

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 16
N° 1
JULIO 2008

Acta Toxicológica Argentina es el órgano de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Tiene por objetivo básico la publicación de trabajos originales, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, temas de divulgación, comentarios bibliográficos, notas técnicas y cartas al editor. Asimismo, se publicarán noticias relacionadas con los diferentes campos de la Toxicología.



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)
Adherida a la IUTOX

*Acta
Toxicológica
Argentina*

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión Directiva

Presidente

Susana Isabel García

Vicepresidente

Gerardo D. Castro

Secretaria

Noemí Verrengia Guerrero

Tesorero

Augusto Piazza

Vocales

Ricardo Aristu

Mirtha Nassetta

Adolfo R de Roodt

Vocales Suplentes

Daniel A. Méndez

Graciela Bovi Mitre

Gabriela Fiorenza

Comité Científico

Nelson Albiano

Teodoro Stadler

Marta Carballo

Ana Pechén de D'Angelo

Eduardo Baroni

Organo de Fizcalización

Patricia Quiroga

Daniel González

Eduardo Scarlato

Tribunal de Honor

Estela Giménez

María Rosa Llorens

José A. Castro

Acta Toxicológica Argentina

Director

Ricardo Duffard *LATOEX, FBIOyF-UNR*

Comité de Redacción

Ofelia C. Acosta de Pérez *Fac. Ciencias Vet.-UNNE, CONICET*

Valentina Olmos *FFYB - UBA*

Adriana S. Ridolfi *FFYB - UBA*

Comité Editorial 2004

José A. Castro *CEITOX-CITEFA / CONICET - Argentina*

Antonio Colombi *Universidad de Milán - Italia*

Franz Delbeke *Universidad de Gante - Belgica*

Heraldo Donnewald *Poder Judicial de la Nación - Argentina*

Ana S. Fulginiti *Universidad de Córdoba - Argentina*

Nilda G. G. de Fernícola *CETESB - Brasil*

Veniero E. Gambaro *Universidad de Milán - Italia*

Carlos A. García *Instituto de Estudios Bioquímicos - Argentina*

Estela Giménez *ANMAT - Argentina*

Hector Godoy *INTA / CIC - Pcia. de Bs. As. - Argentina*

Amalia Laborde *Universidad de la República - Uruguay*

Nelly Mañay *Universidad de la República - Uruguay*

Carlos Reale *Univ. Nacional del Sur - Argentina*

Felix G. Reyes *Universidad de Campinas - Brasil*

Irma Rosas Pérez *Univ. Autónoma de México - México*

Marta Salseduc *Lab. Bagó. Univ. Austral - Argentina*

Roberto Tapia Zuñiga *Chile*

Enrique Tourón *Argentina*

Norma Vallejo *Universidad de Bs. As. - Argentina*

Eduardo Zerba *CIPEIN - CITEFA / CONICET - Argentina*

INDICE
(CONTENTS)

INMUNOMARCACIÓN DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS EN CORTES FLOTANTES DE HIPOTÁLAMO DE RATA: PRESERVACIÓN ALTERNATIVA DEL TEJIDO NERVIOSO ANTES DEL CORTE <i>IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES OF DOPAMINERGIC NEURONS ON FREE FLOATING SECTIONS: ALTERNATIVE CRYOPRESERVATION METHOD OF NERVOUS TISSUE BEFORE CUTTING</i> Cholich, Valeria; García, Graciela; Martínez, Alejandra; Evangelista de Duffard, Ana María	1
INTOXICACIÓN POR PARAQUAT: DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO <i>PARAQUAT POISONING : A CASE REPORT</i> Hernández, Julieth; Contreras Zúñiga, Eduardo; Zuluaga Martinez, Sandra	5
MICROALBUMINURIA EN RATAS TRATADAS CON PLOMO EN BAJAS CONCENTRACIONES <i>MICROALBUMINURIA IN RATS WITH LOW LEAD CONCENTRATIONS TREATMENT</i> Martínez Riera, Nora; Feldman, Gabriela; Soria, Norma; Chain, Sergio	10
DETERMINACIÓN DE FLUORURO EN AGUAS DE RINCONADILLAS (PROVINCIA DE JUJUY) <i>DETERMINATION OF THE PRESENCE OF FLUORIDES IN GROUNDWATERS TO RINCONADILLAS (JUJUY)</i> Avila Carreras, Natalia M.; Farias, Silvia S.; Bianco, Gladys; Bovi Mitre, María G.	14
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES <i>INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS</i> <i>INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES</i>	21

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio www.bireme.br
Acta Toxicológica Argentina está indexada en el Chemical Abstracts. La abreviatura establecida por dicha publicación para esta revista es *Acta Toxicol. Argent.*
Calificada como Publicación Científica Nivel 1 por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), en el marco del Proyecto Latindex

INMUNOMARCACIÓN DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS EN CORTES FLOTANTES DE HIPOTÁLAMO DE RATA: PRESERVACIÓN ALTERNATIVA DEL TEJIDO NERVIOSO ANTES DEL CORTE

Cholich, Valeria¹; García, Graciela^{1,2}; Martínez, Alejandra²; Evangelista de Duffard, Ana María.¹

1. Laboratorio de Toxicología Experimental (LATOEX).

2. Área Morfología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario (UNR), Suipacha 531/570, (S2002 LRK) Rosario, Santa Fe, República Argentina - Tel: 0341-4804592. Fax: 0341-4804598.

E-mail: vcholich@fbioyf.unr.edu.ar

Resumen: INMUNOMARCACIÓN DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS EN CORTES FLOTANTES DE HIPOTÁLAMO DE RATA: PRESERVACIÓN ALTERNATIVA DEL TEJIDO NERVIOSO ANTES DEL CORTE. Valeria Cholich; Graciela García; Alejandra Martínez; Ana María Evangelista de Duffard. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 1-4*. Se realizó un estudio inmunohistoquímico de la enzima tirosina hidroxilasa (marcador de neuronas dopaminérgicas) en el hipotálamo de ratas Wistar machos adultos en cortes flotantes de muestras fijadas por perfusión. Debido a que el número de cerebros que se procesaron fue superior al número que pueden ser cortados inmediatamente, el material debió almacenarse congelando los cerebros enteros a -80°C. Pero por un desperfecto técnico del equipo de refrigeración, las muestras debieron trasladarse a -20°C resultando en el deterioro de las mismas. Ante este inconveniente, los sucesivos cerebros fueron almacenados en sacarosa al 30% p/v en buffer fosfato salino (PBS) con 0,01% de azida sódica y mantenidos a 4°C durante tiempos variables (de semanas a meses) hasta ser congelados con gas clorofluorado y cortados. Estos cerebros no mostraron alteración en la estructura morfológica del tejido. Esta metodología de preservación aquí descrita sería una alternativa de elección válida para aquellos laboratorios que no cuenten con un equipo de refrigeración de -80°C.

Palabras clave: Inmunohistoquímica; Tirosina hidroxilasa; Cortes flotantes; Criopreservación.

Abstract: IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES OF DOPAMINERGIC NEURONS ON FREE FLOATING SECTIONS: ALTERNATIVE CRYOPRESERVATION METHOD OF NERVOUS TISSUE BEFORE CUTTING. Valeria Cholich; Graciela García; Alejandra Martínez; Ana María Evangelista de Duffard. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 1-4*. In central nervous system histological studies, free-floating sections of perfusion-fixed samples are frequently used. Samples storage may be performed freezing either the entire brain at -80°C or sections at -20°C. When studying hypothalamic tyrosine hydroxylase enzyme (dopaminergic neurons marker) by immunohistochemistry in adult male Wistar rats, entire brains were stored at -80°C. Due to an abrupt freezer technical failure, samples should be thawed to -20°C with the resulting samples damage. To avoid this situation, subsequent brains were stored in 30% sucrose in saline phosphate buffer (PBS) with 0.01% sodium azide and kept at 4°C for different periods (weeks to months) until they were frozen with chlorofluoride gas and cut. These brains showed no morphological alterations of tissue structure. This preservation method appeared to be an alternative valid option to laboratories with no -80°C freezing equipment.

Key words: Immunohistochemistry; Tyrosine hydroxylase; Free floating sections; Cryopreservation.

INTRODUCCIÓN

Las neuronas dopaminérgicas pueden ser afectadas por neurotoxinas, neurotóxicos, psicoestimulantes o drogas de abuso. El estudio histológico de estas neuronas puede realizarse a través de una inmunomarcación con un anticuerpo contra la enzima tirosina hidroxilasa (TH), limitante de la síntesis del neurotransmisor dopamina. En estudios histológicos del sistema nervioso central (SNC) es muy frecuente la utilización de cortes flotantes de muestras fijadas por perfusión. Los cortes flotantes permiten seleccionar áreas cerebrales u órganos (corteza, hipocampo, hipotálamo, cerebelo) donde específicamente se encuentran ciertos neurotransmisores, sus enzimas de síntesis y sus receptores, o se buscan marcadores de injurias. Otra ventaja de trabajar con cortes flotantes es que, para la realización de una tinción inmunohistoquímica, presentan dos superficies de incubación. La obtención de estos cortes se puede realizar con un vibrátomo para lo cual la muestra se mantiene a 4°C o con un crióstato donde es necesario congelarla. En

este último caso, el material fijado requiere de crioprotección para ser cortado y/o almacenado. Generalmente se utiliza sacarosa entre el 10 y el 30 % p/v en solución de buffer (1). El medio ideal para la congelación rápida es el isopentano enfriado hasta su punto de congelación (-160°C) (2). Debido a la dificultad de conseguir isopentano porque no se comercializa en nuestra ciudad, en nuestro laboratorio utilizamos gas clorofluorado (enfriante instantáneo detector térmico de fallas de electroquímica Delta). El almacenamiento del material puede realizarse congelando el cerebro entero a -80°C o congelando los cortes flotantes a -20°C crioprottegidos con sacarosa al 30% p/v en buffer fosfato salino (PBS) con 0,01% de azida sódica (3,4). Con frecuencia, el número de cerebros que se utilizan para un estudio experimental es superior al número que pueden ser cortados inmediatamente, por esta razón se impone el almacenamiento de los cerebros enteros a -80°C.

En oportunidad de poner a punto la técnica de marcación inmunohistoquímica de TH en cortes

flotantes del hipotálamo de ratas Wistar adultas, los cerebros enteros fueron almacenados a -80°C , pero por un desperfecto técnico del equipo de refrigeración las muestras debieron trasladarse a -20°C resultando en el deterioro de las mismas. El objetivo de este trabajo fue, por lo tanto, encontrar una forma alternativa de almacenamiento para el corte diferido de muestras de tejido nervioso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Wistar machos adultas obtenidas del Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. Los animales fueron alojados en jaulas con libre acceso al agua y a la comida (alimento Cargill – rata/ratón laboratorio, Bs. As., Arg.) y mantenidos a una temperatura controlada de $22-24^{\circ}\text{C}$ y un ciclo de luz-oscuridad de 12 hs en el bioterio del Laboratorio de Toxicología Experimental (LATOEX). El cuidado y tratamiento de los animales se realizó según el “Reglamento para el manejo y uso de animales de laboratorio” de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR.

A los 90 días de edad, las ratas fueron anestesiadas con 70 mg/kg de tiopental sódico (vía intraperitoneal) y fijadas por perfusión transcardiaca (5) con una solución de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato $0,1\text{ M}$ ($\text{pH } 7,4$). Previamente a la fijación, se realizó un lavado del sistema circulatorio con solución salina ($0,9\%$ p/v NaCl), con $10\ \mu\text{l}$ de NaNO_2 $0,4\text{ M}$ y 50 UI de heparina.

Una vez extraídos, los cerebros fueron mantenidos en la solución fijadora por 2-4 hs y luego sumergidos en sacarosa al 30% p/v toda la noche o hasta que bajaran al fondo del frasco. Luego fueron congelados con gas clorofluorado (enfriante instantáneo detector térmico de fallas) y cortados inmediatamente (grupo 1).

Otros cerebros fueron congelados con gas clorofluorado y guardados enteros en un freezer a -80°C . Este equipo sufrió una falla técnica y las muestras debieron ser trasladadas a un equipo de -20°C (grupo 2). Ante este inconveniente, otros cerebros fueron colocados en la solución fijadora por 2-4 hs y luego sumergidos en sacarosa al 30% p/v en buffer fosfato salino (PBS) con $0,01\%$ de azida sódica y mantenidos a 4°C durante tiempos variables, abarcando períodos desde 1 semana a 6 meses, hasta ser congelados con gas clorofluorado y cortados (grupo 3). Con un crióstato se realizaron cortes coronales seriados del hipotálamo de cada cerebro de $40\ \mu\text{m}$ de espesor, tomando como referencia desde la lámina 18 hasta la 35 del atlas de Paxinos y Watson (6), que incluyen los núcleos dopaminérgicos arcuato (Arc) y periventricular (PeV). Los cortes fueron recolectados y mantenidos a -20°C crioprotectados con sacarosa al 30% p/v en PBS con $0,01\%$ de azida sódica hasta su uso posterior. Para evaluar la buena conservación de la estruc-

tura morfológica, se separaron cortes de cada uno de los grupos y se colorearon con el método de hematoxilina-eosina (7).

