seis horas NAC dosis de 150mg/kg. Los pulmones fueron extraídos y se evaluaron mediante cortes histológicos. Resultados: Los grupos I y II (supervivencia del 100%, n=10) no desarrollaron sintomatología de intoxicación. Grupos III, IV y V predominaron síntomas respiratorios, diversos grados de edema pulmonar, enfisema, congestión vascular y hemorragia intra-alveolar focal. La eficacia de la NAC sobre la intoxicación por PQ en términos de supervivencia al primer día, fue del 100% y al segundo día, fue del 80% (p= 0,005; prueba Chi-cuadrado). El PQ indujo un proceso inflamatorio (agudo-crónico) por infiltrado de segmentados neutrófilos y linfocitos, lo cual fue revertido parcialmente por la administración inhalada de NAC. Conclusión: Los cambios histopatológicos observados a nivel pulmonar fueron aminorados por el tratamiento con NAC, lo que sugiere un posible efecto protector de este fármaco sobre el daño oxidativo inducido por el herbicida.

Palabras clave: Paraquat, N-acetilcisteína, Fibrosis, Intoxicación.

ABSTRACT

Paraquat (PQ) is a bipyridyl contact herbicide widely used in agriculture. Intoxication in humans by this agent causes pulmonary fibrosis. We evaluated pulmonary histological changes of rats intoxicated with PQ and treated with N-acetylcysteine (NAC) administered via inhalation. We conducted a descriptive experimental study with 25 adult rats, male Wistar strain, divided into five groups. Group I was not administered PQ or NAC. Group II, received NAC inhaled at 15mg/kg daily c/12 hours. Group III, PQ orally (VO) 15mg/kg. Group IV, PQ at 15mg/kg, by VO and at hour NAC 150mg/kg. Group V, PQ at 15mg/kg, by VO and at six hours NAC dose of 150mg/kg. The lungs were extracted and evaluated by histological sections. Results: Groups I and II (100% survival, n=10) did not develop intoxication symptoms. Groups III, IV and V predominantly respiratory symptoms, various degrees of pulmonary edema, emphysema, vascular congestion and focal intra-alveolar hemorrhage. The efficacy of NAC on PQ poisoning in terms of survival on the first day was 100% and on the second day it was 80% (p = 0.005, Chi-square test). The PQ induced an inflammatory process (acute-chronic) by infiltration of segmented neutrophils and lymphocytes, which was partially reversed by the inhaled administration of NAC. Conclusion: The histopathological changes observed at the pulmonary level were reduced by the treatment with NAC, which suggests a possible protective effect of this drug on the oxidative damage induced by the herbicide.

Key words: PQ, N-acetylcysteine, Fibrosis, Intoxication.

INTRODUCCIÓN

El paraquat es un herbicida del grupo bipyridílico cuyo nombre químico es el 1-1'-dimetil-4-4'-bipyridilo es un potente herbicida de contacto, de amplia utilización en la agricultura ⁽¹⁾, se presenta en forma líquida en concentraciones del 20%

para uso agrícola, sintetizado en 1882. Sin embargo, sus propiedades plaguicidas fueron descubiertas para el año de 1959, introduciéndose en el comercio en 1962. Su uso como herbicida agrícola de amplio espectro se extendió en la década de los 60's, siendo ampliamente utilizado debido a su rápida desactivación en contacto con

1 Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología Postgrado de Toxicología. Tlf. (+58) 274-2403108.

2 -Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología. Postgrado de Toxicología

Autor de correspondencia: Tibisay Rojas. E-mail: tibisayrojas03@gmail.com

el suelo. Sus propiedades físico-químicas son: incoloro-amarillo, sólido, cristalino, insoluble en hidrocarburos, pero muy soluble en agua, no se degrada rápidamente en soluciones ácidas, solo en soluciones alcalinas ⁽²⁾.

La intoxicación en humanos y animales por este agente puede ocasionar lesiones en múltiples órganos como riñón hígado, corazón y tracto gastrointestinal, pero destaca de forma especial el compromiso pulmonar, responsable de gran parte de los casos de fallecimiento ⁽³⁾.

