

Impacto en la mortalidad de un tratamiento conjugado, en pacientes intoxicados no ocupacionalmente, con paraquat en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, entre agosto de 2002 y agosto de 2003

UBIER GÓMEZ, FANNY CUESTA, CARLOS BENAVIDES, NANCY ANGULO, VLADIMIR LLINÁS, LUZ MARINA QUICENO, DIANA PADILLA, PAULA CASTAÑO

RESUMEN

En Colombia se utiliza frecuentemente el Paraquat, herbicida que al ser ingerido en cualquier cantidad produce toxicidad grave y alta mortalidad, sin haberse encontrado un tratamiento eficaz para la recuperación de los intoxicados. El objetivo de este estudio fue establecer si un tratamiento conjugado con N-acetilcisteína, vitamina A, C, E, propranolol, colchicina y furosemida, disminuye la mortalidad en pacientes, basados en la probabilidad de supervivencia, los niveles plasmáticos y el seguimiento clínico.

.....
UBIER GÓMEZ, FANNY CUESTA, CARLOS BENAVIDES, NANCY ANGULO, VLADIMIR LLINÁS, LUZ MARINA QUICENO, DIANA PADILLA, PAULA CASTAÑO, Grupo de Investigación de Paraquat del Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia; DOCTOR UBIER GÓMEZ, Toxicólogo Clínico Hospital universitario san Vicente de Paúl (HUSVP), profesor Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; FANNY CUESTA, Ingeniera Química, profesora Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; CARLOS BENAVIDES, Docente Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; DOCTORA NANCY ANGULO, Residente de Toxicología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; DOCTOR VLADIMIR LLINÁS, Toxicólogo Clínico. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; LUZ MARINA QUICENO, Epidemióloga. Bacterióloga. Hospital Universitario San Vicente de Paúl; DIANA PADILLA, Bacterióloga. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia; PAULA CASTAÑO, Estudiante Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

Fecha de recepción: 25 de enero de 2004

Fecha de aceptación: 18 de marzo de 2004

RESULTADOS

De diez pacientes con intoxicaciones no ocupacionales que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, seis severamente intoxicados fallecieron, tres por falla orgánica multi-sistémica y tres por insuficiencia respiratoria aguda. Se obtuvieron resultados con significancia estadística, que muestran que la probabilidad de muerte se correlaciona directamente con los niveles sanguíneos de paraquat y con la severidad según la clasificación clínica. Todos los pacientes con compromiso grave murieron y este desenlace fue independiente de sus niveles séricos de paraquat.

Con los resultados obtenidos se puede afirmar que este tratamiento es adecuado para pacientes intoxicados en forma leve y moderada; que no hay correlación entre la clínica y los niveles plasmáticos de Paraquat y que la clínica es un indicador confiable para el pronóstico de esta intoxicación.

Sin embargo, se requiere de una muestra mayor para aumentar la confiabilidad estadística.

PALABRAS CLAVE

PARAQUAT

PLAGUICIDAS

N-ACETILCISTEÍNA

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

ÍNDICES DE PRONÓSTICO DE INTOXICACIÓN

INTRODUCCIÓN

EL PARAQUAT es un herbicida de contacto, de amplio espectro perteneciente a la familia de las bipyridilos, utilizado mundialmente desde 1962 e introducido en Colombia en 1969. Es altamente tóxico cuando se absorbe por vía oral, dérmica y a través de las mucosas (1,2,3).

La toxicidad del paraquat es explicada por la teoría de la peroxidación lipídica, según la cual, el mecanismo de acción en el hombre es similar al de las plantas y aunque hay discrepancias en los mecanismos íntimos, los procesos bioquímicos son claros:

- Inhibición del paso de NADP a NADPH, el cual se depleta a nivel pulmonar e interfiere con el transporte de electrones.
- Generación de radicales superóxidos (O_2^-), hidroperóxidos (HO_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que atacan las membranas celulares.
- El paraquat (PQ) es reducido por la NADPH-citocromo-c-reductasa en presencia de NADPH y es reoxidado por el O_2 , reacción que solo precisa pequeñas cantidades de este último. De este modo, después de dos ciclos, se ha reoxidado el paraquat, produciendo el radical superóxido directamente responsable del daño en las organelas.