Los cortes de hipotálamo fueron procesados según la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) de Sternberger (8). Los cortes flotantes fueron lavados con PBS, colocados en metanol con H_2O_2 al $0,3\%$ por 30 min. e incubados en suero normal de oveja (NGS) al 3% en PBS con un $0,3\%$ de Tritón X-100 (PBSX) por 30 min. Se incubó con el anticuerpo primario, anti-TH monoclonal, en una dilución 1:500 durante 72 hs a -4°C en PBSX con un 1% de NGS. La actividad peroxidasa fue puesta de manifiesto con 3,3'-diaminobenzidina (DAB)/sulfato de níquel y amonio en buffer acetato ($0,1\text{ M}$; $\text{pH } 6$) a temperatura ambiente. Luego del revelado, los cortes fueron montados en portaobjetos gelatinizados, deshidratados y cubiertos con cubreobjetos para su observación al microscopio. Los cortes de hipotálamo del grupo 3 fueron procesados de la misma manera pero previamente se realizó un procedimiento de recuperación antigénica calentándolos en un baño termostatizado a 80°C en buffer citrato 10 mM ($\text{pH } 8,5$) durante 30 min.

RESULTADOS

Como se observa en las microfotografías, los cerebros que fueron congelados con gas clorofluorado y cortados inmediatamente mantuvieron intacta su morfología (Fig. 1). Los cerebros que fueron congelados con gas clorofluorado y guardados enteros en un freezer a -80°C y luego trasladados a un equipo de -20°C sufrieron un notable deterioro de la estructura morfológica no justificándose la marcación inmunohistoquímica (Fig. 2). Los cerebros que fueron mantenidos en sacarosa a 4°C durante 6 meses hasta ser congelados con gas clorofluorado y posteriormente cortados conservaron una morfología normal. Además, estos cortes toleraron la incubación de 30 minutos a 80°C de la recuperación antigénica sin sufrir modificaciones (Fig. 3). En estos cortes se observan muy bien las neuronas de los núcleos estudiados, a diferencia de los cortes del grupo 1 donde no se distinguen claramente las neuronas del núcleo arcuato.

DISCUSIÓN

El tiempo de almacenamiento de los cerebros enteros sumergidos en sacarosa al 30% p/v en PBS con $0,01\%$ de azida sódica y mantenidos a 4°C puede variar desde semanas a varios meses sin mostrar alteración en la estructura morfológica del tejido. Nuestra experiencia abarca sólo un periodo de 6 meses de almacenamiento. Según la bibliografía, para realizar cortes con crióstato se requiere del almacenamiento de los cerebros enteros a -80°C , lo cual condiciona al laboratorio a adquirir un equipo de refrigeración de muy alto costo. Por lo tanto, esta nueva metodología de preservación aquí descrita tiene la ven-



Figura 1: Hipotálamo de rata del grupo 1. Coloración inmunohistoquímica para TH. **A:** aumento inicial 40x; **B:** aumento inicial 100x; **C:** aumento inicial 200x. Todas las fotos corresponden al mismo corte.

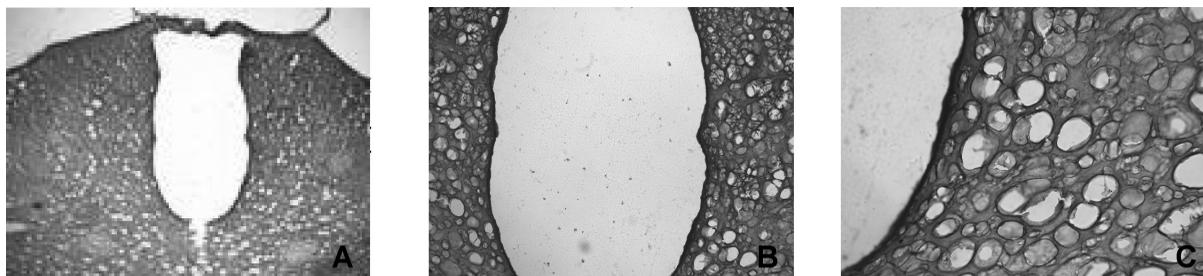


Figura 2: Hipotálamo de rata del grupo 2. Coloración con hematoxilina eosina. **A:** aumento inicial 40x; **B:** aumento inicial 100x; **C:** aumento inicial 200x. Todas las fotos corresponden al mismo corte. Obsérvese el notable deterioro de la morfología.

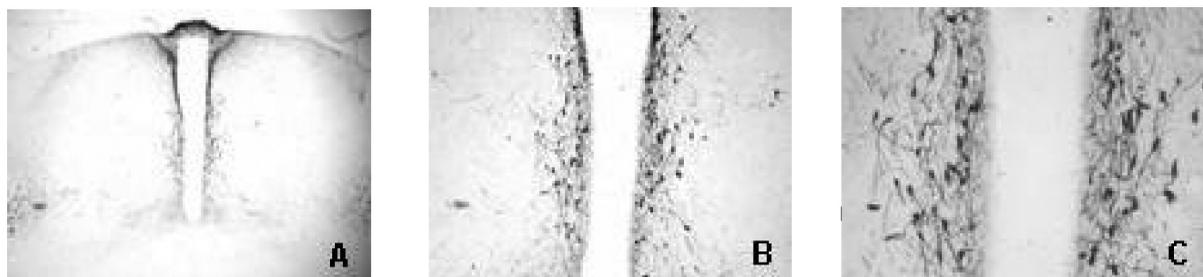


Figura 3: Hipotálamo de rata del grupo 3. Coloración inmunohistoquímica para TH. **A:** aumento inicial 40x; **B:** aumento inicial 100x; **C:** aumento inicial 200x. Todas las fotos corresponden al mismo corte. Nótese el incremento de la inmunotinción debido al procedimiento de recuperación antigénica y la muy buena preservación de la morfología. Tiempo de conservación a 4°C: 6 meses.

taja de ser sencilla, práctica y económica en comparación con el método antes mencionado, además resulta muy conveniente en el caso de tener que transportar el material a grandes distancias para realizar cortes en otros laboratorios, independizándose del uso de hielo seco o nitrógeno líquido. Todas estas ventajas hacen de esta forma de preservación una alternativa válida para aquellos laboratorios que no cuenten con un equipo de refrigeración de -80°C.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Côté, S.L.; Ribeiro-Da-Silva, A. and Cuello, A.C. (1993). Current protocols for light microscopy immunocytochemistry (Chapter 4). En: Immunohisto-chemistry II. Edited by A.C. Cuello. John Wiley & Sons Ltd. England. 147-168.
2. Rodríguez, M.D.; Sáez, F.; Alfaro, P. y De

Federico, M.J. (1993). Micrótomos y técnicas de corte de los tejidos. En: Raimundo García del Moral R. Laboratorio de Anatomía Patológica. Mc Graw-Hil-Interamericana Eds. España. 108.

3. Ferrer, I. (2004). Bancos de tejidos neurológicos. Revista Española de Patología. 37 (1) 57-64.
4. Brusco, A. (1994). Algunas sugerencias para la realización de las técnicas inmunocitoquímicas. Curso Intracongreso: Localización inmunoenzimática de moléculas celulares. Congreso Argentino de Ciencias Morfológicas. Río Cuarto. Córdoba.
5. Imboden, H. and Felix, D. (1995). Immunohistochemistry in brain tissue. Methods in Neurosciences. Academic Press, Inc. 24 236-260.
6. Paxinos, G. and Watson, C. (1998). The rat brain

in stereotactic coordinates, 4th ed. Academic Press, San Diego, CA.

7. Aguilar, D.; Bustos, M. y Caracuel, M.D. (1993). Coloraciones histopatológicas rutinarias de mayor interés. En: Raimundo García del Moral R. Laboratorio de Anatomía Patológica. Mc Graw-Hil-Interamericana Eds. España. 156.

8. Sternberger, L.A.; Hardy, P.H.; Cuculis, J.J. and Mayer, H.G. (1970). The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem.Cytochem.* 28 315-333.

INTOXICACIÓN POR PARAQUAT: DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO PARAQUAT POISONING: A CASE REPORT

Hernández, Julieth¹; Contreras Zúñiga, Eduardo² (*); Zuluaga Martínez, Sandra X.³

1. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Cali. Colombia

2. Universidad de Valle. Fundación Valle del Lili. Cali. Colombia.

3. Angiografía de Occidente S.A. Cali. Colombia.

(*) autor a quién dirigir la correspondencia: edo11@hotmail.com

Resumen: INTOXICACIÓN POR PARAQUAT: DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO. Julieth Hernández; Eduardo Contreras Zúñiga; Sandra X. Zuluaga Martínez. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 5-8.* El paraquat es el herbicida más vendido en todo el mundo. Se absorbe por las vías digestiva e inhalatoria. Si llega a los pulmones, produce congestión, edema alveolar con aumento de macrófagos que progresa a fibrosis y edema pulmonar, los cuales se presentan hasta 14 días después de la exposición si el afectado no recibió tratamiento oportuno y correcto. El paraquat se dirige fundamentalmente a los pulmones y genera allí radicales libres oxidantes; por eso, en los casos de intoxicación aguda está totalmente contraindicado usar oxígeno excepto cuando la presión parcial de oxígeno en sangre arterial sea inferior a 50 mmHg. Se presenta un caso clínico de un paciente quien desarrolló un síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) secundario a ingesta intencional de paraquat. El manejo inicial se realizó con lavado gástrico y tierra de Fuller en solución acuosa al 30%. Posteriormente, el paciente desarrolló compromiso pulmonar y renal, los cuales fueron manejados con pulso de ciclofosfamida a 15 mg/kg/día por 2 días, metilprednisolona 1g/día por 3 días y posteriormente dexametasona 5 mg IV cada 6 horas por 5 días con una evolución clínica satisfactoria.

Palabras claves: Paraquat; Intoxicación; Síndrome de distress respiratorio del adulto.

Abstract: PARAQUAT POISONING: A CASE REPORT. Julieth Hernández; Eduardo Contreras Zúñiga; Sandra X. Zuluaga Martínez. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 5-8.* Paraquat is the best-selling herbicide throughout the world. It is absorbed by the digestive and inhalatory routes. If it reaches the lungs, congestion with swelling is developed, increased alveolar macrophages that progresses to fibrosis and pulmonary edema, which occur until 14 days after exposure if not treated timely and correct. Paraquat is directed primarily to the lungs and therefore generates free radicals oxidants, which is why, in cases of acute poisoning is absolutely forbidden to use oxygen except where arterial blood partial pressure of oxygen in is less than 50 mm Hg. A patient who developed an adult respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to deliberate ingestion of paraquat is presented. Initial patient management was performed with gastric lavage and land Fuller in aqueous solution at 30%. Subsequently developing pulmonary and renal failure were handled with cyclophosphamide pulse of 15 mg / kg / day for 2 days, methylprednisolone 1g/día for 3 days, then dexamethasone 5 mg IV every 6 hours for 5 days, with favourable outcome.

Keywords: Paraquat; Intoxication; Adult distress respiratory syndrome.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 18 años, sin antecedentes de patología, quien, 40 minutos antes de ser admitido en el servicio, consumió aproximadamente 80 ml de paraquat (formulación al 25%). Inicialmente se le realizó lavado gástrico y, posteriormente, se administró tierra de Fuller en solución acuosa al 30%. Se evidenció una quemadura grado II en hipofaringe. Se realizó endoscopia digestiva alta encontrando quemadura del esófago en el 80% de su extensión (Fig. 1). Se suspendió la vía oral y se inició manejo con Sucralfate. El paciente permaneció en observación pero a los 3 días presentó dificultad respiratoria moderada. La radiografía de tórax fue compa-

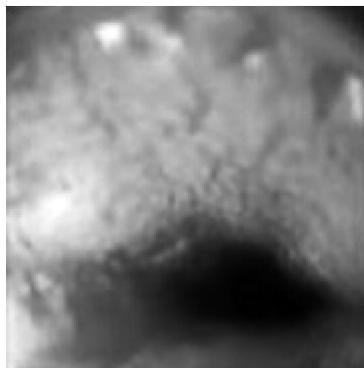


Figura 1: Áreas erosivas en toda la circunferencia del esófago.

tible con un síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) (Fig. 2).

