

## Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas

Santiago Noguér Xarau<sup>a</sup> y Antonio Dueñas Laita<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Área de Vigilancia Intensiva y Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Unidad Regional de Toxicidad Clínica. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

**Intoxicación por insecticidas; Paraquat**

El paraquat es un producto químico muy utilizado en todo el mundo como herbicida no selectivo, por su elevada eficacia, bajo coste y ausencia de acumulación en el medio ambiente. Pero este derivado del biperidilo es también uno de los agentes más tóxicos que se conocen y responsable de una gran mortalidad cuando, de forma accidental o voluntaria, es ingerido, careciéndose hasta el presente de un antídoto eficaz, por lo que ha sido necesario reglamentar su accesibilidad y disminuir su concentración en las preparaciones comerciales, a las que se han adicionado odorantes, colorantes y emetizantes<sup>1</sup>. Japón es el país en el que se han registrado más casos mortales (más de 1.000 al año), mientras que en otros, como Irlanda, la mortalidad por ingesta deliberada es de un 78%, al tiempo que, en Costa Rica, el 60% de las muertes por pesticidas son debidas al paraquat. España no ha escapado tampoco a este panorama general. Desde la primera descripción de un caso mortal en nuestro país<sup>2</sup>, varias publicaciones han constatado también una elevada mortalidad y la ausencia de un tratamiento que consiga reducirla. Por ello la aportación de Botella y Belenguer que aparece en este mismo número de MEDICINA CLÍNICA<sup>3</sup>, en la que se presenta la más amplia serie de intoxicaciones por este herbicida publicada hasta ahora en España, en la que se ha ensayado un tratamiento farmacológico aparentemente beneficioso, que había sido utilizado por vez primera en Trinidad y Tobago hace unos 15 años («pauta caribeña»), merece algunas consideraciones.

A pesar de que el paraquat se utiliza en agricultura en forma de aerosol, el riesgo de absorción a través de esta vía es mínimo para los trabajadores expuestos si la concentración ambiental de paraquat es inferior a 100 µg/m<sup>3</sup>, ya que los equipos normalmente utilizados para esta función producen partículas de gran tamaño (> 5 µm), que se retienen en las vías aéreas superiores y no alcanzan la barrera alveolar<sup>4</sup>. La piel es prácticamente impermeable al paraquat, y sólo cuando está irritada o ulcerada (hecho que puede producirse por el contacto prolongado, o a elevada concentración, con el tóxico) se torna penetrable<sup>5</sup>. Aunque también se han descrito casos esporádicos de intoxicación por administración subcutánea, intramuscular, intravenosa y vaginal, analizaremos únicamente la absorción digestiva, que es la más importante desde el punto de vista toxicológico.

La absorción digestiva del paraquat es baja (< 10% de la dosis ingerida) pero rápida, con un pico plasmático a las 2-4 h, que desciende muy rápidamente, ya que en una primera fase la semivida de eliminación es de unas 5 h<sup>6</sup>. Estos dos hechos van a condicionar que las medidas terapéuticas