Los radicales superóxido producidos agotan los sistemas de detoxificación del organismo, como la glutatión hepática, la superóxido dismutasa y la catalasa, que los transforman en alcoholes estables y agua, convirtiéndose entonces en oxígeno "singlete" (activado) o desapareado, que se une a los lípidos insaturados de las membranas generando hidroperóxidos lipídicos. (2,4,5) **(Ver figura 1).**

Los síntomas de la intoxicación se presentan en varios sistemas:

- Tracto gastrointestinal: por la acción cáustica del tóxico se presentan náuseas, vómito, quemaduras en las mucosas oral, esofágica y gástrica, que se manifiestan como disfagia, odinofagia y epigastralgia; en ocasiones puede presentarse perforación en el tracto gastrointestinal.
- Hepato-Renal: se presenta necrosis centrolobulillar hepática, aumento de bilirrubinas o de transaminasas, necrosis tubular renal y aumento de la creatinina sérica.
- Respiratorio: la acumulación de paraquat en los neumocitos depende del tiempo y la cinética de saturación. El pulmón es el principal órgano blanco en donde ingresa el tóxico en concentraciones 10 a 15 veces superiores a las del plasma, debido a un mecanismo de transporte activo, en el que intervendrían poliaminas endógenas (espermidina, putrescina y cadaverina), que son captadas por los neumocitos tipo I y II, con la participación de los receptores beta 2. Se presentan atelectasias, formación de membrana hialina y evolución hacia la fibrosis generalizada, por la cascada inmunológica que genera el daño de estas células. (1,2,4,6,7,8,9)
- La intoxicación por Paraquat puede ser dividida en tres niveles de gravedad dependiendo de la cantidad ingerida (9): toxicidad severa, cuando la ingesta es superior a 40 mg/Kg, resultando en falla orgánica multisistémica, toxicidad moderada con ingesta de 20 a 40 mg/Kg, caracterizada por alteración del tracto gastrointestinal y síntomas constitucionales entre otros, y toxicidad leve con ingesta menor a 20 mg/Kg, caracterizada por síntomas leves del tracto gastrointestinal o por ausencia de síntomas.

Teniendo en cuenta la cascada bioquímica de eventos ocurridos en esta intoxicación, se propone un tratamiento (10) que intervenga de manera inte-

gral en las diferentes vías de la peroxidación lipídica como son: la N-acetilcisteína que es indispensable para garantizar un nivel adecuado de glutatión reducido, las vitaminas E, A y C capaces de captar radicales libres, la colchicina por inhibición de la migración de granulocitos y de su actividad fagocítica, la furosemida en caso de falla renal oligúrica y los betabloqueadores como una manera de reducir la penetración del tóxico al pulmón.

MATERIALES Y MÉTODOS

ESTE ESTUDIO DE TIPO EXPERIMENTAL no controlado de casos consecutivos, se realizó entre el 1 de Agosto del 2002 y el 31 de agosto del 2003, En este período ingresaron quince pacientes con diagnóstico de intoxicación por paraquat, de los cuales se excluyeron cinco por no cumplir con los criterios de inclusión.

Se incluyeron aquellos pacientes que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, (HUSVP) con diagnóstico de intoxicación por paraquat dado por la historia clínica, el examen físico y la prueba rápida en orina positiva, a quienes se les hubiera realizado medición de los niveles plasmáticos de paraquat.

Fueron excluidos aquellos pacientes que ingresaron 10 días o más después de transcurrida la intoxicación, los que no tenían adecuadamente seguido el protocolo de tratamiento, quienes presentaron reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos utilizados y los que no tenían reporte de los niveles plasmáticos de paraquat. 8 de los 10 pacientes aceptados ingirieron el tóxico voluntariamente con fines suicidas, los otros dos lo tomaron ignorando el contenido del recipiente (un paciente ebrio y un niño) (**Figura N° 2**).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del HUSVP. Se obtuvo consentimiento informado escrito de los pacientes incluidos o en su defecto de un familiar.