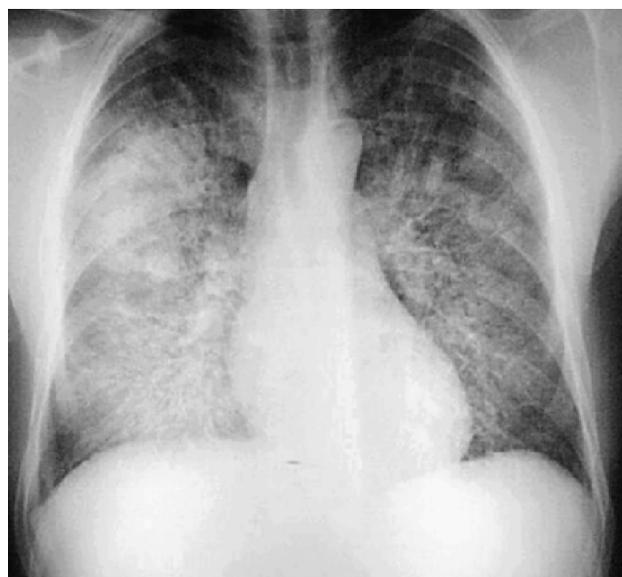


Figura 2: Radiografía de tórax donde se observa infiltrado intersticial en 4 cuadrantes.

Tabla 1: Comportamiento de los paraclínicos. (PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono, PaO₂: presión arterial de oxígeno, BUN: Nitrógeno ureico, Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito)

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
pH	7,40	7,36	7,38	7,32	7,36	7,41	7,39	7,38
PaCO ₂ (mmHg)	37	36	33	37	32	36	35	37
PaO ₂ (mmHg)	97	95	84	72	66	69	78	91
HCO ₃ (mEq/l)	24	23	24	19	19	22	22	23
Creatinina (mg/dl)	0,90	1,2	2,8	3,9	3,2	2,6	2,2	1,6
BUN (mg/dl)	7	12	38	77	61	53	39	21
Na (mEq/l)	139	141	138	138	143	142	144	142
K (mEq/l)	4,1	4,3	4,1	3,9	3,9	4,0	3,9	3,8
Cl (mEq/l)	101	98	99	96	102	105	99	96
Leucocitos (/mm ³)	13.400	14.200	11.100	15.500	13.100	12.900	13.500	12.200
Neutrofilos	76%	75%	70%	71%	69%	77%	75%	74%
Hb (g/dl)	13,5	12,8	13,1	12,2	11,9	12,8	12,6	13,1
Hto	34%	35%	33%	32%	33%	30%	34%	33%
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	198	201	189	217	243	209	190	231

El paciente fue trasladado a UCI sin necesidad de intubación orotraqueal ni de oxígeno suplementario ya que la PaO₂ permaneció superior a 50 mmHg; se inició manejo con pulso de ciclofosfamida a 15 mg/kg/día por 2 días, metilprednisolona 1g/día por 3 días, posteriormente dexametasona 5 mg IV cada 6 horas por 5 días. Adicionalmente desarrolló falla renal para la cual se realizó hemodiálisis por 5 días con posterior mejoría progresiva. Evolucionó lentamente hacia la mejoría hasta ser dado de alta. La endoscopia digestiva de control mostró resolución de la quemadura esofágica sin secuelas. La *tabla 1* muestra el resultado de los diferentes estudios de laboratorio efectuados durante la hospitalización.

DISCUSIÓN

El paraquat es un herbicida bipyridílico que actúa por contacto. Su uso es frecuente en zonas agrícolas. Se encuentra al alcance de los agricultores desde hace más de 40 años, es el segundo agroquímico más vendido en el mundo. Las propiedades herbicidas del paraquat fueron descubiertas en 1955 y el principio activo fue introducido en los mercados mundiales en 1962 con el nombre de marca GRAMOXONE®, presentación en solución acuosa al 20 o al 40%. Actúa en presencia de la luz, interrumpe la reducción de la ferredoxina y las reacciones que conducen a la formación de NADPH indispensable para la producción de energía. El sitio de acción son los cloroplastos de las plantas verdes, donde los sistemas fotosintéticos absorben la energía lumínica para producir azúcares de los que se nutre la planta. Produce electro-

nes libres, que impulsan la fotosíntesis. El ión del paraquat reacciona con estos electrones para formar radicales libres. El oxígeno transforma rápidamente los radicales libres en superóxidos. Estos reaccionan de inmediato con los componentes ácidos grasos insaturados de las membranas celulares y como consecuencia las membranas se destruyen, el contenido de la célula se vierte y se mezcla, causando aún más destrucción. (1,2)

La OMS en su Clasificación Recomendada de Plaguicidas según sus riesgos, clasifica el paraquat como "*Moderadamente peligroso, clase II*". La dosis letal mínima estimada para humanos es 10 – 15 ml del producto concentrado, dosis letal media 110 – 150 mg/kg por vía oral en ratas. Se habla de intoxicación leve con dosis menores de 20 mg/kg las cuales producen síntomas leves y se logra recuperación sin secuelas importantes. La intoxicación moderada a severa se produce con dosis entre 20 y 40 mg/kg y generalmente se acompaña de daño hepático, renal y pulmonar fulminante. Con exposiciones mayores a 40 mg/kg se observa falla orgánica multisistémica y muerte en las siguientes 24 – 48 horas (1,3,4). Este paciente ingirió una dosis aproximada de 80 ml por lo cual se consideró una intoxicación severa. Vías de intoxicación: oral: la absorción intestinal es tan sólo del 5 al 10%, sin embargo, es la vía más importante mediante la cual se han reportado la mayor parte de los casos fatales. Ocular: produce irritación ocular severa, máximo 12 – 24 hs post exposición corneal, es de cicatrización lenta con recuperación completa. Eventualmente la lesión puede evolucionar hacia la opacificación

corneal. Inhalatoria: no hay evidencia de intoxicación sistémica por esta vía. Dérmica: se ha demostrado que el 0,3% de una dosis administrada en forma tópica puede absorberse, si hay daño extenso puede haber absorción del producto y generar toxicidad sistémica, pero en la práctica es de rara ocurrencia. (3,5) En este caso la vía de intoxicación fue oral presentándose una absorción del 5 al 10% del tóxico.

Acción en el hombre. Según la teoría de la peroxidación lipídica, se produce inhibición del paso de NADP a NADPH que se depleta a nivel pulmonar e interfiere con el transporte de electrones con generación de radicales superóxido, hidroperóxido y peróxido de hidrógeno que atacan las membranas celulares. El paraquat es reducido por la NADPH-citocromo C reductasa en presencia de NADPH y es reoxidado por el oxígeno, reacción que requiere solo pequeñas cantidades de este último. Después de dos ciclos se ha peroxidado el paraquat, produciendo un radical superóxido. Los radicales superóxidos agotan los sistemas de detoxificación del organismo, la superóxido dismutasa y catalasa que los transforman en agua, convirtiéndose en oxígeno activado que se une a los lípidos insaturados de las membranas generando hidroperóxidos lipídicos. (5,6)

La intoxicación aguda es la más frecuente y se produce después de la ingestión entre 20 – 40 mg/kg. El cuadro clínico consta de tres fases: 1) gastrointestinal: el principal efecto es cáustico, produce náuseas, vómito, dolor retroesternal, epigastria, dolor abdominal, disfonía y la principal complicación es la perforación esofágica o gástrica. 2) hepatorenal: se presenta entre el segundo y el quinto día, hay aumento de enzimas hepáticas y creatinina que indican necrosis centrolobulillar hepática y tubular renal. 3) fibrosis pulmonar: los pulmones son el principal órgano blanco de la toxicidad, la acumulación del paraquat en los neumocitos es dependiente del tiempo y la cinética de saturación. Ingresa a la célula por medio de un sistema de transporte activo para poliaminas endógenas como la putrescina, la espermidina y la espermina. La fibrosis se instaura generalmente una semana después y es la responsable de la muerte que puede presentarse hasta 70 días después de la intoxicación. El cuadro pulmonar se inicia con disnea e hipoxemia refractaria al tratamiento, atelectasias, formación de membranas hialinas y evolución hacia la fibrosis generalizada. (5-7). Este paciente presentó complicaciones respiratorias esperadas debido a la dosis ingerida; sin embargo, no se documentaron alteraciones hepáticas pero sí deterioro progresivo de la función renal. El paciente presentó las tres fases características del cuadro clínico con compromiso renal y pulmonar lo cual se relaciona con la cantidad de toxico ingerido.

Manejo de la intoxicación: Todo paciente debe ser hospitalizado y considerado grave así esté asintomático. El lavado gástrico se realiza con

200 ml de suspensión al 30% de tierra de Fuller en agua en las primeras 2 horas posteriores a la ingesta. Se debe continuar el suministro oral de suspensión al 30% de tierra de Fuller cada 8 horas, por lo menos 48 horas; si no hay disponibilidad de tierra de Fuller se puede utilizar carbón activado, la dosis usual es de 30 a 100 g en adultos y 1 a 2 g/kg de peso en niños. Evitar el uso de oxígeno o colocar al paciente en un ambiente hipóxico, para disminuir la producción de óxidos y superóxidos, aunque no se ha demostrado que esta medida disminuya la mortalidad. El oxígeno sólo está indicado en aquellos pacientes con una presión arterial de oxígeno menor de 50 mmHg. Si es posible, se debe practicar hemodiálisis, siendo la hemoperfusión con filtros de carbón el tratamiento de elección. Se ha evidenciado una disminución significativa de la concentración sérica de paraquat posterior a la hemoperfusión (8,9). Cuando el exceso de hidroperóxidos sobrepasa la capacidad de detoxificación de los sistemas de defensa, se generan radicales libres que atacan las membranas, originando nuevos radicales libres los cuales pueden ser manejados con vitamina C a una dosis de 1g cada 12 hs. Ciclofosfamida, metilprednisolona y dexametasona se emplean como terapia antiinflamatoria, esta terapia ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de pacientes con intoxicación severa por paraquat con un pronóstico de mortalidad entre el 50 y el 90%.

Después de la hemoperfusión se inicia con pulso de ciclofosfamida a 15 mg/kg/día en 200cc de D5%S en infusión IV para 2hs durante 2 días, metilprednisolona 1g/día en 200cc de D5%S en infusión IV para 2 hs por 3 días, después de la terapia inicial colocar dexametasona 5mg IV cada 6 hs hasta obtener $\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$ (10-12).

El pronóstico de la intoxicación por paraquat se relaciona con dos factores principales: el tiempo transcurrido desde la ingesta y la concentración plasmática del tóxico. Sin embargo, en muchas ocasiones, su valor práctico se encuentra limitado por circunstancias tales como no conocer la cantidad ingerida del herbicida ni el tiempo desde su ingestión, así como de no existir determinaciones rutinarias de esta sustancia en muchos centros. Fueron determinantes en el resultado final satisfactorio de este caso el manejo precoz que pudo instaurarse ya que el paciente consultó a un centro asistencial al poco tiempo de haber ingerido el tóxico.

En el caso presentado el paciente recibió tratamiento inicial con lavado gástrico y sólo una dosis de tierra de Fuller. No se continuó con la administración de este medicamento ni se inició carbón activado. Tal vez fue ésta una de las variables que determinó la aparición de complicaciones pulmonares y renales las cuales fueron manejadas de acuerdo con las recomendaciones actuales: ciclofosfamida, metilprednisolona y dexametasona obteniendo un resultado favorable.

CONCLUSIÓN

El caso presentado se clasificó como intoxicación aguda, severa con pronóstico favorable. El pronóstico de la intoxicación por paraquat se relaciona con dos factores principales: el tiempo transcurrido desde la ingesta y la concentración plasmática del tóxico. Se han descrito tres formas clínicas en función de la severidad del cuadro y de la cantidad de tóxico ingerida: a) intoxicación fulminante, cuando la cantidad ingerida de tóxico es mayor de 50 mg/kg de peso, produciéndose la muerte en menos de 72 horas por fallo multisistémico; b) intoxicación moderada-severa, cuando se ingieren de 20 a 40 mg/kg de peso y c) intoxicación leve o moderada cuando se consume una dosis menor a 20 mg/kg.

En este caso clínico se cometió un importante error al no administrar dosis adicionales de tierra Fuller, siendo esta sustancia base fundamental para disminuir la absorción del tóxico, disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares, renales y metabólicas. El manejo de las complicaciones a base de antiinflamatorios potentes permitió la resolución de las complicaciones presentadas por este paciente.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. World Health Organization. (2002). WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS 01.4. Geneve.
2. Nogué, S.; Dueñas, A. (2000). Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas. *Med Clin (Barc)*.115, 546-8.
3. Lee, E.Y.; Hwang, K.Y.; Yang, J.O.; Hong, S.Y. (2002). Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health*.18, 201-6.
4. Houze, P.; Baud, F.J.; Mouy, R.; Bismuth, C.; Bourdon, R.; Scherrmann, J.M. (1990). Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol*. 9, 5-12.