para frenar la absorción o aclarar el plasma (hemodiálisis y hemoperfusión) sólo puedan ser eficaces si se aplican muy tempranamente<sup>7</sup>. La acumulación del herbicida se produce sobre todo en el pulmón, donde pueden alcanzarse concentraciones letales de paraquat en menos de 10 h<sup>8</sup>, y también en el riñón, corazón e hígado, con un volumen aparente de distribución de 1,2 a 1,6 l/kg. En algunos pacientes, el músculo constituye un importante reservorio de paraquat, desde donde se liberará muy lentamente, lo que explica la prolongada persistencia del herbicida tanto en plasma como en orina, incluso durante varias semanas, con semividas de eliminación que superan las 120 h<sup>9</sup>. El paraquat no es metabolizado sino reducido a un radical libre muy inestable que, a su vez, es reoxidado a un radical superóxido; la Oreducción del paraquat se asocia también a una oxidación del NADPH, constituyendo ambos factores (depleción de NADPH y generación de radicales superóxido) la base de su acción tóxica<sup>10</sup>. La rapidez en la producción de estos fenómenos desborda la capacidad de nuestros sistemas antioxidantes, como son las enzimas superóxido-dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa, y las vitaminas C y E. El paraquat se eliminará por vía renal, tanto por filtración glomerular como por secreción activa tubular, siendo mínima la reabsorción tubular. El aclaramiento renal de paraquat supera inicialmente los 100 ml/min<sup>11</sup>, pero va descendiendo a medida que progresa la necrosis tubular. La recirculación enterohepática es insignificante.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el órgano diana es el pulmón. La fase inicial es destructiva, y empieza afectando a las células alveolares de tipo I, que aparecen tumefactas y con mayor contenido de ribosomas y mitocondrias, lo que indica un aumento de la actividad metabólica, evolucionando hacia la degeneración celular y el edema citoplasmático que acaban en la ruptura celular. Con un ligero retraso, cambios similares se observan en las células de tipo II, incluyendo la pérdida de su contenido en surfactante. Por el contrario, el endotelio capilar se mantiene preservado. A pesar de ello, la pérdida del epitelio alveolar se asocia con el inicio de un edema alveolar e intersticial, así como con una respuesta aguda inflamatoria que se mantendrá durante la fase proliferativa, con un aflujo rápido y masivo de polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos hacia el intersticio y el alveolo. El lavado broncoalveolar se ha revelado, de modo experimental, como una técnica muy eficaz para detectar tempranamente este daño pulmonar<sup>12</sup>. La fase proliferativa pulmonar se inicia varios días después de la intoxicación y se caracteriza por la formación de una rápida y amplia fibrosis. El primer signo morfológico de esta fibrosis es la aparición de profibroblastos en los espacios alveolares, que proliferan con rapidez y maduran a fibroblastos, los cuales producen colágeno y fibrosis. La proliferación fibrótica es muy rápida, lo que conduce a una pérdida de la arquitectura alveolar normal, interfiriendo con el intercambio gaseoso y produciendo una hipoxemia refractaria que conducirá a la muerte. Algunos autores consideran que la fibrosis no es sólo intraalveolar, sino también intersticial<sup>13</sup>. El mecanismo íntimo para el desarrollo de esta fibrosis es mal conocido. Una de las hipótesis es que, una vez producido el daño epitelial en la fase destructiva, la reepitelización con células alveolares de tipo I está comprometida, ya sea porque también se han destruido sus progenitores (células de tipo II) o porque la respuesta inflamatoria hace aumentar la presencia de enzimas proteolíticas que van a degradar la membrana basal, impidiendo la regeneración alveolar<sup>14</sup>. Se considera también que, en una determinada área dañada, la reepitelización y la proliferación fibrótica son mutuamente excluyentes, y que el balance entre ambas viene decidido

Correspondencia: Dr. S. Noguér Xarau.  
Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Correo electrónico: snogue@clinic.ub.es

Recibido el 14-9-2000; aceptado para su publicación el 22-9-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 546-548

por el grado de daño epitelial, de modo que si la reepitelización se retrasa, por el daño en las células de tipo II o por la destrucción de la membrana basal, aparece la fibrosis. En la intoxicación por el paraquat pueden distinguirse unos efectos clínicos locales y otros sistémicos. Los primeros son consecuencia del contacto de la piel y las mucosas con el producto, especialmente si son soluciones concentradas, y causan signos irritativos, e incluso cáusticos, en forma de eritema, ampollas y úlceras cutáneas, orales o digestivas<sup>15</sup>. Los segundos derivan de su absorción y distribución hacia los órganos diana. La ingesta de entre 20 y 40 mg/kg (equivalente a uno o dos sorbos de la preparación comercial más habitual en nuestro medio) produce un cuadro clínico en tres fases. La inicial corresponde a los efectos locales y se traduce a las pocas horas en malestar o dolor orofaríngeo, retrosternal y epigástrico, con vómitos y, en ocasiones, dolor abdominal y diarreas. La segunda fase dura entre 2 y 5 días y se caracteriza por insuficiencia renal y daño hepatocelular; el fallo renal puede ser inicialmente hipovolémico, por las pérdidas digestivas y la falta de ingesta, pero acaba instaurándose una necrosis tubular que es potencialmente reversible al cabo de 2 a 3 semanas; la lesión hepática suele ser moderada y corresponde a una necrosis centrolobulillar. La tercera fase se inicia a los 5-10 días, con insuficiencia respiratoria hipoxémica e infiltrados pulmonares bilaterales que evolucionan rápidamente a la fibrosis pulmonar que conduce a la muerte<sup>16</sup>. En caso de ingestiones masivas (> 55 mg/kg de paraquat), se desarrolla una forma clínica hiperragada con shock cardiogénico, edema pulmonar y lesiones hepáticas y renales que conducen a la muerte, a veces, en menos de 24 h<sup>17</sup>. También existe una forma subaguda (ingestiones < 30 mg/kg), en la que puede detectarse una leve afectación hepática, renal y pulmonar, que puede mejorar progresivamente y llegar a curar sin secuelas<sup>18</sup>.