Protocolo de Tratamiento

TODOS LOS PACIENTES recibieron manejo general de la intoxicación consistente en: lavado gástrico con solución salina 0.9%, hasta obtener el contenido limpio y claro, tierra de Fuller y/o carbón activado en un esquema de 1 g/Kg cada 6 horas por 48 horas y manitol 5cc/kg o sulfato de magnesio 250 mg/kg como catárticos. Se les suministró además el tratamiento conjugado constituido por:

- N-acetilcisteína: en dosis de 150 mg/kg en bolo IV administrado en 15 minutos, seguido por 50 mg/kg IV administrados en 4 horas en infusión continua, luego 100 mg/kg IV administrados en 16h en infusión continua hasta completar 10 días de tratamiento intravenoso intrahospitalario; continuando ambulatoriamente con dosis de 50 mg/kg VO cada 6 horas durante otros 10 días.
- Propranolol: en dosis de 40 mg VO cada 6 horas por 20 días; se ampliaba el intervalo de dosificación a cada 12 horas, si se presentaban hipotensión o bradicardia.
- Vitamina A: 50.000 UI por VO cada 24 horas por 20 días; vitamina C, 1 gr VO cada 12 horas por 20 días y vitamina E, 400 UI, VO cada 12 horas por 20 días.
- Colchicina: 0.5 mg VO cada 6 horas por 20 días.
- Furosemida: 20 mg IV cada 12 horas por 10 días. Se continúa con 40 mg VO al día durante 10 días más (**Ver figura N° 1**).

La duración del tratamiento se decidió basándose en los parámetros farmacocinéticos del Paraquat, que se caracteriza por tener una vida media prolongada y un alto volumen de distribución. (11,12).

Evaluación de los pacientes

AL INGRESO LOS PACIENTES fueron examinados por los investigadores. Se les practicaron los siguientes exámenes paraclínicos: Electrocardiograma, hemoleucograma, electrólitos, pH y gases arteriales, pruebas de función hepática y renal, endoscopia digestiva, espirometría y Rx de tórax, con frecuencia variable que dependía del estado del paciente. Se tomaron además muestras de orina y sangre para determinar la presencia de paraquat (13).

Determinación de Paraquat

LA DETERMINACIÓN DE PARAQUAT se hizo de dos formas:

LA PRUEBA RÁPIDA EN ORINA: se realizó al ingreso del paciente en el servicio de urgencias alcalinizando la orina con 5 ml de hidróxido de sodio 1N y luego agregando 100 mg de ditionito de sodio, considerándose positiva si la orina se tornaba de color azul. (14,15)

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a las muestras de plasma

SE ESTANDARIZÓ Y VALIDÓ EL MÉTODO propuesto por Cherukury Madhu, et al (16), que utiliza una columna de intercambio iónico permitiendo la separación del Paraquat en las muestras de plasma y su cuantificación con un detector ultravioleta, previa precipitación de las proteínas del plasma.

Análisis Estadístico

LOS DATOS FUERON OBTENIDOS DE LA HISTORIA CLÍNICA de los pacientes y registrados en una base de datos de Epilinfo versión 6,04a. La probabilidad de supervivencia fue calculada con la siguiente fórmula basada en coeficientes de regresión logística:

Logit = 0.58 - 2.33*log (Cpparaquat) - 1.15*log(horas transcurridas desde la ingestión).

La probabilidad de predecir la supervivencia = $\exp(\text{logit})/[1 + \exp(\text{logit})]$.

Todos los logaritmos en esta fórmula están en base 10. (17)

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando se obtuvo una p menor o igual a 0.05, calculada mediante una t de student, comparando los diferentes resultados entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron.

RESULTADOS

DURANTE EL PERÍODO DEL ESTUDIO ingresaron 15 pacientes intoxicados por paraquat al HUSVP, sin embargo 5 de ellos se excluyeron por no cumplir

los criterios de inclusión. Con base en la información suministrada, bien fuera por la familia, o por el paciente, se pudo establecer que la sustancia ingerida contenía paraquat al 20%, con una dosis promedio para los que murieron de 80 mg/Kg. Solo en un sobreviviente se pudo conocer que la cantidad ingerida fue de 30 mg/kg.

En las siguientes figuras y tablas puede observarse: la clasificación de los pacientes de acuerdo con el objeto de la ingestión (**Figura N° 2**); la procedencia geográfica (**Figura N° 3**); la edad, el promedio de la concentración plasmática de Paraquat al ingreso y la probabilidad de supervivencia (**Tabla N° 1**) y los resultados de las pruebas paraclínicas (**Tabla N° 2**). En esta última se reportan los valores promedio de creatinina, bilirrubina total y bilirrubina directa, el pH sérico y el bicarbonato en los pacientes fallecidos y en los sobrevivientes.