5. Lin, J.L.; Lin-Tan, D.T.; Chen, K.H.; Huang, W.H. (2006). Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med*. 34, 368-73.
6. López, A.M.; Rivero, C.; Galban, C.; Marino, A.; Pineiro, N.; Ferrer, E. (2002). Intoxicaciones por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna*.19, 310-2.
7. Dinis-Oliveira, R.J.; Duarte, J.A.; Sanchez-Navarro, A.; Remiao, F.; Bastos, M. L. and Carvalho, F. (2008). Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment. *Critical Reviews in Toxicology*. 38,13-71.
8. Agarwal, R.; Srinivas, R.; Aggarwal, A. N.; Gupta, D. (2007). Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J*. 48 (11), 1000.
9. Nagao, M.; Takatori, T.; Wu, K.; Terazawa, H.; Gotouda, H.; Akabane, H. (1989). Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Human Toxicol*. 8, 121-3.
10. Ariyama, J.; Shimoda, H.; Aono, M.; Tsuchida, H.; Hirai, K.I. (2000). Propofol improves recovery from paraquat acute toxicity in vitro and in vivo. *Intensive Care Med*. 26, 981-7.
11. Perriëns, J.H.; Benimadho, S.; Lie, I.; Wisse, J.; Chee, H. (1992). High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: A prospective study. *Human Exp Toxicol*. 11, 129-34.
12. Lin, N.C.; Lin, J.L.; Lin-Tan, D.T.; Yu, C.C. (2003). Combined initial cyclophosphamide with repeated methylprednisolone pulse therapy for severe paraquat poisoning from dermal exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 41, 877-81.

www.bago.com



Cuidados Intensivos

En Laboratorios Bagó trabajamos intensamente en la investigación y desarrollo de medicamentos, aportando máxima calidad y efectividad terapéutica para la Argentina y el mundo.

 **Bagó**

É T I C A A L S E R V I C I O D E L A S A L U D

MICROALBUMINURIA EN RATAS TRATADAS CON PLOMO EN BAJAS CONCENTRACIONES

Martínez Riera, Nora (*); Feldman, Gabriela; Soria, Norma; Chain, Sergio
Dpto. de Salud Pública. Orientación Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Av. Roca 1900.
1er piso. Centro Radiológico Luis Méndez Collado. Muñecas 444.-San Miguel de Tucumán. Tucumán.
Telef.: 0381-4249350/4309466. Fax: 0381-4248786. C. P.4000.

(*) Autor a quién dirigir la correspondencia: norymar@arnet.com.ar

Resumen: MICROALBUMINURIA EN RATAS TRATADAS CON PLOMO EN BAJAS CONCENTRACIONES. Nora Martínez Riera; Gabriela Feldman; Norma Soria; Sergio Chain. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 10-13.* La función endotelial puede ser modificada por tóxicos ambientales como el plomo; la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial y refleja alteración temprana y generalizada de la misma. La microalbuminuria, es un marcador de riesgo renal y un potente indicador de riesgo de morbi - mortalidad cardiovascular.

Objetivo: Evaluar si el tratamiento con bajas concentraciones de plomo (0,5 ppm) produce microalbuminuria y si ésta sufre modificaciones con el tiempo de exposición al metal.

Se trabajó con ratas blancas de la cepa Wistar, tratadas con 0,5 ppm de acetato de plomo en el agua de bebida. Los animales se separaron en tres grupos según el tiempo de tratamiento con el tóxico: 6, 9 y 12 meses; el cuarto grupo constituyó el control no tratado, con agua ad libitum. Laboratorio: Plombemia por absorción atómica, determinación de microalbuminuria por el método turbidimétrico (látex) de Biosystems.

Resultados: ratas controles promedio de microalbuminuria: $2,41 \pm 0,79$ mg/dl. Ratas tratadas durante 6 meses, 9 meses y 12 meses fue de $3,25 \pm 1,05$ mg/dl, $6,17 \pm 1,24$ mg/dl y $27,4 \pm 15,78$ mg/dl, respectivamente. Al comparar el grupo control con cada uno de los grupos tratados se observaron en todos los casos diferencias significativas, $p < 0,03$ (Mann Whitney), Al comparar con el control, una diferencia mayor fue encontrada en el tratado durante 12 meses con $p < 0,01$ (ANOVA).

Dosis bajas de plomo producen microalbuminuria, la cual progresa en relación al tiempo de exposición al metal. Este trabajo fortalece la hipótesis del rol del plomo en la génesis de enfermedades cardiovasculares.

Palabras claves: Microalbuminuria; Plomo; Dosis bajas.

Abstract: MICROALBUMINURIA IN RATS WITH LOW LEAD CONCENTRATIONS TREATMENT. Nora Martínez Riera; Gabriela Feldman; Norma Soria; Sergio Chain. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 10-13.* The endothelial function can be modified by environmental toxics as lead; microalbuminuria is a marker of endothelial dysfunction and reflects early and generalized alteration of it. Microalbuminuria, is a marker of renal risk, and a powerful indicator of cardiovascular risk mortality. Objective: evaluate if low level lead treatment (0.5 ppm) produces microalbuminuria and if it undergoes modifications with time of exposition. Wistar rats, with 0.5 ppm lead acetate in the drink water were included. The animals were separated in three groups according to the time of treatment in: 6, 9 and 12 months; the fourth group constituted of control with water ad libitum. Laboratory: Plombemia by atomic absorption, determination of microalbuminuria by turbidimetric method (latex) of Biosystems.

Results: rats controls average of microalbuminuria: 2.41 ± 0.79 mg/dl. Rats treated during 6 months, 9 months and 12 months: 3.25 ± 1.05 mg/dl, 6.17 ± 1.24 mg/dl and 27.4 ± 15.78 mg/dl respectively. When comparing the group control with each one of the treated groups significant differences were observed in all the cases, $p < 0.03$ (Mann Whitney), comparing with the control, a greater difference was found in the treated group during 12 months with $p < 0.01$ (ANOVA).

A low dose of lead exposition produces microalbuminuria, which progresses in relation to the time of metal exposition. This work fortified the hypothesis of lead role in cardiovascular diseases origin.

Key words: Microalbuminuria; Lead; Low level.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, afecta simultáneamente arterias de diferentes localizaciones, con distintos grados de progresión. Las arterias más afectadas son las coronarias, carótidas, vertebrales y cerebrales y en extremidades inferiores ilíacas y femorales (1,2). La presencia de lesión vascular en una localización concreta está asociada con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad aterosclerótica en otros lechos vasculares (3,4). El daño endotelial es quizá el sustrato anatómico funcional más definido de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La microalbuminuria (MA), expresión de la disfunción

endotelial en fases iniciales, actualmente tiene implicancias clínicas para el adecuado tratamiento de la enfermedad cardiovascular; es un marcador de riesgo vascular y de pronóstico de enfermedad cardiovascular isquémica (5-7). Es también marcador de enfermedad renal crónica y además es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV) en pacientes con o sin diabetes y/o hipertensión arterial (HTA). La misma es definida como una elevación persistente de albúmina en orina entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 μ g/min). Hay que destacar que la microalbuminuria es un factor predictor de riesgo CV independiente de los factores tradicionales como HTA,

diabetes mellitus (DM) o tabaco. Se relaciona con el síndrome metabólico y con la resistencia a la insulina, ambas situaciones frecuentes en insuficiencia renal crónica (IRC) (8,9). No sólo es utilizada como un marcador de daño endotelial, sino que su reducción a niveles normales debe considerarse un objetivo terapéutico (10).

El plomo es uno de los metales más estudiados y de mayor interés toxicológico debido a la diversidad de industrias que lo utilizan y a los problemas de contaminación ambiental asociados. Está presente en la dieta y en el medio ambiente, y al ser un metal acumulativo interacciona constantemente con el huésped; la absorción de pequeñas cantidades de plomo durante períodos prolongados de tiempo puede producir manifestaciones bioquímicas y clínicas (11-13).

Estudios recientes consideran al plomo como factor de riesgo cardiovascular, al ser capaz de alterar diversos parámetros bioquímicos proateroescleróticos: perfil lipídico, sustancias protrombóticas, etc. Estos actúan sobre el endotelio que es dañado directamente por la difusión del metal, lo que predispone a la presencia de otros factores de riesgo (HTA) y favorece el daño bioquímico, fundamentalmente produciendo alteraciones en el perfil lipídico (disminución de la fracción de HDL, aumento del LDL-C, del colesterol total y de triglicéridos) (14-16). La exposición a plomo aun a bajas concentraciones produciría alteraciones de la función endotelial.

Objetivos: evaluar si el tratamiento con bajas concentraciones de plomo (0,5 ppm) produce microalbuminuria y si ésta sufre modificaciones con el tiempo de exposición al metal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trabajó con ratas blancas adultas, de la cepa Wistar, peso 200 ± 20 g, alimentadas con dieta estándar y agua ad libitum, las mismas fueron mantenidas a temperatura ambiente constante entre $22^\circ \pm 2^\circ$ C, con humedad relativa ambiente del 50 % y ciclos de luz / oscuridad con intervalos de 12 horas de 7 a 19 hs y 19 a 7 hs.

Se formaron cuatro grupos de animales, tres experimentales tratados con acetato de plomo en el agua de bebida en una concentración de 0,5 ppm; el tratamiento se inició en el destete y se prolongó en el primer grupo durante seis meses; el segundo nueve meses y en el tercero doce meses. El grupo control recibió agua potable, sin contenido de plomo. Todos los grupos tenían un $n = 9$. Se eligió la concentración de 0,5 ppm por ser considerada como bajo nivel de exposición (17,18).

Laboratorio: plumbemia: por espectrofotometría de absorción atómica-atomización electrotérmica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Toxicología y Química Legal, Buenos Aires. La misma fue determinada una vez cumplido el período de tiempo establecido para cada grupo de seis, nueve y doce meses.

Determinación de microalbuminuria por el método

turbidimétrico (látex) de Biosystems (19): la albúmina presente en la muestra provoca la aglutinación de las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-albúmina.

Se realizó tanto en ratas controles como en todas las tratadas, la determinación de urea y creatinina por el método de Wiener Lab (20).

Estadística ANOVA. Con el análisis de varianza, se comparó si los valores del conjunto de datos numéricos fueron significativamente distintos a los valores de los otros grupos de datos. Este análisis de varianza se utilizó para asociar una probabilidad a la conclusión de que la media de un grupo de puntuaciones es distinta de la media del otro grupo. Para comparar el grupo control con cada uno de los grupos tratados se utilizó Mann Whitney.

Se consideró significativo para los dos test estadísticos utilizados $p < 0,05$.

RESULTADOS

Número de ratas controles y tratadas con plomo: 9 ratas en cada uno.

El promedio de las plumbemias de las ratas tratadas con 0,5 ppm de acetato de plomo fue de $3,83 \pm 1,02$ ug/dl; el de las ratas controles un promedio de $0,03 \pm 0,01$ ug/dl.

El promedio de microalbuminuria en las ratas controles fue de $2,41 \pm 0,79$ mg/dl. En las ratas tratadas con 0,5 ppm acetato de plomo en el agua de bebida durante 6 meses, 9 meses y 12 meses fue de $3,25 \pm 1,05$ mg/dl, $6,17 \pm 1,24$ mg/dl y $27,4 \pm 15,78$ mg/dl, respectivamente (Figura 1).

La exposición a plomo en baja concentraciones (0,5 ppm) produce microalbuminuria y la misma sufre mayores modificaciones cuanto mayor es el tiempo de exposición al metal.

Al comparar el grupo control con cada uno de los grupos tratados se observaron en todos los casos diferencias significativas, $p < 0,03$ (Mann Whitney), al comparar con el control, una diferencia mayor fue encontrada en el tratado durante 12 meses con $p < 0,01$ (ANOVA).

Las determinaciones de urea y creatinina tanto en los controles como en las ratas tratadas con acetato de plomo (6, 9 y 12 meses) no mostraron modificaciones significativas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se ha demostrado que agentes ambientales como los metales pesados podrían actuar contribuyendo al desarrollo de afecciones cardiovasculares ateroscleróticas. Los tóxicos ambientales ejercerían efectos sobre la capacidad de enfermarse, incrementando el riesgo cardiovascular previamente existente y potenciando otros factores de riesgo o actuando de manera independiente (21). La vinculación entre microalbuminuria y riesgo cardiovascular es cada vez más evidente, por su relación con la HTA y por ser un marcador directo de riesgo coronario (22).