La toxicidad específica en el pulmón se puede explicar en parte por la acumulación selectiva de PQ en este órgano en comparación con otros tejidos. La toxicidad es debida a que el PQ es reducido por la NADPH-citocromo C-reductasa en presencia de NADPH y a continuación es reoxidado por el oxígeno con gran producción de radicales superóxido (O₂⁻) que luego se oxidan a peróxido (H₂O₂). Estas especies de radicales de oxígeno atacan las membranas celulares produciendo una gran agresión a la estructura y función celular por peroxidación lipídica contribuyendo a la fibrosis pulmonar ^(3,4).

Para contrarrestar los efectos oxidantes de los radicales libres, el organismo cuenta con un sistema de defensa antioxidante que interactúa con las especies reactivas de oxígeno para mantener el equilibrio prooxidante/antioxidante. Este sistema está constituido por antioxidantes primarios o endógenos como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, ferritina, ceruloplasmina y antioxidantes exógenos como la vitamina A, E, C y la N-acetilcisteína (NAC) ⁽⁵⁾.

La NAC, un compuesto precursor del glutatión y potente antioxidante, ha demostrado que es capaz de aumentar los niveles de glutatión tanto in vivo como in vitro, cuando es administrado previo a la exposición al PQ. Este compuesto actúa suprimiendo los niveles séricos de malondialdehído y la producción de aniones su peróxido y es efectivo en tratamiento de la intoxicación por PQ al reducir la destrucción del tejido pulmonar a través de la disminución de la infiltración de células inflamatorias en el estroma intersticial y la menor congestión vascular ⁽⁶⁾.

Tomando en consideración que el principal daño producido por el PQ ocurre a nivel pulmonar y que la NAC puede ser utilizada para remover radicales libres en estados agudos de peroxidación lipídica se decidió realizar la siguiente investigación con el objetivo de evaluar los cambios histológicos en pulmón de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con NAC administrándose esta última de forma inhalada.

El uso de PQ ha sido objeto de controversia a lo largo de las últimas dos décadas, especialmente con respecto la seguridad de los agricultores y trabajadores agrícolas en los países en desarrollo. Las intoxicaciones intencionales y no intencionales con PQ, sobre todo entre los trabajadores agrícolas y los habitantes de las zonas rurales, han dado lugar a preocupación entre las autoridades sanitarias nacionales, los sindicatos de trabajadores y organizaciones no gubernamentales en diferentes países ⁽⁷⁾.

De acuerdo con la Agencia de Protección ambiental de Estados Unidos, el PQ en animales de laboratorio ha demostrado ser altamente tóxico cuando es inhalado y moderadamente tóxico cuando la intoxicación ocurre por vía oral ⁽⁸⁾. La molécula de PQ tiene predilección por los tejidos con mayor saturación de oxígeno, debiéndose el daño causado principalmente a la peroxidación lipídica de la membrana celular. La muerte en el individuo ocurre principalmente por el daño a nivel pulmonar debido a la fibrosis pulmonar que lleva a insuficiencia respiratoria y la muerte. Las propiedades antioxidantes de la NAC han sido probadas en numerosos estudios clínicos y experimentales observándose que in vitro disminuye el daño producido a las células epiteliales por peróxido de hidrógeno, previene la inactivación oxidativa de la α -1-antitripsina y la activación del NF- κ B ⁽⁹⁾.