No se evidenciaron eventos adversos con el tratamiento conjugado.

Figura N° 1
MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARAQUAT: SE PUEDE OBSERVAR LAS REACCIONES BIOQUÍMICAS IMPLICADAS EN EL CICLO DE OXIDOREDUCCIÓN DEL PARAQUAT Y LOS PASOS EN LOS CUALES EL TRATAMIENTO ESTA INTERVINIENDO

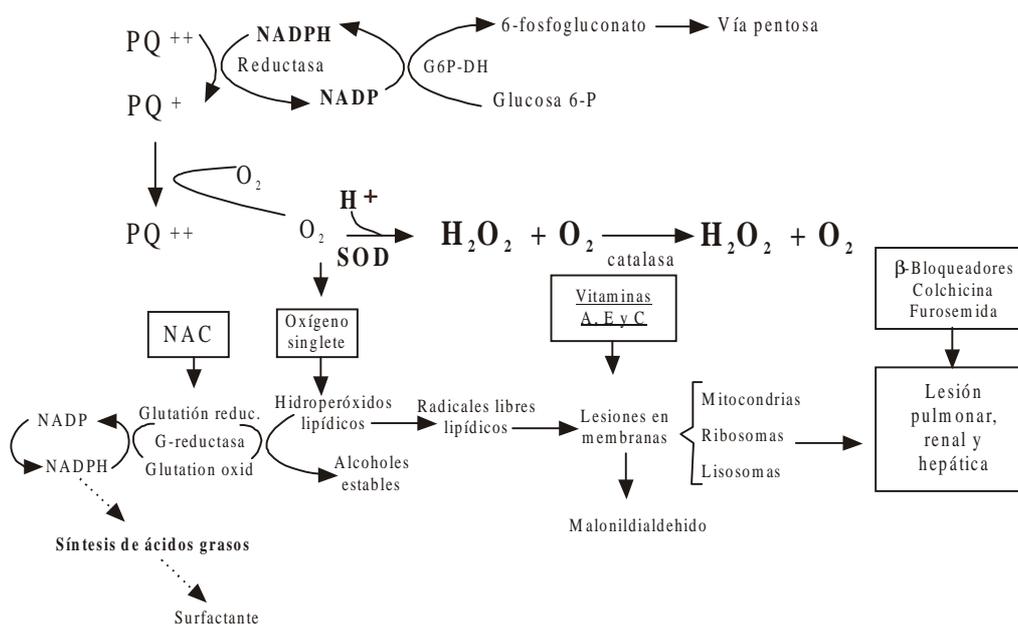


Figura N° 2
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES INTOXICADOS CON PARAQUAT
DE ACUERDO CON LA INTENCIONALIDAD (n=10)

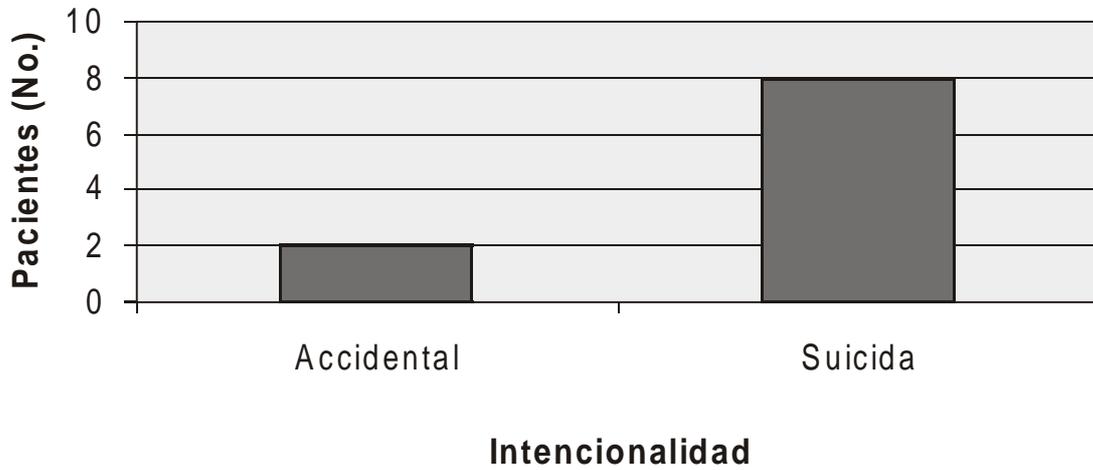


Figura N° 3
PROCEDENCIA GEOGRÁFICA DE PACIENTES INTOXICADOS
CON PARAQUAT BAJO TRATAMIENTO CONJUGADO (n = 10)