Este estudio mostró la prevalencia de microalbu-

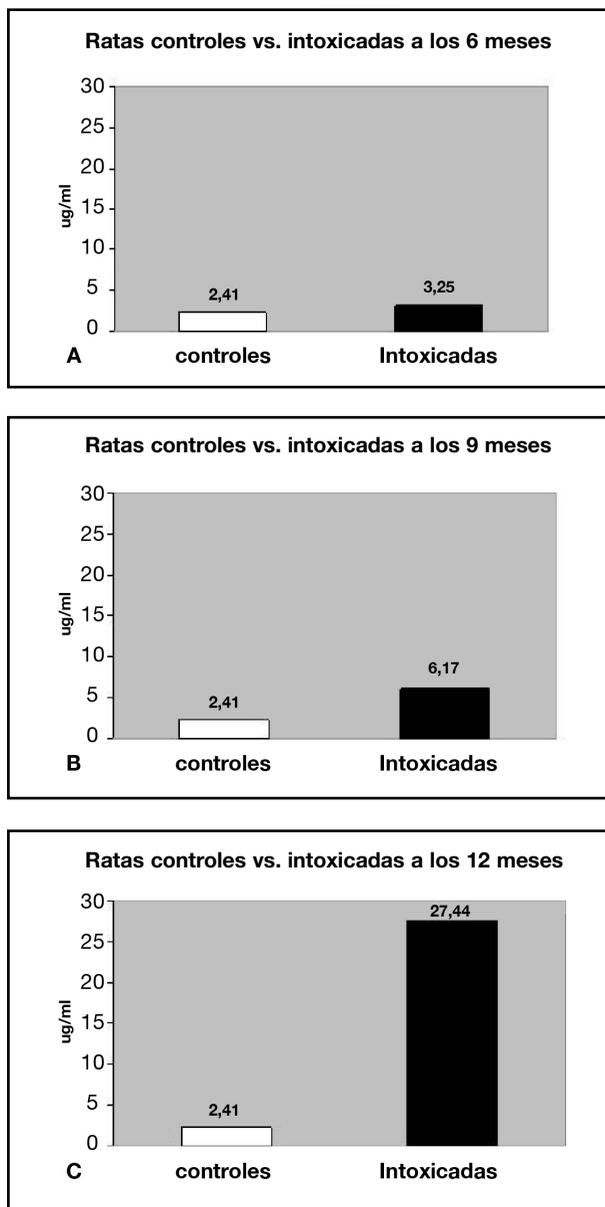


Figura 1: Niveles de microalbuminuria en ratas controles y tratadas c/0,5 ppm de subacetato de plomo (Pb) durante 6, 9 y 12 meses (Panel A, B y C respectivamente)

minuria en un modelo experimental de ratas tratadas con plomo, la misma es más significativa a mayor tiempo de exposición. Antes del presente estudio prospectivo, pocos trabajos publicados a nivel internacional habían estudiado la asociación entre exposición a plomo y microalbuminuria. Cabe destacar, que en este modelo experimental de ratas, las mismas están tratadas con bajas concentraciones de plomo, no considerada neurotóxica (23,24); no obstante representó una dosis suficiente para producir modificaciones en la permeabilidad de la membrana basal glomerular, aumentando la microalbuminuria significativamente con respecto a los controles y en función del tiempo de exposición al metal. Este tipo de estudio pone de manifiesto los efectos

tóxicos del plomo como factor de riesgo cardiovascular e integrante del proceso fisiopatológico de la enfermedad cardiovascular.

La detección y el tratamiento temprano de la microalbuminuria puede reducir costos, previniendo o retrasando la progresión de las complicaciones sistémicas crónicas características de la intoxicación con plomo. Este trabajo fortalece la hipótesis de la estrecha relación entre la microalbuminuria, daño endotelial y el rol del plomo en la génesis de enfermedades cardiovasculares.

Agradecimientos: CIUNT: Consejo de Investigaciones Universidad Nacional de Tucumán Encargados del Bioterio José A. y César Jiménez.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Virmani, R.; Kolodgie, F.D.; Burke, A.P.; Farb, A.; Schwartz, S.M. (2000). Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 20, 1262-1275.
- Spence, J.D.; Eliasziw, M.; DiCicco, M.; Daniel, G.; Hackam, J.; Robertson, F. (2002). Carotid plaque area; a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 33, 2916-2922.
- Barth, J.D. (2001). Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 87(Suppl), 8A-14A.
- Viles-González, J.F.; Fuster, V.; Badimon, J.J. (2004). Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J.* 25, 1197-207.
- Deckert, T.; Feldt, R.B.; Borch, J.K.; Jensen, T.; Kofoed, E.A. (1989). Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetología.* 32, 219-226.
- Pedrinelli, R.; Gianpietro, O.; Carmassi, F.; Melillo, E.; Dell’Omo, G.; Catapano, G. (1994). Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 344, 14-18,
- Zenere, B.M.; Arcaro, G.; Saggiani, F.; Rossi, L.; Muggeo, M.; Lechi, A. (1995). Noninvasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without Microalbuminuria. *Diabetes Care.* 18, 975-982,
- Chain, S.; Luciarci, H.; Feldman, G.; Valberdi, A. (2005). El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 34, 392-402

- 9.** Verdecchia, P.; Angeli, F.; Gattobigio, R.; Sardone, M.; Pede, S.; Reboldi, G.P. (2006). Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 19 (5), 493-9.
- 10.** D'Agostino, R.B.; Grundy, S.; Sullivan, L.M.; Wilson, P. (2001). Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 286, 180-187.
- 11.** Schonfeld, D.; Needham, D. (1995). Plomo: una perspectiva real. *Contemporary Pediatrics. Edición Argentina.* 3 (1), 4-27
- 12.** Bellinger, D.C. (2004). Lead. *Pediatrics.* 113,1016-1022.
- 13.** Tong, S.; von Schirnding, Y.E.; Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull WHO.* 78, 1068-1077.
- 14.** Sant Yacumo, R.A.; Martínez Riera, N.; Riera de Martínez Villa, N. (2003). Perfil lipídico y otros factores de riesgo aterogénicos en ratones expuestos a bajas concentraciones de Plomo. *Acta Bioquímica Latinoamericana.* 37 (4), 395-400.
- 15.** Adegbesan, B.O.; Adenuga, G.A. (2007). Effect of lead exposure on liver lipid peroxidative and antioxidant defense systems of protein-undernourished rats. *Biol Trace Elem Res.* 116 (2), 219-25.
- 16.** Dursun, N.; Arifoglu, C.; Süer, C.; Keskinol, L. (2005). Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. *Biol Trace Elem Res.* 104 (2),141-9.
- 17.** Fracchia, L.; Martínez Riera, N.; Soria, N.; Gandur, M.J.; Riera, N. (2003). Agresión e interacción social en ratones contaminados con plomo. *Revista de la Facultad de Medicina.* 4(1), 23-27.
- 18.** Kala, S.V.; Jadhav, A.L. (1995). Region-specific alterations in dopamine and serotonin metabolism in brain rats exposed to low level of lead. *Neurotoxicology.* 16 (2), 297-308.
- 19.** Biosystems. Albúmina (Microalbuminuria) Látex. Cod 13324.
- 20.** Wiener Lab. Vademecum (1996). Manuales de instrucciones y sistemas analíticos. Wiener Lab. Rosario, Argentina.
- 21.** American Heart Association. (2003). Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level. *Circulation.* 107, 645.
- 22.** Suwaidi, J.A.; Hamasaki, S.; Higano, S.T., Nishimura, D.A.; Holmes, D.R.; Lerman, A. (2000). Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 101, 948-54.
- 23.** Riera de Martínez Villa, N.; de Mercau, G.; Gamundi, S.; Vitalone, H.; Mercau Torres, G.; Martínez Riera, N.; Santos, N.; Davolio, S.; Danielo, R.; López de Brandán, C. (1996). Lead: Renal alterations in mice. *Biocell.* 14 (1), 114.
- 24.** Gamundi, S.; Solórzano, F.; Martínez Riera, N.; Soria, N.; Gandur, M.J.; Riera de Martínez Villa, N. (1999). Effect of lead on water transport in isolated skin. *Biocell.* 23 (18), 1.

DETERMINACIÓN DE FLUORURO EN AGUAS DE RINCONADILLAS (PROVINCIA DE JUJUY)

Avila Carreras, Natalia M.¹; Farias, Silvia S.²; Bianco, Gladys²; Bovi Mitre, María G.¹

1. Grupo INQA- Investigación Química Aplicada- Universidad Nacional de Jujuy- Gorriti 237-4600
San Salvador de Jujuy- Jujuy- Argentina.

2. Unidad de Actividad Química, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica,
Av. Libertador 8250 (1429), Buenos Aires- Argentina.

Contacto: gbovi@imagine.com.ar

Resumen: DETERMINACIÓN DE FLUORURO EN AGUAS DE RINCONADILLAS (PROVINCIA DE JUJUY). Natalia M. Avila Carreras; Silvia S. Farias; Gladys Bianco; María G. Bovi Mitre. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 14-20*. El objetivo de la investigación fue determinar la presencia de fluoruros de aguas procedentes de vertientes y pozos cavados en la Localidad de Rinconadillas de la Puna Jujeña. Dicha región fue seleccionada debido a que se quería corroborar la presencia de fluoruros, encontrados en la década del '80 por el organismo Agua Potable de la provincia de Jujuy, como así también ver si existía variación en la concentración de este contaminante natural en el transcurso del tiempo.

La evaluación se realizó sobre 11 muestras de agua de vertientes y de pozos, que representan la totalidad de las fuentes en toda la localidad de Rinconadillas y alrededores. Otras 9 muestras fueron tomadas de Purmamarca, Tumbaya, Volcán, San Salvador de Jujuy y Palpalá, localidades que se alejan de Rinconadillas. Estas muestras consideradas testigos fueron seleccionadas sabiendo que, en estudios realizados anteriormente, no contenían fluoruros.

De la totalidad de las muestras recolectadas en Rinconadillas, el 82 % superó el límite máximo recomendado por el Código Alimentario Argentino mientras que menos del 10% se encontraron por debajo de lo reglamentado. Las concentraciones de esta zona fueron superiores a las registradas en las muestras tomadas como referencias, determinándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,001$). De las muestras testigos sólo una superó el límite superior recomendado por el Código Alimentario Argentino. Algunas de las concentraciones determinadas en el presente estudio fueron mayores a los registros de 15 años atrás y podrían indicar una variación creciente en el tiempo.

Se ha observado que la población se ha dispersado en las cercanías a Rinconadillas con nuevas fuentes de aguas de bebida, que sólo reciben una eventual cloración. Se ha observado también en la población del lugar una marcada fluorosis dental que debería ser evaluada clínica y epidemiológicamente.

Palabras claves: Fluoruro; Agua; Contaminación natural; Jujuy- Argentina.

Abstract: DETERMINATION OF THE PRESENCE OF FLUORIDES IN GROUNDWATERS TO RINCONADILLAS (JUJUY). Natalia M. Avila Carreras; Silvia S. Farias; Gladys Bianco; María G. Bovi Mitre. *Acta Toxicol. Argent. (2008) 16 (1): 14-20*. The aim of this study was to determine the presence of fluorides in groundwaters from springs and wells belonging to Rinconadillas, a small town located in "La Puna" in the Province of Jujuy. This region was selected because fluoride has been detected during the '80 by Jujuy Water Agency and a comparative study of fluoride levels would provide information about the variation of concentrations of this "natural" contaminant along the time.

In "La Puna" the study was conducted on eleven samples of groundwaters from springs and wells from Rinconadillas and its surroundings. Nine further samples were obtained in Purmamarca, Tumbaya, Volcán, San Salvador de Jujuy and Palpalá, all of them far from Rinconadillas. Those samples were selected as prior studies determined that water from such towns does not contain fluoride.

Eighty two percent of all the samples collected in Rinconadillas exceeded fluoride limits stated by Argentine Legislation (AL), while less than ten percent of the samples are below the stated values. Fluoride levels from this area were higher than the levels for the reference samples. For the blank samples, only one exceeds the maximum allowed level. Fluoride levels found in this study were higher than those coming from samples that have been analyzed 15 years ago indicating that fluoride levels in waters are increasing.

It has also been observed that the population has moved to Rinconadillas surroundings having a drinking water form new source that is only eventually chlorinated. A remarkable dental fluorosis is observed in the population, which should be clinically and epidemiologically assessed.

Key words: Fluoride; Water; Natural contamination; Jujuy- Argentina.

INTRODUCCIÓN

El flúor es un elemento traza considerado potencialmente tóxico, con algunas funciones bioquímicas indispensables, ya que interviene en la formación ósea (1-2). Se encuentra en forma natural en los suelos y rocas, en forma de apatita, criolita y fluorita (3-5). La principal fuente de flúor es el agua de bebida y teniendo en cuenta que el agua es la base de muchos preparados alimenticios, la exposición de los consumidores se torna mayor (6).

Hoy en día se lo considera un tóxico ambiental, debido a que se sabe que cuando estos fluoruros se encuentran por encima de 1,2 mg/l en agua de

bebida, provocan fluorosis dental, patología que debilita las piezas dentarias haciéndolas susceptibles a caries y causando la pérdida dentaria con el correr de los años.

Cuando las concentraciones de fluoruros superan los 4 mg/l, provocan daños a nivel del sistema óseo, fluorosis esquelética, convirtiendo los huesos en piezas rígidas propensas a fracturas, siendo las más comunes, las de caderas. Pero aún a bajas concentraciones provoca efectos subclínicos que predisponen al individuo a un daño mayor (7).

A concentraciones elevadas provoca deformaciones óseas y otras patologías, entre las que se

encuentran deficiencia renal y hepática, osteoporosis, anorexia, abortos y malformaciones.

El flúor no sólo es capaz de dañar las piezas dentarias y huesos, sino también células del cerebro e incluso las células del sistema reproductivo masculino. Los efectos en estos órganos son mayores mientras mayor sea el consumo de flúor. El flúor ingresa en el organismo en forma de iones (fluoruros) tal como está presente en el agua. En el tracto gastrointestinal pasa a través de las barreras fisiológicas a la sangre, la cuál se encarga de distribuirlo a todos los órganos para finalmente depositarse en los huesos. Los fluoruros que no son absorbidos por el organismo son eliminados a través de los riñones, también por heces y en menor proporción por sudor (8).