Recientemente, se ha demostrado en diferentes estudios que la NAC inhalada o administrada es capaz de inhibir casi por completo la lesión fibrogénica inducida por agentes como la bleomicina en ratones, de igual manera, es capaz de inhibir la lesión fibrótica inducida por el cloruro de cadmio ⁽¹⁰⁾ Wong y cols ⁽¹¹⁾, en el año 2000, reportaron los resultados de una revisión de las intoxicaciones agudas por PQ atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario

de Los Andes, Mérida-Venezuela durante los años 1982 a 1999. Encontraron que la etiología en el 75 % de los casos fue por intento suicida y en más del 90 % de los casos la vía de absorción fue gastrointestinal. Sin embargo, el número de pacientes fallecidos fue bajo con una media de 2,2 defunciones anuales y atribuyen el número bajo de decesos a la introducción de la de NAC en los protocolos de tratamiento usada vía endovenosa. No obstante, la literatura no ofrece información del efecto del NAC utilizado en forma inhalada en casos de intoxicación por PQ al actuar de manera directa sobre el parénquima pulmonar.

Conocer las características de la intoxicación por PQ y el efecto del NAC inhalado en la prevención del desarrollo de fibrosis pulmonar se considera el punto de partida para establecer pautas de tratamiento ante este problema. El presente trabajo intenta determinar el posible efecto benéfico que tendría el NAC utilizado de manera inhalada en la prevención de la fibrosis pulmonar secundaria a intoxicación por PQ en un modelo experimental. Otro objetivo que persigue este estudio, es determinar el grado de fibrosis relacionado con el tiempo entre la administración del tóxico y la administración de NAC con el fin de establecer pautas de manejo y mejorar el pronóstico del paciente.

MATERIALES Y METODOS.

El diseño del estudio es experimental y descriptivo. En el Bioterio de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela), se estudiaron un total de 25 ratas adultas, machos de la cepa Wistar, con un peso promedio de $238,4 \pm 14,2$ gramos, y sin ningún tipo de tratamiento previo. Las mismas fueron sometidas a un periodo de readaptación de 7 días, durante el cual se les suministró una atención integral, en sus respectivas jaulas, adecuadas para su especie e identificadas con tarjetas correspondientes y condiciones estándar de agua, luz, humedad y temperatura; fueron alimentadas con ratarina granulada y el consumo de agua fue ad libitum, durante todo el periodo experimental. Las 25 ratas fueron distribuidas en 5 grupos de la siguiente manera:

Grupo 1: (control) 5 ratas a quienes no se les administró PQ ni NAC.

Grupo 2: 5 ratas a quienes se les administró solo NAC inhalada a dosis de 150 mg/kg de peso diaria

cada 12 horas.

Grupo 3: 5 ratas a quienes se les administró 15 mg/kg peso de PQ vía oral.

Grupo 4: 5 ratas a quienes se les administró 15 mg kg peso de PQ vía oral y posteriormente a la 1 hora se les administro 150 mg kg peso de NAC.

Grupo 5: 5 ratas a quienes se les administró 15 mg kg peso de PQ vía oral y posteriormente a la 6 hora se les administró 150 mg/kg peso de NAC.

Durante 16 días a las ratas de los grupos 2, 4, 5 se le administró NAC cada 12 horas a la dosis descrita. Al final de los 16 días, los pulmones de las ratas supervivientes de estos grupos fueron extraídos y mediante cortes histológicos se evaluó el grado de fibrosis que desarrollaron. Al grupo 3 posterior a la muerte de las ratas se extrajeron los pulmones y mediante cortes histológicos se evaluó el grado de fibrosis que desarrollaron. Grupo 1 al cabo de 16 días se sacrificaron las ratas por inyección intraperitoneal de propofol, se extrajeron los pulmones y mediante cortes histológicos se evaluaron.

ANALISIS DE LOS DATOS

El procedimiento estadístico se efectuó mediante el análisis de frecuencia a partir de estudio por datos categóricos y se aplicó ANOVA para el análisis de las variables numéricas. En todos los casos se aceptó un nivel de significación de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Al valorar la acción global de la NAC sobre la intoxicación por PQ en términos de la sobrevivencia al primer día, se encontró que el 100 % ($n=5$) de las ratas de los grupos IV y V sobrevivieron, en comparación con el 100 % ($n=5$) de las ratas del grupo III, todas las cuales murieron al primer día de haber sido intoxicadas. Mientras que todas las ratas de los grupos I y II también sobrevivieron al primer día. La asociación planteada fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$; prueba Chi-cuadrado) (**Tabla 1**).