Como se ha indicado previamente, el pronóstico de la ingestión de paraquat es *per se* pésimo. Aunque se ha estimado que la toma de menos de 20 mg/kg de paraquat sólo produce manifestaciones digestivas, que la ingestión de 20 a 40 mg/kg provoca la muerte de la mayoría de los pacientes y que más de 40 mg/kg son mortales de necesidad<sup>19</sup>, mucho más precisos, pero no infalibles, son los métodos para establecer las posibilidades de supervivencia basados en la concentración plasmática de paraquat alcanzada tras un determinado tiempo postingesta<sup>20-23</sup>. Sistemas parecidos han sido ideados utilizando las concentraciones urinarias del herbicida<sup>24</sup>. Botella y Belenguer, que no pudieron realizar las cuantificaciones de paraquat en plasma ni en orina, concluyen que «la pauta caribeña redujo significativamente la mortalidad de los sujetos que ingirieron < 45 ml»; sin embargo, la lectura de los datos originales de la tabla 2 de su trabajo demuestra que, en este grupo de pacientes, la mortalidad fue del 44%, aunque sólo uno de los que sobrevivieron había tomado más de 15 ml, por lo que su optimista deducción ha de ser tomada con cautela, sobre todo teniendo en cuenta lo difícil que es valorar la gravedad de esta intoxicación a través de la dosis que el paciente dice haber ingerido<sup>25</sup>.

Otros factores influyen en el pronóstico o pueden ayudar a establecerlo. Así, cuando el paraquat es ingerido en presencia de alimentos en el estómago, reduce su biodisponibilidad, con lo que disminuye el riesgo. Por el contrario, la presencia de úlceras esofagogastricas o de insuficiencia renal es un marcador clínico de mal pronóstico<sup>26</sup>. Los autores levantinos confirmaron también en su serie que la no aparición de insuficiencia renal después del octavo día augura un buen pronóstico. Distintos avances tecnológicos han permitido incorporar nuevos marcadores con valor predictivo so-

bre la evolución; entre ellos estaría la medición de la permeabilidad alveolar mediante gammagrafía de ventilación pulmonar tras la inhalación de aerosoles de <sup>99m</sup>Tc pentaacetato de dietilenetriamina<sup>27</sup>. También cabe citar aquí el valor pronóstico recientemente descrito para distintas variables hemodinámicas o de metabolismo del oxígeno, como son el índice de resistencia vascular sistémica o la tasa de extracción de oxígeno<sup>28</sup>.

Sin embargo, el meritorio original de Botella y Belenguer analiza fundamentalmente los resultados obtenidos al tratar, con una determinada pauta, no aleatorizada, a enfermos intoxicados por paraquat. Hasta la fecha, gran parte de los esfuerzos de la comunidad científica sensibilizada con este problema han ido encaminados, precisamente, a intentar encontrar una solución terapéutica frente a esta intoxicación, sin éxito hasta el momento. De ahí que aportaciones como las que aparecen en este número de MEDICINA CLÍNICA tengan un especial relieve. Existe acuerdo en que el tratamiento de estos enfermos ha de ser temprano y agresivo, con un enfoque multidireccional. Éste se ocupará en primer lugar de prevenir una mayor absorción gastrointestinal del tóxico. Con dicha finalidad, en el ambiente rural y lejos de una asistencia medicalizada se ha aconsejado la ingestión de alimentos. Como adsorbente en el medio hospitalario se utiliza el carbón activado o tierras arcillosas, en particular las de montmorillonita: tierra de batán (montmorillonita cárquica), mal llamada tierra de Fuller, o bentonita (montmorillonita sódica), añadiéndose a todas ellas un laxante energético<sup>29,30</sup>. Esta descontaminación digestiva sería especialmente útil en enfermos que ingieren pequeñas cantidades y son tratados de forma temprana. Desconocemos cuántos enfermos de la serie de Botella y Belenguer en los que no se utilizó la pauta caribeña recibieron alguna medida para frenar la absorción del paraquat.

Con la finalidad de incrementar la eliminación del herbicida se han utilizado técnicas de depuración renal y extrarenal. La diuresis forzada no parece incrementar significativamente el aclaramiento de paraquat. Existen discrepancias en relación con la rentabilidad clínica de emplear la hemodiálisis o la hemoperfusión con carbón activado para extraer de la sangre el paraquat. Autores tan prestigiosos como Pond<sup>31</sup> han señalado que la hemoperfusión probablemente sólo sea eficaz si se aplica de forma muy temprana, estos es, no más allá de 4 h después de la exposición oral al tóxico, observación también confirmada experimentalmente en cerdos<sup>32</sup>. Los autores del artículo publicado en este número de MEDICINA CLÍNICA concluyen que «la hemoperfusión no redujo la mortalidad», aunque no se precisa el momento en el que se inició dicha depuración, factor quizás clave y que hubiera aportado luz sobre la rentabilidad de esta técnica.