La intoxicación producida por altas concentraciones de fluoruros en el agua es crónica y la sintomatología aparece luego de una prolongada exposición al tóxico. También provoca envejecimiento prematuro y diversos tipos de cáncer.

Dos son las patologías más importantes:

1. Fluorosis dental: caracterizada por el moteado de los dientes, que luego se hacen acanalados y negruzcos y finalmente se debilitan tanto, que se quiebran. Éstas son las primeras manifestaciones producidas por la presencia de fluoruros en agua.
2. Fluorosis esquelética: causada por altas concentraciones de fluoruros y está basada en la alta formación de osteoblastos, que contribuyen a la rigidez de los huesos y articulaciones por lo que se hacen propensos a fracturas y provoca mucho dolor en las articulaciones (9-10).

Sin embargo, el mayor aporte de fluoruros al organismo procede del agua potable y se ha demostrado que el consumo prolongado de agua con fluoruros disueltos en concentraciones superiores a 1,5 mg/l es la principal causa de los trastornos mencionados anteriormente (11).

Estas patologías se agravan en edad avanzada y se comprueba al ver en una población expuesta, tal como es la población de Rinconadillas (Jujuy-Argentina), a niños con dientes moteados, jóvenes con dientes acanalados y adultos con carencia de piezas dentarias.

Rinconadillas es una localidad del departamento de Cochinoca de la provincia de Jujuy (Argentina), ubicada en cercanías a las Salinas Grandes de Jujuy, (Figura 1) por ruta nacional N° 52 y desvío en ruta provincial N°11.

Esta población está a 3.377 metros sobre el nivel del mar. La temperatura durante el día es agradable, entre 20 y 25° C, descendiendo rápidamente y en la noche se ubica entre los 5 y 10° C bajo cero. Muchos pobladores se han alejado del núcleo del pueblo asentándose en cercanía a vertientes o construyendo pozos para abastecerse de agua. El agua que abastece al núcleo del pueblo es de vertiente y se almacena en una cisterna, donde se realiza cloración una vez al mes, siendo éste el único tratamiento que se realiza al agua de bebida, no está sometida a ningún tratamiento para

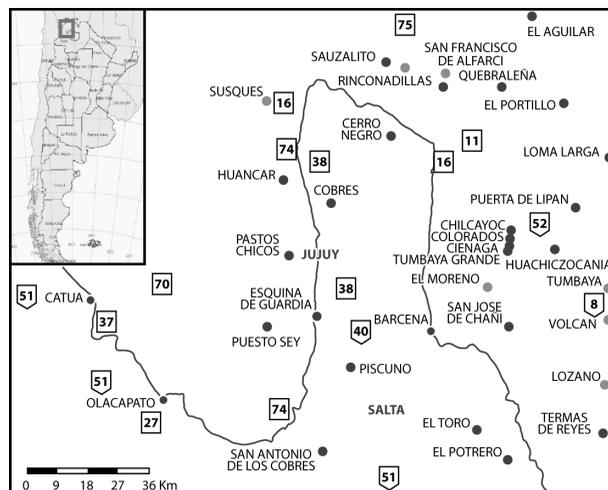


Figura 1: Mapa de la Región Puna de la provincia de Jujuy

depurar iones y metales pesados, que pueden ser perjudiciales para la salud de la población y muy frecuente en zonas áridas y mineras de la Puna jujeña.

Rinconadillas es una población continuamente azotada por sequías, lo cual dificulta mucho más el control del consumo de agua apta. En muchas ocasiones, debido a esta problemática deben abastecerse de agua proveniente de pozos que no cuentan con ningún tipo de tratamiento ni siquiera la cloración. Es una zona agroganadera, en donde se realizan huertas orgánicas cultivando, acelga, papa, zapallo, espinaca. También crían llamas y cabras, por lo general para consumo propio y en ocasiones para realizar trueques por mercaderías. Con respecto al suelo, es muy salitroso y tiene escasa vegetación. Allí los árboles prácticamente no existen. Los vegetales más comunes son el ichu, tola, yareta, espinillo, paja brava, y los muy conocidos y característicos cardones; entre las hierbas encontramos: rica-rica, malva, salvia y muña-muña.

La fauna es típica, variada y característica.

Encontramos vizcachas, lagartijas, ofidios y armadillos, chinchilla, zorros, suris, halcones, palomas, lechuzas y perdices. Las vicuñas, guanacos y llamas son los animales más representativos de la zona. Esta localidad presenta un paisaje caracterizado por rocas coloridas que se encuentran bordeando al pueblo. Son de color rojizas y de formas redondeadas, llamadas rocas intrusivas, que son ricas en fluoruro de calcio (fluorita). Éstas son las responsables, junto a ciertos factores como pH y potencial redox, de conferir a las aguas iones flúor (fluoruros).

El fluoruro está normalmente presente en las aguas naturales subterráneas y generalmente las concentraciones más altas se asocian a las aguas de estas fuentes (11). Esto se pudo comprobar en el presente estudio, donde las concentraciones más elevadas pertenecían a las muestras tomadas de vertientes de Rinconadillas.

El objetivo de este trabajo fue:

1. Determinar la concentración de fluoruros en las distintas fuentes de abastecimiento de aguas de la localidad de Rinconadillas y alrededores.
2. Comprobar si la concentración de fluoruro en agua aumentó con el correr de los años, tomando como referencia datos suministrados por el organismo provincial de Agua Potable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron 20 muestras de agua que correspondieron a 11 muestras de zonas ricas en fluoritas y que son usadas por los pobladores de Rinconadillas como agua de bebida, riego y uso ganadero (Tabla 1) y 9 muestras de otros departamentos de la provincia (Purmamarca, Tumbaya, Volcán entre otras) tomadas como testigos, a medida que se alejan del sitio problema (Tabla 2). En la Figura 2 se presentan los puntos muestreados en la región Puna de Jujuy.



Figura 2: Zona de muestreo en la Puna Jujeña

Tabla 1: Muestras de Rinconadillas

N ° de Muestra	Localidad	T°	pH	Hora	Fuente
01	Casa colorada- Rinconadillas	7 C°	7	10:40	Cisterna (piedra)
02	Casa colorada- Rinconadillas	11 C°	7	10:55	Pozo cavado (sub)
03	Rinconadillas pueblo	10 C°	7	11:35	Cisterna (piedra)
04	Rinconadillas pueblo	13 C°	6-7	11:55	Pozo cavado (sub)
05	Rinconadillas - El codito	9 C°	7	12:07	Pozo cavado (sub)
06	Rinconadillas - Lagunilla	10 C°	7	12:35	Pozo cavado (sub)
07	Rinconadillas - Cocha los Rosales	8 C°	7	13:00	Vertiente
08	San José – Cerrito	13 C°	7	13:35	Pozo Rec. Hídrico (sub)
09	San José – Cerrito	13 C°	7	14:45	Vertiente potable
10	San José – Cerrito	13 C°	7	14:55	Cisterna
11	Rinconadillas – Salinas	10 C°	7	15:50	Vertiente

Tabla 2: Muestras testigos

N ° de Muestra	Localidad	T°	pH	Hora	Fuente
12	Purmamarca	19 C°	7	18:15	Vertiente potable
13	Tumbaya	14 C°	7	18:40	Agua potable
14	Volcán	13 C°	7	18:50	Agua potable
15	Palpalá	10 C°	6-7	9:30	Represa
16	Palpalá	10 C°	7	9:40	Acequia
17	S. S. de Jujuy (Cap.)	12 C°	7	20:35	Agua potable
18	Alto comedero	13 C°	7	22:00	Agua potable
19	S. S. de Jujuy	10 C°	7	7:30	Río Xibi Xibi
20	S. S. de Jujuy	10 C°	7	22:30	Agua potable

Las muestras fueron tomadas de vertientes, pozos, cisternas y aguas superficiales según fuesen las fuentes de provisión de agua de bebida. El muestreo fue realizado en el mes de julio, época de sequía. Las muestras fueron refrigeradas, previa determinación y registro del pH y temperatura de las mismas.

Se usaron como recipientes de muestreo, botellas de plástico de 250 cm³, previamente lavados tres veces con agua desionizada. Las botellas fueron rotuladas con anterioridad para agilizar el muestreo y garantizar la identificación del punto de muestreo. Existen diversas metodologías de determinación de fluoruros en agua (5,9,12-13), pero la cuantificación en este estudio se realizó mediante cromatografía iónica con supresión iónica – HPLC.

Los materiales usados fueron los siguientes:

- Cromatógrafo: JASCO PU 980
- Sistema de supresión iónica: ALTECH 3645 SPCS
- Detector: Milton Roy- conductor monitor III
- Integrador: Varian 4290
- Se utilizó una columna HAMILTON P.R.P x 100 (250 nm x 4 nm)
- Fase móvil HCO₃⁻/CO₃⁼ (1,75 mM/2mM respectivamente)

- Caudal: 2,5 ml / min
- Loop o lazo inyector: 500 µl.

La cuantificación se realizó mediante el método de estándar externo. Para ello se prepararon diluciones de las sales con valores estandarizados entre 0,25 y 10 ppm de los siguientes aniones: F⁻, Cl⁻, NO₃⁻, NO₂⁻, SO₄⁼, de acuerdo a la experiencia del laboratorio de análisis de agua, obteniéndose las curvas de calibración con el tratamiento estadístico necesario para asegurar la calidad de la determinación cuantitativa. Las muestras patrones finales que sirvieron para la cuantificación se inyectaron y se obtuvieron los cromatogramas cuyas alturas y áreas por iones se registraron y cada dato registrado corresponde al promedio de tres cromatogramas.

Con los datos del cromatógrafo se graficó la curva de calibración para cada ión (concentración versus área o altura).

RESULTADOS

En la *Tabla 3* se detallan los resultados de las concentraciones de los iones investigados. Las primeras muestras (M1-M11) correspondieron a la zona contaminada, mientras que las siguientes

Tabla 3: Resultados de iones analizados en aguas de la provincia de Jujuy (<1D: detectable por debajo del límite de cuantificación; ND: No detectable)

IDENTIFICACIÓN DE LA/S MUESTRA/S	CONCENTRACIONES DE IONES DETERMINADOS mg/l				
	F ⁻	Cl ⁻	NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻	SO ₄ ⁼
M1	3,8 ± 0,2	97 ± 5	<1D	<1D	98 ± 5
M2	0,48 ± 0,03	270 ± 15	<1ND	<1ND	225 ± 12
M3	3,1 ± 0,2	82 ± 4	<1D	23 ± 1	88 ± 4
M4	2,8 ± 0,2	332 ± 20	<1ND	158 ± 8	171 ± 9
M5	1,6 ± 01	213 ± 12	4,3 ± 0,3	18,2 ± 0,9	88 ± 5
M6	2,0 ± 0,2	115 ± 6	<1ND	21 ± 1	106 ± 10
M7	2,9 ± 0,2	47 ± 3	<1D	5,5 ± 0,3	41 ± 3
M8	3,5 ± 0,2	180 ± 10	<1ND	45 ± 3	195 ± 10
M9	2,1 ± 0,2	141 ± 7	<1ND	8,3 ± 0,5	100 ± 5
M10	2,1 ± 0,2	126 ± 6	<1ND	7,7 ± 0,4	77 ± 4
M11	58 ± 3	2900 ± 200	---	79 ± 4	410 ± 25
M12	2,5 ± 0,2	48 ± 3	10,8 ± 0,6	7,8 ± 0,4	88 ± 5
M13	0,20 ± 0,02	80 ± 4	<1D	6,3 ± 0,3	170 ± 10
M14	0,58 ± 0,04	30 ± 2	2,4 ± 0,1	4,5 ± 0,3	48 ± 3
M15	0,48 ± 0,03	38 ± 2	2,0 ± 0,1	11,8 ± 0,6	61 ± 4
M16	0,50 ± 0,03	17,5 ± 0,9	1,8 ± 0,1	15,6 ± 0,6	40 ± 2
M17	0,46 ± 0,03	2,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1	3,0 ± 0,2	5,0 ± 0,3
M18	0,69 ± 0,04	16,0 ± 0,8	4,2 ± 0,3	3,1 ± 0,2	43 ± 2
M19	0,68 ± 0,04	5,6 ± 0,3	4,5 ± 0,3	6,2 ± 0,4	4,2 ± 0,8
M20	0,88 ± 0,05	2,5 ± 0,2	4,8 ± 0,3	3,7 ± 0,2	5,9 ± 0,3

muestras (M12-M20) correspondieron a los testigos de las zonas de quebrada y valles de la provincia. Las concentraciones fueron expresadas en (mg/l).

En la muestra M11 debido a la alta concentración de Cl⁻, no se pudo evaluar NO₂⁻, teniendo en cuenta que el pico de NO₂⁻ se encuentra entre Cl⁻ y NO₃⁻.

DISCUSIÓN

El Código Alimentario Argentino (CAA) (14) cita la siguiente reglamentación para aguas de bebida que se muestra en la *tabla 4*.