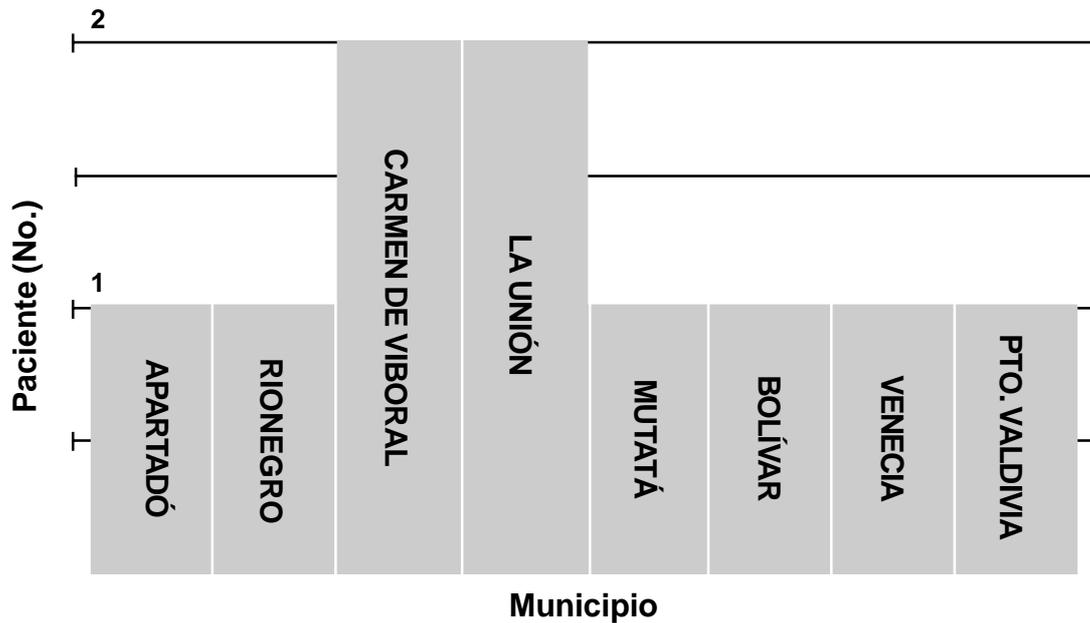


Tabla Nº 1
DATOS DE PACIENTES INTOXICADOS CON PARAQUAT Y BAJO TRATAMIENTO CONJUGADO (n = 10)
***LA PROBABILIDAD DE SOBREVIDA SE CALCULÓ DE ACUERDO CON EL ALGORITMO DE JONES (ver texto)**

| Variable | Muertos | Vivos | p |
|--|----------------|--------------|--------------|
| Cantidad ingerida (ml) | 80 | 30 | 0,07 |
| Edad (años) | 24,66 | 24 | 0,47 |
| Paraquat en plasma (µg/ml) | 0,22 | 0,11 | 0,09 |
| Probabilidad de Sobrevida (%) | 53,6 | 77,4 | 0,01* |
| Tiempo hasta desenlace (horas) | 131,0 | 200 | 0,28 |
| Tiempo hasta inicio de tratamiento conjugado (horas) | 52,5 | 33,5 | 0,10 |

Tabla Nº 2
LOS EXÁMENES SE REALIZARON AL MOMENTO DEL INGRESO EN MUESTRAS DE SUERO

| VARIABLE DE PRONÓSTICO | MUERTOS | SOBREVIVIENTES | VALOR DE BUEN PRONOSTICO |
|-------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------------|
| CREATININA (mg/dl) | 3.6 | 1.83 | < 1.2 |
| BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl) | 1.4 | 1.3 | < 1.2 |
| pH | 7.3 | 7.4 | > 7.35 |

DISCUSIÓN

LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO están de acuerdo con los reportes de la literatura mundial (2,6,8,17) en que a medida que se aumenta la cantidad ingerida hay mayor mortalidad, independientemente de los niveles plasmáticos.