Otro de los quebraderos de cabeza en el tratamiento de estos enfermos ha sido la prevención del daño pulmonar. Para ello, clásicamente se ha señalado que sólo se debería suministrar oxígeno si la  $pO_2$  es inferior a 50 mmHg. No sabemos si esta estrategia, que formó parte de la pauta caribeña ideada por Addo y Poon-King<sup>33</sup>, se aplicó o no a los enfermos tratados por Botella y Belenguer, por lo que desafortunadamente no podemos hacer comentarios al respecto. Con idéntica finalidad se ha propuesto el empleo de antioxidantes como la superóxido-dismutasa, vitaminas C y E, selenio, deferoxamina o N-acetilcisteína, entre otros, siendo los resultados clínicamente irrelevantes.

La inmunosupresión con diversos glucocorticoides y citostáticos, o mediante la radioterapia pulmonar, se ha aplicado para prevenir o tratar la fibrosis pulmonar, con resultados pobres en general. Formando parte de este enfoque inmunodepresor (ciclofosfamida y dexametasona), los autores de

Trinidad y Tobago<sup>33</sup> publicaron en 1986 una serie muy esperanzadora, con reducción de la mortalidad a sólo un 28%, pero que fue muy criticada por razones metodológicas<sup>25</sup>. En la serie levantina, la pauta caribeña cursa con una mortalidad del 58%, y del 50% si se le asocia la hemoperfusión. En un estudio prospectivo realizado en Surinam, la mortalidad entre los tratados con la «pauta caribeña» fue del 61%, casi igual a la obtenida por los autores españoles, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas con un grupo no tratado con inmunodepresores<sup>34</sup>. El más reciente ensayo clínico prospectivo y controlado, con un enfoque inmunodepresor parecido, aunque no idéntico, al de Addo y Poon-King<sup>33</sup>, ha obtenido magníficos resultados, si bien la analítica del paraquat se efectuó en orina y por método cualitativo<sup>35</sup>; el tratamiento realizado en esta serie de Taiwan difiere del utilizado en el Levante español y en Trinidad-Tobago, pues todos los enfermos reciben dos sesiones de hemoperfusión al ingreso y 10 mg de dexametasona cada 8 h durante 14 días; según la metodología descrita previamente por el mismo autor<sup>36</sup>, un subgrupo de pacientes recibe además 1 g/día de ciclofosfamida y 1 g/día de metilprednisolona durante 2 y 3 días, respectivamente, que es el que presenta menos mortalidad (18%), mientras en el resto de la serie la mortalidad es del 57% ( $p = 0,008$ ). Con este estudio, en el que sobreviven la mayoría de los casos moderados y graves, aunque ninguno de los fulminantes, parece reabrirse la esperanza para estos enfermos. El éxito de estos fármacos se basaría en el control que ejercen sobre la intensa respuesta inflamatoria pulmonar.

Otros enfoques han sido también utilizados para tratar a estos pacientes, entre ellos el trasplante pulmonar. Hasta la fecha, media docena de intoxicados han sido trasplantados en el mundo, de los que han fallecido todos excepto el último<sup>37</sup>. El posible éxito de este caso quizás se deba a que dicho trasplante se realizó mes y medio después de la intoxicación aguda. Finalmente la búsqueda de terapias con anticuerpos específicos también ha fracasado hasta la fecha.