Según lo reglamentado se concluyó que en la zona de Rinconadillas (*Tabla 5*):

I. Las muestras M1, M3, M4, M6, M7, M8 M9, M10, M11, superaron los límites máximos de fluoruros recomendados según la temperatura media de la zona que está entre los 10° y 12°C.

II. La muestra M2, se encontró por debajo del límite inferior recomendado según la temperatura media de la zona.

III. Sólo la muestra M5, se encontró dentro del rango de valores recomendados según la temperatura media de la zona.

En las muestras testigos tomadas en zonas de la Provincia de Jujuy cuyas temperaturas medias están alrededor de los 27°C y la máxima a 32°C, (*Tabla 6*) observamos que:

I. Las muestras M12 y M20 se encontraron por encima del límite superior recomendado por el CAA. Pero sólo M12 superó 3 veces este límite.

II. Las muestras M14, M18, M19, , se encontraron dentro de los límites recomendados por el CAA.

III. Las muestras M13, M15, M16, M17 se encontraron por debajo del límite inferior recomendado según CAA.

Cuando se compararon los valores encontrados en Rinconadillas y en las zonas testigos se encontraron diferencias significativas, p = 0,001.

Cuando se compararon las concentraciones determinadas en este trabajo y las aportadas por el organismo estatal de agua potable de la provincia de Jujuy (*Tabla 7*) se pudo observar que en el transcurso de los últimos 15 años, se produjo un aumento en los niveles de fluoruro en el agua de algunas tomas de Rinconadillas y alrededores de esta localidad.

En los resultados descriptos en la *tabla 5* se puede observar que los valores más altos correspondieron a fuentes superficiales (M1, M3, M7, M8), datos que deberían confirmarse con nuevas investigaciones a fin de poder sugerir que el fluoruro se va incorporando al agua mientras ésta va recorriendo y lavando los suelos. Cuanto mayor es el arrastre y la fuerza con que golpea el suelo (en el caso de vertientes que afloran en lo alto de los cerros de la Puna), mayor será también la proporción de fluoruro en el agua.

Cuando se compararon las zonas de muestreo en el estudio realizado por Agua y Saneamiento de la provincia de Jujuy con las zonas muestreadas en

Tabla 4: Contenidos de Flúor recomendados por el CAA según temperaturas.

Temperatura media y máxima del año (°C)	Contenido límite recomendado de Flúor (mg/l)	
	Límite inferior	Límite superior
10,0 – 12,0	0,9	1,7
12,1 – 14,6	0,8	1,5
14,7 – 17,6	0,8	1,3
17,7 – 21,4	0,7	1,2
21,5 – 26,2	0,7	1,0
26,3 – 32,6	0,6	0,8

Tabla 5: Concentración de fluoruros en aguas de Rinconadillas

IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS	CONCENTRACIÓN DE F ⁻ (mg/l)
M1	3,8 ± 0,2
M2	0,48 ± 0,03
M3	3,1 ± 0,2
M4	2,8 ± 0,2
M5	1,6 ± 0,1
M6	2,0 ± 0,2
M7	2,9 ± 0,2
M8	3,5 ± 0,2
M9	2,1 ± 0,2
M10	2,1 ± 0,2
M11	58 ± 3

Tabla 6: Concentración de fluoruros en aguas de zonas testigo

IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS	CONCENTRACIÓN DE F ⁻ (mg/l)
M12	2,5 ± 0,2
M13	0,20 ± 0,02
M14	0,58 ± 0,04
M15	0,48 ± 0,03
M16	0,50 ± 0,03
M17	0,46 ± 0,03
M18	0,69 ± 0,04
M19	0,68 ± 0,04
M20	0,88 ± 0,05

Tabla 7: Valores determinados por la Dirección de Agua Potable y Saneamiento (1982-1987) (15)

LOCALIDAD	FUENTE	PROCEDENCIA	F ⁻ (mg/l)
San salvador de Jujuy	Río	Red	---
Palpalá	Río	Red	---
El Arenal	Río	Red	---
El Remate	Acequia	Acequia natural	---
San salvador de Jujuy	Río Xibi-Xibi	Natural después del descenso	<0,1
San salvador de Jujuy	Río Xibi-Xibi	Natural después del descenso	<0,1
San salvador de Jujuy- Los Perales	Río	Red	<0,1
Volcán	Vertiente	Est. Potabilizador natural	<0,1
Tumbaya	Vertiente	Est. Potabilizador natural	<0,1
El Moreno	Vertiente	Escuela N ° 251	0,80
Huayatayoc	Pozo cavado	Particular	---
Rinconadillas	Vertiente	150 mt. Escuela	---
Rinconadillas	Vertiente	150 mt. Escuela	3,40
Rinconadillas	Vertiente	2 Km Escuela	2,80
Rinconadillas	Laguna	Huayatayoc	<0,10
Rinconadillas	Pozo cavado	Escuela consumo	2,50
Rinconadillas	Pozo cavado	Escuela consumo- cisterna	2,50
Rinconadillas	Vertiente	---	2,50
Rinconadillas	Pozo cavado	Escuela consumo	2,50
Rinconadillas	Vertiente	Escuela consumo	2,50

este relevamiento (15), se observó que años atrás las tomas de agua estaban distribuidas en el centro del pueblo, hoy en día la población se ha extendido y existen familias que se han dispersado a pocos kilómetros del pueblo, buscando su propia fuente de agua proveniente de vertientes y pozos cavados sin ninguna evaluación toxicológica.

CONCLUSIÓN

Los resultados nos permitieron concluir que la zona de la Puna Jujeña evaluada tiene sus aguas contaminadas con fluoruros en concentraciones que afectan a la salud pública. También se verificó que la zona considerada testigo, salvo un lugar que debe ser investigado en detalle (M12) está libre de fluoruros. Durante la planificación del trabajo y la ejecución del mismo, que demandó visitas al sitio así como recorrido de toda la zona, se pudo observar y confirmar la presencia de fluorosis dental en la población infantil y adulta. Se recomienda considerar esta zona de la Puna como sitio contaminado y profundizar las investigaciones a fin de realizar una evaluación de riesgo y diagnóstico de la salud ambiental del lugar. Estos resultados fueron elevados a las autoridades sani-

tarias de la provincia a fin de que se diseñen las estrategias que minimicen el daño y se ocupen de estas poblaciones deprimidas y abandonadas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Baran, E.J. (1995). Química Bioinorgánica. 1ª Ed. Mc Graw Hill, Madrid. 190-192.
2. Baran, E.J. (1995). Química Bioinorgánica. 1ª Ed. Mc Graw Hill, 209-212.
3. Brown, T.L.; Lemay, H.E.; Bursten B.E. (1987). Química: la ciencia central. 3ª edición. Editorial Prentice – Hall Hispanoamericana, México. 303-304.
4. Brown, T.L.; Lemay, H.E.; Bursten B.E. (1987), Química: la ciencia central. 3ª edición. Editorial Prentice – Hall Hispanoamericana, México. 82.
5. Brown, T.L.; Lemay, H.E.; Bursten B.E. (1987), Química: la ciencia central. 3ª edición. Editorial Prentice – Hall Hispanoamericana, México. 473-475.
6. Pozos-Guillén, A.J.; Retana-Álvarez, O.A.

- (2005). Concentración de flúor en jugos de frutas como factor de riesgo adicional a fluorosis dental. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*. 62 (2), 70-72.
7. Díaz-Barriga, F. (2003). ¿El Agua que usted compra ahora tendrá Flúor? *Pulso*, Diario de San Luis, Sección Ideas, jueves 24 de abril de 2003, San Luis Potosí, México, 4.
8. Grijalva Haro, M.I.; Barba Leyva, M.E.; Laborin Alvarez, A. (2001) Ingestión y excreción de fluoruros en niños de Hermosillo, Sonora México. *Salud Pública de México*. 43 (2), 127-134.
9. Medina-Solis, C.E.; Maupomé, G.; Avila-Burgos, L.; Pérez-Núñez, R.; Pelcastre-Villafuerte, B.; Pontigo-Loyola, A.P. (2006). Políticas de salud bucal en México: Disminuir las principales enfermedades. Una descripción. *Rev Biomed*. 17, 269-286.
10. Hurtado-Jiménez, R.; Gardea-Torresdey, J. (2005). Estimación de la exposición a fluoruros en Los Altos de Jalisco, México. *Salud Publica Mex*. 47 (1), 58-63.
11. Trejo-Vázquez, R.; Bonilla-Petriciolet, A. (2001). Exposición a fluoruros del agua potable en la ciudad de Aguascalientes, México. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 10 (2), 108-113.
12. Osicka, R.M.; Agulló N.; Herrera Ahuad C.; Giménez, M.C. (2002). Evaluación de las concentraciones de fluoruro y arsénico en las aguas subterráneas del Domo Central de la provincia del Chaco. [en línea] *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*. Universidad Nacional del Nordeste <<http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/cyt/2002/08-Exactas/E-049.pdf>>
13. Díaz-Barriga F. (1995). Análisis de la contaminación por compuestos tóxicos en el acuífero que abastece a la ciudad de San Luis Potosí. Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), México. Subsidiado por el SIHGO.
14. Código Alimentario Argentino. Capítulo XII. Bebidas Hídricas, Aguas y Aguas Gasificadas Agua Potable, Art. 982, Res MS y AS N° 494 del 7.07.94, 1-42.
15. Anales de la Dirección de Agua Potable y Saneamiento de la Provincia de Jujuy, (Julio 1982-Julio 1987) publicados en ámbitos oficiales en 1987.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 03279286) es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Tiene por objetivo básico la publicación de trabajos originales, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, temas de divulgación, comentarios bibliográficos, notas técnicas y cartas al editor. Asimismo, se publicarán noticias relacionadas con los diferentes campos de la Toxicología.

Acta Toxicológica Argentina (en adelante "Acta") publicará contribuciones en español, portugués e inglés. Todas serán evaluadas por dos revisores; la selección de los mismos será atributo exclusivo del Comité Editorial. Este proceso determinará que el mencionado Comité opte por rechazar, aceptar con cambios o aceptar para su publicación el trabajo sometido a su consideración. En todos los casos los autores recibirán copia sin firma de la opinión de los evaluadores.

Las contribuciones científicas originales enviadas a consideración de ATA deberán ajustarse al siguiente formato básico:

- Página 1: título, subtítulo, nombres completos del o de los autores, laboratorio o institución donde se realizó el trabajo, dirección postal completa, incluyendo código postal, correo electrónico, teléfono y fax, autor al cual debe dirigirse toda la correspondencia.

- Página 2: título del trabajo en castellano e inglés y resúmenes de hasta 250 palabras en castellano e inglés. Tres - cuatro palabras clave en castellano, portugués e inglés.

- Página 3 en adelante: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía citada, Leyendas de Ilustraciones y Tablas con leyenda.

La extensión máxima de estos aportes no deberá superar las 8 (ocho) páginas. El texto deberá ser escrito en PC, en papel tamaño A4, a doble espacio, con márgenes superior, inferior e izquierdo de 4 cm. Se deberán enviar 3 juegos. Conjuntamente con las 3 copias del manuscrito, los autores deberán remitir una versión en disquete de 3 1/2 pulgadas utilizando alguno de los siguientes procesadores de texto: Word for MS-DOS; Word for Macintosh; Word Perfect for DOS, indicando programa y versión usados. En el caso que los revisores recomienden la revisión del trabajo, la nueva versión deberá enviarse en disquete y tres copias impresas consignando "versión 1".

Las comunicaciones breves deberán respetar un formato similar al indicado para las contribuciones científicas exceptuando el resumen en español. El texto no necesariamente se dividirá en las partes indicadas (Introducción, Material y Métodos, etc.); no obstante deberá contener en forma concisa la información que corresponde a esas partes. La extensión de esta categoría de aportes no deberá superar las 3 (tres) páginas.

Las revisiones, actualizaciones y temas de divulgación deberán ser lo más concisas posibles y su extensión no excederá de 6 (seis) páginas. Su redacción deberá considerar lectores con formación científica pero ajenos o alejados del tema. Se considerarán preferentemente las revisiones solicitadas por el Comité Editorial.

Los comentarios bibliográficos serán contribuciones solicitadas por el Director. El autor deberá emitir una opinión fundamentada del trabajo sometido a su consideración. Además deberá incluir la siguiente información: título en idioma original, autor/es, edición considerada, traductor, editorial y sede de la misma, tomo o volumen, número de páginas y año de edición. Se indicará claramente nombre del comentarista, institución a la que pertenece y domicilio completo. El texto no podrá ocupar más de 2 (dos) páginas.

Las notas técnicas se referirán exclusivamente a modificaciones de métodos, determinación de errores de las mismas, etc. Su extensión no superará las 2 (dos) páginas; al final deberán constar los datos que identifiquen claramente al autor/es.

Las cartas al Editor serán textos de una extensión no mayor de doscientas palabras y revestirán el carácter de correspondencia científica referida a textos publicados con anterioridad. El o los autores serán debidamente indicados.