En cuanto a la sobrevivencia al segundo día, al valorar la acción global de la NAC sobre la intoxicación por PQ, se encontró que el 80 % ($n=4$) de las ratas de los grupos IV y V sobrevivieron (sólo una rata falleció en cada grupo), en comparación con el 100 % ($n=5$) de las ratas del grupo III, todas las cuales ya habían muerto al primer día de haber sido intoxicadas. Todas las ratas de los gru-

pos I y II también sobrevivieron al primer día. La asociación planteada fue estadísticamente significativa ($p= 0,001$; prueba Chi-cuadrado) (Tabla 2).

La eficacia de la NAC sobre la intoxicación por PQ en términos de la sobrevivencia al primer día, fue del 100 %, debido a que todas las ratas de los grupos IV y V ($n= 5$; respectivamente) sobrevivieron, en comparación con el 100 % ($n= 5$) de las ratas del grupo III, todas las cuales murieron al primer día de haber sido intoxicadas. La asociación planteada fue estadísticamente significativa ($p= 0,001$; prueba Chi-cuadrado) (Tabla 3).

Tabla 1. Acción global de la NAC en ratas intoxicadas con PQ, según la presencia de Muerte al primer día. Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la ULA.

| Grupos tratamiento | | Muerte al primer día | | | |
|--------------------|---|----------------------|-------|-------|-------|
| | | Sí | No | Total | P |
| I | N | - | 5 | 5 | <0,05 |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| II | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| III | N | 5 | - | 5 | |
| | % | 100,0 | - | 100,0 | |
| IV | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| V | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| Total | N | 5 | 20 | 25 | |
| | % | 20,0 | 80,0 | 100,0 | |

Fuente: Formato de Recolección de Datos; I= no PQ; no NAC; II= sólo NAC; III= sólo PQ; IV= PQ y NAC a la hora; V= PQ y NAC a las seis horas

Tabla 2. Acción global de la NAC en ratas intoxicadas con PQ, según la presencia de Muerte al segundo día. Departamento de Farmacología y Toxicología la Facultad de Medicina de la ULA.

| Grupos tratamiento | | Muerte al segundo día | | | |
|--------------------|---|-----------------------|-------|-------|-------|
| | | Sí | No | Total | P |
| I | N | - | 5 | 5 | 0,001 |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| II | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| III | N | 5 | - | 5 | |
| | % | 100,0 | - | 100,0 | |
| IV | N | 1 | 4 | 5 | |
| | % | 20 | 80,0 | 100,0 | |
| V | N | 1 | 4 | 5 | |
| | % | 20 | 80,0 | 100,0 | |
| Total | N | 7 | 18 | 25 | |
| | % | 28,0 | 72,0 | 100,0 | |

Fuente: Formato de Recolección de Datos.

La eficacia de la NAC sobre la intoxicación por PQ en términos de la sobrevivencia al segundo día, fue del 80 %, debido a que cuatro de las ratas de los grupos IV y V ($n= 4$; respectivamente) sobrevivieron, en comparación con el 100 % ($n= 5$) de las ratas del grupo III, todas las cuales murieron al primer día de haber sido intoxicadas. La asociación planteada fue estadísticamente significativa ($p= 0,005$; prueba Chi-cuadrado) (Tabla 4).

En los dos primeros grupos, ninguna de las ratas estudiadas murió ($n= 10$). No desarrollaron

Tabla 3. Eficacia de la NAC en ratas intoxicadas con PQ, según la presencia de Muerte al primer día. Departamento de Farmacología y Toxicología la Facultad de Medicina de la ULA.

| Grupos tratamiento | | Muerte al primer día | | | |
|--------------------|---|----------------------|-------|-------|-------|
| | | Sí | No | Total | P |
| III | N | 5 | - | 5 | 0,001 |
| | % | 100,0 | - | 100,0 | |
| IV | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| V | N | - | 5 | 5 | |
| | % | - | 100,0 | 100,0 | |
| Total | N | 5 | 10 | 15 | |
| | % | 20,0 | 80,0 | 100,0 | |

Fuente: Formato de Recolección de Datos.

sintomatología de intoxicación. En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en el grupo II, en dos de las ratas estudiadas se encontró "congestión vascular" y en una "edema pulmonar". En el grupo I no se encontró ningún hallazgo histopatológico.