Ni Botella y Belenguer ni nosotros tenemos respuestas claras en relación con el tratamiento de estos enfermos. Hay que reconocer que a pesar de haber transcurrido casi 40 años desde los primeros casos de intoxicación y de haberse publicado más de 1.500 artículos científicos sobre el tema, a fecha de hoy todavía no se han encontrado algunas de las piezas del complicado puzzle que integra la fisiopatología y el tratamiento de la intoxicación por paraquat. Probablemente sea cierta la conclusión, expresada en la última línea del original de los autores levantinos, de que «el paraquat mata, y cualquier tratamiento que pueda contribuir a evitarlo merece ser tenido en consideración». Pautas como la caribeña, o la más prometedora de Taiwan, pueden ayudar a solventar en el futuro un problema que, a día de hoy, permanece irresoluto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flesch F, Tournoud C, Saviuc P. Intoxications par herbicides. En: Daniel V, Barriot P, editores. Intoxications aiguës en réanimation. Arnette: Rueil-Malmaison, 1999; 231-248.
- Felices FJ, Gómez JA, Cantón A, Sanmartín AM, Galcera J. Distrés respiratorio por intoxicación con paraquat. *Med Intensiva* 1980; 4: 224-227.
- Botella J, Belenguer JE. Intoxicación por paraquat. Estudio de 29 casos y evaluación del tratamiento con la «pauta caribeña». *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 530-533.
- Garnier R. Paraquat poisoning by inhalation or skin absorption. En: Bismuth C, Hall AH, editores. *Paraquat poisoning*. Nueva York: Marcel Dekker, 1995; 211-234.
- Tabak A, Taitelman U, Hoffer E. Percutaneous permeability to paraquat: *in vitro* experiments with human skin. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1990; 9: 301-311.
- Houzé P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Schermann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Human Exp Toxicol* 1990; 9: 5-12.
- Bismuth C, Baud FJ, Garnier R, Muszinski J, Houzé P. Paraquat poisoning: biological presentation. *J Toxicol Clin Esp* 1988; 8: 211-218.
- Baud FJ, Houzé P, Bismuth C, Schermann JM, Jaeger A, Keyes C. Toxicokinetics of paraquat through the heart-lung block. Six cases of acute human poisoning. *Clin Toxicol* 1988; 26: 35-50.
- Haworth GM, Bennett PN, Davies DS. Kinetics of paraquat elimination in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 57: 139-145.
- Bismuth C, Schermann JM, Garnier R, Baud FJ, Pontal PG. Elimination of paraquat. *Human Toxicol* 1987; 6: 63-67.
- Schermann JM, Galliot M, Garnier R, Bismuth C. Intoxication aiguë par le paraquat: Intérêt prognostic et thérapeutique du dosage sanguin. *Toxicol Eur Res* 1983; 5: 141-145.
- Hampson ECGM, Eyles DW, Pond SM. Effects of paraquat on canine bronchoalveolar fluid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 206-215.
- Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger Cl, Rennard SI, Crystal RG. Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *Am J Pathol* 1985; 118: 452-475.
- Witschi H, Haschek WM, Meyer KR, Ullrich RL, Dalbey WE. A pathogenetic mechanism in lung fibrosis. *Chest* 1980; 78: 395-399.
- Botella R, Sastre A, Castells A. Contact dermatitis to paraquat. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 123-124.
- Im JG, Lee KS, Han MC, Kim SJ, Kim IO. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 697-701.
- Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, Muszynski J, Keyes C. Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Saf* 1990; 5: 243-251.
- Lin JL, Liu L, Leu ML. Recovery of respiratory function in survivors with paraquat intoxication. *Arch Environ Health* 1995; 50: 432-439.
- Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987; 6: 41-47.
- Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet* 1979; 2: 330-332.
- Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1984; 2: 1222-1223.
- Ikebuchi J, Proudfoot AT, Matsubara K, Hampson EC, Tomita M, Suzuki K et al. Toxicological index of paraquat: a new strategy for assessment of severity of paraquat poisoning in 128 patients. *Forensic Sci Int* 1993; 59: 85-87.
- 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. *Q J Med* 1999; 92: 573-578.
- Schermann JM, Houzé P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol* 1987; 6: 91-93.
- Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning. *Lancet* 1986; 1: 1439.
- Bismuth C, Garnier R, Dally S, Fournier PE, Schermann JM. Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 461-474.
- Kao CH, Hsieh JF, Ho YJ, Hung DZ, Lin TJ, Ding HJ. Acute paraquat intoxication: using nuclear pulmonary studies to predict patient outcome. *Chest* 1999; 116: 709-714.
- Yamamoto I, Saito T, Harunari N, Sato Y, Kato H, Nakagawa Y et al. Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Crit Care Med* 2000; 28: 1877-1883.
- Meredith TJ, Vale JA. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption. *Hum Toxicol* 1987; 6: 49-55.
- Idid SZ, Lee CY. Effects of Fuller's earth and activated charcoal on oral absorption of paraquat in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 679-681.
- Pond SM. Herbicides: paraquat and diduquat. En: Goldfrank LR, Weisman RS, Flomenbaum NE, Howland MA, Lewin NA, Hoffman RS, editores. *Toxicologic emergencies*. Stamford: Appleton & Lange, 1998; 1475-1484.
- Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 709-715.
- Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986; 1: 1117-1120.
- Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 129-134.
- Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 357-360.
- Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax* 1996; 51: 661-663.
- Walder B, Brüdler MA, Spiliopoulos A, Romand JA. Successful single-lung transplantation after paraquat intoxication. *Transplantation* 1997; 64: 789-791.