Se encuentra una diferencia estadística significativa en cuanto a los valores de concentración plasmática de paraquat entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron, siendo mucho más altas las concentraciones para estos últimos. Dos pacientes clasificados uno como leve y otro como moderado, con respecto a la clínica presentaron iguales concentraciones plasmáticas. Al aplicar los cálculos de regresión logística se observó que el índice de probabilidad de sobrevida fue mayor para los pacientes que sobrevivieron con una diferencia significativa para un valor de p de 0.01 corroborando que este índice es un buen predictor del desenlace. En los pacientes severamente intoxicados, el compromiso multiorgánico hace que su pronóstico sea reservado independientemente del tratamiento instaurado. El hecho de que la mayoría de las investigaciones consultadas reportan una alta mortalidad, con porcentajes que oscilan entre 74 y 80% (Botella de Maglia, 2000 (18); Bismuth, C 1990 (19); Fairshter, R. 1976 (20) sugiere que nuestro tratamiento es útil, dado que la mortalidad en nuestro estudio fue del 60% (entre un 14 y un 60% menor).

Es de anotar que en la literatura consultada, la mortalidad de todos los casos severos es del 100%, por lo que se podría afirmar que el impacto del tratamiento conjugado recayó en el grupo de los leves y moderados.

Los datos del estudio no permiten concluir si el tratamiento resultó o no perjudicial para el grupo de los severos; esto será motivo de estudio en una segunda fase de la investigación.

Se encontró un paciente con clasificación leve, con concentración sanguínea de paraquat alta. Estas diferencias encontradas entre la clasificación clínica y las concentraciones plasmáticas de paraquat, sugieren que existen otras variables hasta el momento desconocidas o no tenidas en cuenta, como pueden ser la capacidad antioxidante de cada individuo, el tiempo transcurrido para acceder al servicio de salud y la tardanza en la administración del tratamiento farmacológico.

Se sabe que el paraquat es un tóxico que afecta principalmente las funciones pulmonar, hepática y renal. Se encontró una tendencia a la elevación en los valores de BUN, creatinina, ALT, BT, BD, en los pacientes que fallecieron comparados con los que sobrevivieron, y una diferencia estadísticamente significativa en los valores de AST. En nuestro estudio el examen de laboratorio que más se correlacionó con la mortalidad, fue la concentración de creatinina sérica con un valor promedio de 1,83 mg/dl para los que sobrevivieron y de 3,6 mg/dl para los que fallecieron. En los informes de la literatura (18,19,20), una creatinina sérica de 1,2 mg/dl es un índice de buen pronóstico.

En conclusión, con los datos obtenidos en el presente estudio, se puede afirmar que el tratamiento es beneficioso para pacientes intoxicados por paraquat con clínica leve a moderada, más no para los pacientes con intoxicación severa, aunque se requiere de una muestra mayor para corroborar estos hallazgos preliminares.

AGRADECIMIENTOS

AL HOSPITAL UNIVERSITARIO San Vicente de Paúl de Medellín por haber facilitado la planta física y el personal que labora en dicha institución y a Syngenta S.A. por su aporte económico.

SUMMARY

IMPACT ON MORTALITY OF ONE CONJUGATED TREATMENT IN 10 PARAQUAT INTOXICATED PATIENTS ATTENDED AT THE SAN VICENTE DE PAUL UNIVERSITY HOSPITAL IN MEDELLIN, COLOMBIA, FROM AUGUST 2002 TO AUGUST 2003

PARAQUAT is a frequently used herbicide in Colombia. Its ingestion produces a severe intoxication with a high lethality. Up to now there is not a successful treatment for it. The purpose of this study was to determine if a conjugated treatment with N-Acetylcysteine; A, C, and E vitamins, Propranolol, Colchicine and Furosemide increased the survival of ten paraquat intoxicated patients attended at the San Vicente de Paul University Hospital in Medellín, Colombia, based on the predicted probability of survival, Paraquat plasmatic concentration and clinical assessment.