En los grupos III, IV y V, predominaron la presencia de síntomas de afectación respiratoria y diversas formas de daño histopatológico. Así, todas las ratas de los grupos IV y V desarrollaron disnea, náuseas, vómitos, tos y distensión abdominal, mientras

Tabla 4. Eficacia de la NAC en ratas intoxicadas con PQ, según la presencia de Muerte al segundo día. Departamento de Farmacología y Toxicología la Facultad de Medicina de la ULA.

| Grupos tratamiento | | Muerte al segundo día | | | |
|--------------------|---|-----------------------|------|-------|-------|
| | | Sí | No | Total | P |
| III | N | 5 | - | 5 | 0,005 |
| | % | 100,0 | - | 100,0 | |
| IV | N | 1 | 4 | 5 | |
| | % | 20 | 80,0 | 100,0 | |
| V | N | 1 | 4 | 5 | |
| | % | 20 | 80,0 | 100,0 | |
| Total | N | 7 | 8 | 15 | |
| | % | 46,7 | 53,3 | 100,0 | |

Fuente: Formato de Recolección de Datos.

que las del grupo III, sólo desarrollaron disnea, tos y distensión abdominal. En cuanto a los hallazgos de histopatología, todas las ratas del grupo III presentaron evidencia de edema pulmonar y de enfisema, sólo tres presentaron hallazgos de congestión vascular y dos hemorragias intra-alveolar focales. En los grupos IV y V, todas presentaron evidencias de congestión vascular y edema pulmonar. El enfisema pulmonar

se encontró en las cinco ratas del grupo IV y en cuatro del grupo V. La hemorragia intra-alveolar focal se reconoció en tres ratas del grupo IV y en cuatro del grupo V. Finalmente, la inflamación crónica moderada intersticial se observó en dos ratas del grupo IV y en tres del grupo V.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se pudo observar que el PQ indujo un proceso inflamatorio (agudo-crónico) representado fundamentalmente por infiltrado de segmentados neutrófilos y linfocitos, lo cual fue revertido parcialmente por la administración inhalada de NAC.

Se pudo comprobar una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia entre las ratas que fueron intoxicadas con PQ sin recibir tratamiento con NAC inhalada en comparación con las ratas de los grupos que si recibieron esta última. Experimentos tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado

que el estrés oxidativo producido a partir de la intoxicación por PQ es capaz de causar alteraciones en componentes esenciales del pulmón contribuyendo tanto a las anormalidades histopatológicas como a los cambios funcionales ^(12,13).

La presencia de radicales libres puede alterar directamente la función de las membranas y organelos intracelulares e incluso iniciar la cascada de la inflamación; la suplementación con antioxidantes como estrategia terapéutica conlleva a la inhibición de formación de dichos radicales y de esta manera también se interrumpe el proceso inflamatorio ^(14,15). En este sentido, la NAC exhibe propiedades antioxidantes directas e indirectas; su grupo tiol libre es capaz de interactuar con los grupos electrofílicos de las especies reactivas de oxígeno. Esta interacción conduce a la formación intermedia de NAC-tiol con NAC disulfuro como principal producto final. Además, ejerce un efecto antioxidante indirecto al aumentar los niveles de glutatión (GSH) cuya concentración intracelular es esencial para superar los efectos nocivos de los agentes tóxicos como el PQ ^(15,16).

Se pudo observar que la supervivencia fue mayor en el grupo al que se le administró NAC a las seis horas en comparación al grupo en que se le administró a la hora de la intoxicación. Lo cual puede ser de utilidad al establecer futuros protocolos de tratamiento con NAC por vía inhalada.

En el grupo III al que no se le administró NAC se observó cambios a nivel pulmonar dado por congestión pulmonar, edema pulmonar, enfisema y hemorragia intraalveolar focal, cuyo resultado es similar a los reportados por Landaeta y col. ⁽¹⁷⁾, quienes han reportado que el principal daño inducido por PQ ocurre a nivel pulmonar debido a que las toxinas se acumulan por medio de un transportador activo en las células claras y los neumocitos tipo I y II. Bus y col. ⁽¹⁸⁾ reportaron que tanto el edema alveolar e intersticial como la cascada de inflamación aguda se desarrollan posterior a la destrucción del epitelio alveolar por el tóxico.

Akahori y col. ⁽¹⁵⁾ al evaluar las características morfológicas de los pulmones de modelos experimentales de ratas intoxicadas con PQ

demonstró que la patogénesis de la fibrosis pulmonar que ocurría era semejante a la observada en el humano y dividió el proceso en dos estadios: destructivo y proliferativo. El destructivo corresponde a la fase aguda que cursa con cambios inflamatorios a nivel pulmonar, edema, congestión capilar y destrucción de los alvéolos pulmonares o enfisema que se observó de manera característica en las ratas del grupo III a quienes no se les administró NAC. El estadio proliferativo o fase crónica, es consistente también con procesos inflamatorios y dispersión de células libres dentro del espacio alveolar, que se correlaciona con los hallazgos histopatológicos encontrados en el pulmón de las ratas de los grupos IV y V.

En el presente estudio se observaron cambios histológicos compatibles con ambos estadios en los animales de experimentación tratados con NAC y no encontrándose la instauración de fibrosis pulmonar. Hallazgos similares fueron demostrados por Yeh y col. ⁽⁶⁾, en el tejido pulmonar de ratas intoxicadas con PQ identificando daño alveolar difuso con congestión vascular, edema intersticial y agregación de leucocitos polimorfonucleares, cambios que fueron aminorados con el tratamiento con NAC post PQ con menor infiltración de células inflamatorias en el intersticio y menor congestión vascular.

En el mismo estudio, se demostró que el tratamiento con NAC es capaz de mejorar significativamente la mortalidad en la intoxicación por PQ en ratas. Estos autores describen que el efecto benéfico del NAC es favorable cuando el PQ es administrado a una dosis letal de 70 mg/kg y declina gradualmente a medida que la dosis del tóxico aumenta. El mismo autor describe que la declinación de la efectividad del NAC a dosis mayores de 70 mg/kg de peso de PQ puede deberse a una respuesta que es dosis dependiente del tóxico o a una dosis insuficiente del NAC.

En el estudio de Hoffer y cols ⁽¹⁹⁾ se administró NAC a una dosis de 50 mg/kg intraperitoneal 8 y 24 horas después de la administración de 30mg/kg de peso de PQ donde no cambiaron de manera significativa la mortalidad a los 7 días.

En nuestro estudio, se utilizaron dosis mucho menores, con solo 15 mg/ kg de PQ, sin embargo, se pudo evidenciar el daño pulmonar que indujo el tóxico. De igual manera, la dosis utilizada de NAC fue menor (150mg/kg) con una supervivencia estadísticamente significativa al primer y segundo día mayor para el grupo al que se le administró el antioxidante a las seis horas de la intoxicación en relación al grupo que no recibió NAC. Sin embargo, otros estudios son necesarios para esclarecer la dosis óptima de tratamiento con NAC.