RESULTS

SIX PATIENTS died because of their intoxication severity, three of them due to multisystemic organic failure, and three from acute respiratory failure. The results had statistical significance, showing a direct proportion between the high plasma levels of paraquat and mortality; and the fact that those with a multiorganic involvement died, despite their low Paraquat plasma levels.

Based on clinical data it is possible to conclude that the treatment is useful only for patients with mild to moderate intoxication; there is not an exact correlation between the clinical features and the Paraquat plasma levels; and the clinical features are a very good indicator of the prognosis in Paraquat intoxicated patients.

Further experimental and clinical trials are needed.

KEY WORDS

PARAQUAT

PESTICIDES

N-ACETILCISTEINE

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)

INTOXICATION PROGNOSTIC INDEXES

BIBLIOGRAFÍA

1. CÓRDOBA D. Toxicología. 4ª edición. Medellín Colombia. Editorial Manual Moderno. 2000. Pp 156-173.
2. GOLDFRANK, LR. et al. Toxicologic Emergencies. Sixth Edition. Stamford, Connecticut. Appleton & Lange. 1998. pp 1475 - 1484
3. República de Colombia Ministerio de Salud, Dirección de desarrollo científico y tecnológico Santa Fe de Bogotá, Normas científicas técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución No 008430 de 1993.
4. FAIRSHTER RD. Paraquat toxicity and lipid peroxidation. Arch Intern Med 1981; 141: 1121 - 1122.
5. BUS JS, CAGEN SZ, OLGAAR MD, GIBSON J. A. Mechanism of Paraquat toxicity in mice rats. Toxicol Appl Pharmacol 1976; 35: 505-513.
6. HARSANYI L, NEMETH A, LANG A. Paraquat poisoning in Southwest. Hungary, 1977-1984. Toxicological and Histopathological aspects of group intoxication cases. Am J Forens Med Pathol 1987; 8: 131-1.348.
7. HONORE P, HANTSON PH, FAUVILLE JPH. et al. Paraquat poisoning. Acta Clin Belg 1994; 994; 49: 220-228.
8. KAMEJI R, RANNELS SR, PEGG AE, RANNELS DE. Spermidine uptake by type II pulmonary epithelial cells in primary culture. Am J of Physiology 1989. 256: C160-C167.
9. FORD M, DELANEY K, LING L, ERICKSON T. Clinical Toxicology .W.B. Saunders Company. 2001: 841-847.
10. GÓMEZ CALZADA U. Paraquat - Nuevo enfoque terapéutico del paciente intoxicado. En: Toxicología. Edi-

tor Córdoba, D. 4ª edición. Medellín Colombia. Editorial Manual Moderno. 2000: 167-173.

11. BARCLAY W. Review of the pesticide Paraquat for submission to the World Bank Pesticide Advisory Panel Greenpeace. Washington, USA. 1989. 23p
12. PROUDFOOT AT, STEWART MS, LEVITT T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1979; 2: 330-332.
13. BRAITHWAITE RA. Emergency analysis of paraquat in biological fluids. *Hum Toxicol* 1987; 6: 69-74.
14. BERRY DJ, J Grove "Determination of Paraquat in urine" *Clin Chem Acta* 1971 Acta 34: 5-11.
15. B. WIDDOP B: "Determination of Paraquat in urine" *British Medical Journal* 1976 , Parte IV , 1.135.
16. CHERUKURY MADHU, ZULTAN GREGUS, CURTIS D. Klaassen: "Simple method for analysis of diquat in biological fluids and tissues by High-Performance Liquid Chromatography" *Journal of Chromatography B*, 1995; 674 : 193-196
17. JONES AL, ELTON R, FLANAGAN R. Múltiple 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.
18. GISBERT CALABUIG, JA .*Medicina Legal y Toxicología*, 5ª edición. Barcelona, España. Masson S.A. 1998: 812-816.
19. YAMAGUCHI H, SATO S, WATANABE S, et al: Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. *Human Exp Toxicol* 1990; 9: 381-384.
20. YONG-SEA HONG, DONG-HO YANG, KYU-YOON Hwang, Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning, *Toxicology letters*, 118(2000) : 53-59.
21. PROUDFOOT AT, STEWART MS, LEVITT T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1979; 2: 330-332.