Aunque todavía han de realizarse numerosos estudios orientados al esclarecimiento del papel exacto que se involucra en el efecto de la NAC inhalada, los resultados sugieren que la administración de este fármaco por dicha vía podría resultar de utilidad en el tratamiento de los pacientes intoxicados por PQ y así establecer pautas de manejo y mejorar el pronóstico del paciente.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con NAC inhalada demostró ser capaz de reducir los cambios histopatológicos observados a nivel pulmonar de las ratas intoxicadas con PQ lo que sugiere un posible efecto protector de este fármaco sobre el daño oxidativo inducido por este. Si este beneficio es suficiente para justificar el uso de rutina de la NAC por vía inhalatoria en pacientes con intoxicación aguda por PQ es una línea de investigación que tiene que proseguirse con una mayor cantidad de modelos experimentales donde se compare el efecto con otras vías de administración del NAC y/o se incorporen en la estrategia terapéutica otros compuestos con capacidad de eliminar radicales libres, a fin de actuar sobre los procesos inflamatorios responsables del daño a nivel pulmonar, complementándose con acciones que disminuyan la absorción y aumenten la remoción del tóxico.

REFERENCIAS

1. Alvarez B, Rosado L, Berengguer J. Intoxicación aguda vía intravenosa con PQ. *Medicina Intensiva* 1998; 12:343-345
2. Rodríguez M, Agreda O, Seijas D. Intoxicaciones por paraquat reportadas en el Centro Toxicológico de la Región Centro Occidental "Antonio M. Pineda" de Venezuela, período 1997-2000. *Gac*

Méd Caracas 2012;120(2):128-134

3. Palomar M. Herbicidas. En Marruecos: Nogue S, Nolla J. editores. *Toxicología clínica* Barcelona: Springer Velag Ibérica S.A. 1993;255-65.
4. Smith L. Mechanism of PQ toxicity in lung and its relevance to treatment. *Hum Toxicol* 1987; 6:31-36
5. Nogué S, Dueñas A. Intoxicación por PQ: un puzzle al que le falta piezas. *Med Clin* 2000; 115: 549-48.
6. Yeh S, Guo H, Su Y, Lin H, Hou C, Chen H, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute PQ intoxication in rats and in human lung epithelial cells. *Toxicology*. 2006; 223 (3):181-90.
7. Wesseling C, Corriols M, Bravo V. Acute pesticide poisoning and pesticide registration in Central America. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 2(1): 697-705.
8. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). A global approach to the regulation of agricultural pesticides: A vision for the future, Paris: OECD.
9. United States Environmental Protection Agency Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 1997.
10. González-Mangado N, Morera J. Oxidación celular y fármacos mucoactivos antioxidantes. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37:407-10.
11. Wong S, Rivas F. Intoxicación aguda por PQ. Un estudio clínico epidemiológico Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida Venezuela 1982-1999. *Salud de los Trabajadores* 2000; 8:43-9.
12. Hagiwara S, Ishii Y, Kitamura S. Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:225-31.
13. Dinis-Oliveira R, Duarte J, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos M, Carvalho F. PQ Poisoning: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and treatment. *Critical Reviews in Toxicology* 2008; 38(1):13-71
14. Talbot A. PQ and Diquat. In: Jeffrey Brent, et al. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p 47-961
15. Akahori F, Masaoka T, Matsushiro S, Arishima K, Arai S, Yamamoto M. et al. Quantifiable Mor-

phologic Evaluation of PQ Pulmonary Toxicity in Rats. *Vet. Hum Toxicol* 1987; 2:1-7.

16. García Y, Frontado C, Tilac C, Rendón C, Brewster F, González A, et al. Intoxicación moderada a severa por PQ tratada con esteroides e inmunosupresores. *Med Intern* 2000; 16(3):1-5.

17. Landaeta G, Fernández Y, Sutil R, Aular Y, Márquez M, Reigosa A, et al. Cambios histológicos en pulmón de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con vitamina E y dexametasona. *Salus Online* 2008; 12(2): 69-80.

18. Bus JS, Gibson JE. PQ: model for oxidant-initiated toxicity. *Environ. Health Perspect.* 1984; 55: 37-46.

19. Hoffer E, Avidor I, Benjaminov O, Shenker L, Tabak A, Tamir A. N-acetylcysteine delays the infiltration of inflammatory cells into the lungs of PQ intoxicated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1993; 120: 8-12.