Se solicita a los autores que tengan en cuenta las siguientes normas al preparar sus manuscritos:

- En todos los casos se deberá consignar en el ángulo superior derecho de cada hoja el apellido del autor o del primer autor y el número correlativo que corresponda, incluidas las páginas con Tablas.

- En el caso de sustancias químicas se tomará como referencia prioritaria a las normas de la IUPAC.

- Los organismos se denominarán conforme a las normas internacionales, indicando sin abreviaturas el género y la especie en itálicas o subrayados.

- Las ilustraciones (fotografías, gráficos) deben ser confeccionadas sobre materiales de alta calidad, con técnicas que permitan su reproducción sin tratamientos especiales. Es aconsejable que este material tenga las dimensiones de la caja de Acta; los autores deben tener presente que en los casos de ilustraciones en las que sea necesario proceder a su reducción, el tamaño de las letras, números y demás elementos de las mismas deben tener dimensiones mayores para que la nitidez no se vea afectada luego de la impresión.

Se enviarán un juego de originales y dos copias. Cada una de las ilustraciones deberá portar en el dorso, escrito con lápiz suave, el número que le corresponde, nombre del primer autor y mediante una flecha se indicará la posición superior. Las leyendas irán en hoja aparte.

Los costos adicionales que pudieran ocasionarse por la edición de dicho material serán a cargo del autor.

- Las tablas y sus leyendas se presentarán en forma individual, en hoja aparte, identificadas mediante numeración arábica conforme al orden en que aparecen en el texto.

La ubicación preferente de la tabla en el texto se indicará mediante

una flecha. Las tablas se ubicarán al final de cada manuscrito.

- Las citas bibliográficas en el texto se indicarán mediante números correlativos, por orden de aparición, entre paréntesis; por ejemplo: "la separación de las isoenzimas se hizo por electroforesis de acuerdo a la técnica de Dietz y Lubtano (4)"

En el caso de citar artículos de más de dos autores, se indicará el apellido del primero seguido de la expresión et al.: "Castañé et al. (5) fueron los primeros en..."

Las referencias bibliográficas serán agrupadas bajo el acápite "Bibliografía citada"; la lista se ordenará conforme a los números asignados.

El formato de las citas es el siguiente:

Artículo en publicación periódica:

"Malla Reddy, P. and Bashamohideen M. (1989). Fenvalerate and cypemmerhrin induced changes

in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. Acta Hydrochim. Hidrobio. 17 (1), 101-107"

Libro: "Dix, H.M. (1981), Environmental pollution. John Wiley & Sons, New York, 286 pp."

Las abreviaturas de la denominación de la revista serán las que ellas mismas indican en su texto.

- Cualquier modificación excepcional de las normas estipuladas que los autores soliciten será considerada por el Director.

- Las pruebas de galera se enviarán al autor indicado como receptor de la correspondencia. Las mismas serán revisadas y devueltas dentro de las 48 horas de recibidas.

- El autor indicado recibirá 10 separatas sin cargo. El excedente solicitado sobre esa cantidad será costado por el/los autores: la cantidad solicitada deberá ser indicada al Editor en el momento de devolver las pruebas de galera.

Toda la correspondencia referida a "Acta Toxicológica Argentina" deberá ser dirigida al Comité Editorial, Alsina 1441 (1088) Buenos Aires, Argentina Telefax ++54-11-4381-6919.

Se solicita canje con otras publicaciones temáticamente afines a Acta Toxicológica Argentina.

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 03279286) is the official journal of the Asociación Toxicológica Argentina (Argentine Toxicological Association) for scientific diffusion.

Acta Toxicológica Argentina (herein below "Acta") is basically aimed at publishing original full-length papers, short communications, reports on research in progress or review papers, topics of interest to workers in Toxicology, book reviews, technical communications as well as letters to the Editor. News relevant to the different fields of Toxicology will also be published.

ATA will publish articles written in either Spanish, Portuguese or English. Every article will be evaluated by two examiners. Only the Editorial Board will be responsible for selecting articles with –that is, decisions about (a) rejected articles, (b) accepted articles with, however, changes to be introduced by authors, or (c) accepted articles with no changes whatsoever are a privilege of the Editor Board. In all cases, authors will receive an unsigned copy of the examiners' evaluation. Scientific original manuscripts submitted to the consideration of the Editorial Board should adhere to the following basic format:

- Page 1: Title, and subtitle of paper. Author's full names; academic or professional affiliation, and complete name of the laboratory or institution where research was done.

Complete address (city, State or Province, zip code, country, e-mail, phone number and fax number).

- Page 2: Title of paper in Spanish and English. A list of three or four key words in Spanish or

Portuguese and English should be included.

- Page 3 onward: As a rule, full length papers should be divided into sections headed by a caption: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, caption of figures and caption of tables.

Full-length papers should not exceed eight pages.

Text should be typed with PC, on A4 paper, in double-spaced typing with at least 4 cm upper lower, and left margin. Typescripts should be submitted in triplicate. Besides the 3 copies of the manuscript, authors are requested to submit the paper on diskette (3 1/2") made in one of the next word processing systems: Word for MS-DOS; Word for MACINTOSH; Word Perfect for DOS indicating the program and version used. Revised versions of the paper, because of referee's recommendations should always be accompanied by a new diskette and 3 printouts of the manuscript.

Short communications should adhere to a similar format. However it should contain no section headings, but text is supposed to contain, in a concise way, every information relevant to the above mentioned headings (Introduction, Materials and Methods, etc.). Short communications should not exceed three pages.

Review papers, updating, and reports on research in progress should be as concise as can be. Such articles should not exceed three pages. Their wording should address a scientifically educated readership that, however, can be unfamiliar with topics involved. Review papers, updating, and reports on research in progress previously requested to

authors by the Editorial Board will be privileged. Book review should have been requested to authors by the Editor. Authors should sustain their contention on the book submitted to their attention. Besides, authors of any book review should submit the following information: Title of the book in its original language, full names of authors or editors of the book, edition number of the book, translator's name if any, publisher's full name, city, volume number if any, number of pages and publishing years. The full name and academic or professional affiliation of the author of any book review should be stated clearly. Book review should not exceed two pages.

Technical communications should refer exclusively to modifications in scientific methods, determinations or errors committed in scientific methods, etc.

Technical communications should not exceed two pages. At the end of a communication, authors full name and particulars should be clearly identified.

When submitting a full-length paper, authors should take the following recommendation into account:

- On the upper right angle of every page, the last name (surname) of author (or the first author) should be typed next to the corresponding page number. Pages should also be paginated.

- When referring to chemicals, IUPAC standards should be preferred.

- Organisms should be denominated according to international standards. Gender and species should be stated unabridged. When using a computer word processor, authors should use italics. When using a typewriter, authors should underline.

- Illustrations (photographs, diagrams, etc.) should be made on top quality materials, the technique of which should allow illustration to be reproduced without special treatments whatsoever. It is advisable that illustrations be the same size as in Acta page. As regards illustrations that must be reduced, authors should see to it that letters, figures, and/or any other element in illustration be bigger-sized on the original so that such letters, figures or elements be still clearly readable once illustration has been reduced. Illustrations should also be sent in triplicate (one original and two copies).

On the reverse of illustration the following elements should be written with a soft lead pencil: Figure corresponding to illustration, last name (surname) of author (or first author). An arrow should point out the upper part of illustration. Captions to illustration should be typed on a separated sheet.

Authors should be aware that any extra charge caused by the printing of illustrations will be levied for each illustration.

- Tables and captions thereof should be submitted on separate sheets. Each page should be paginated with Arabic numerals, according to the order in which tables appear in article.

- Literature references in the text should be given at the appropriate places by numbers between brackets. For example: "Isoenzymes separation was performed by electrophoresis according to a technique developed by Diestz and Lubrano (4)".

When referring to an article written by more than one author, the last name (surname) of the first author will be followed by "et al." For example: "Castañé et al. (5) have been the first researchers in..."

- Literature references should be listed under the heading "References". References should be arranged according to the numbers given to citations in the text of article. Format of references is as follows:

- A paper published in a journal.

Malla Reddy P. and Bashamohideen M. (1989) Fenvalerate and Cypermethrin induced changes in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. *Acta Hydrochim. Hydrobio.* 17 (1), 101-107.

- a book: Dix H. M. (1981) Environmental pollution. John Wiley & Sons., New York, p. 286.

A bridged name of journals should be the abridged name that a journal uses.

- Any exceptional modifications to the above mentioned instructions that authors should request will be submitted to the attention of the Editor.

Proofs will be sent to author whose address has been stated in paper. Author should review proof and airmail proof back to the Editor as soon as possible (within 48 hours of receiving proof, in the Argentine Republic).

Author, or first author will receive 10 off prints at no charge.

If author or authors request extra of prints, a charge will be levied.

Author or authors should state the number of extra of prints they wish to receive when they send back the reviewed proof to the Editor. Any correspondence referred to ATA should be sent to:

Acta Toxicológica Argentina – Comité Editorial – Alsina 1441 (1088) Buenos Aires, Argentina
Telefax: ++54-11-4381-6919.

Exchange is kindly requested with journals the scope and purpose thereof are akin to the scope and purpose of "Acta Toxicológica Argentina".

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.), (ISSN. 153279286) é o órgão especial de difusão científica da Associação de trabalhos originais, livros, comunicações, actualizações ou revisões, tema de divulgação, comentários bibliográficos, notas técnicas e cartas ao editor. Igualmente serão

publicadas notícias relacionadas com diferentes campos da Toxicologia.

Acta Toxicológica Argentina (em adelante "Acta") publicará contribuições em espanhol, português e inglês. Todas serão avaliadas por dois revisores; a seleção deles será atribuição exclusiva do Comité

Editorial. Este processo determinará que o mencionado Comité opte por eliminar, aceitar com alterações ou aceitar para publicação o trabalho submetido para sua consideração. Em todos os casos os autores receberão cópia sem assinatura da opinião dos avaliadores.

As contribuições científicas originais enviadas à consideração da Acta deverão ajustar-se à seguinte estrutura básica:

- Página 1: título, subtítulo nomes completos do ou dos autores, laboratório ou instituição onde se realizou o trabalho; endereço postal completo, incluindo código postal, telefone e fax; autor ao qual toda a correspondência deverá ser dirigida.

- Página 2: título do trabalho em espanhol, português em inglês; resumos de até 250 palavras, em espanhol, português e em inglês. Três, quatro palavras-chaves em espanhol, português e em inglês.

- Página 3 em seguida: o Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Bibliografia indicada, Títulos de Ilustrações e Quadros com legendas. A extensão máxima destes aportes não deverá superar 8 (oito) páginas. O texto deverá ser escrito com PC em papel tamanho A4 com espaço duplo, com margens superior, inferior e esquerda de 4 cm. Deverão ser enviados 3 jogos.

Junto com as cópias do manuscrito, os autores deverão enviar uma versão em disquete (de 3 1/2"), em um dos seguintes processadores de texto: WORD for MS-DOS, WORD for MACINTOSH, WORD PERFECT for MS-DOS. Caso os revisores recomendem revisão do trabalho, a nova versão também deverá ser acompanhada de uma cópia em disquete e 3 jogos do texto em papel.

As comunicações breves deverão respeitar um formato semelhante ao indicado para as contribuições científicas. O texto não necessariamente será dividido nas partes indicadas (Introdução, Material e Métodos, etc.); não obstante, deverá conter em forma concisa a informação que corresponde a estas partes. A extensão desta categoria de aportes não deverá superar 3 (tres) páginas.

As revisões, actualizações e temas de divulgação deverão ser o mais conciso possível e sua extensão não excederá de 6 (seis) páginas. Sua redação deverá contemplar leitores com formação científica, porém, estranhos ao tema.

Considerar-se-ão preferentemente as revisões solicitadas pelo Comité Editorial.

Os comentários bibliográficos serão contribuições solicitadas pelo Diretor.

O autor deverá emitir uma opinião fundamentada sobre o trabalho submetido à sua consideração. Além disso, deverá incluir a seguinte informação: título em idioma original, autores, edição considerada, tradutor, editorial e respectivo lugar, o livro ou volume, número de páginas e ano da edição.

Será claramente indicado o nome do comentarista,

instituição à qual pertence e endereço completo. O texto não poderá ocupar mais que 2 (duas) páginas. As notas técnicas referir-se-ão exclusivamente a modificações de métodos, determinação dos respectivos erros etc. Sua extensão não ultrapassará 2 (duas) páginas; ao final deverão constar os dados que identifiquem claramente os autores.

As cartas do editor serão textos de extensão não superior a 200 palavras e terão o caráter de cores-pondência científica relacionada com textos publicados anteriormente. Autor ou autores serão devidamente indicados.

Solicita-se aos autores que tenham em conta as seguintes normas ao prepararem seus manuscritos:

- Em todos os casos dever-se-á consignar no ângulo superior direito de cada folha o sobrenome do autor ou do primeiro autor e o número correlativo que corresponde, inclusive as páginas com quadros.

- No caso de substâncias químicas, se adotará como referencia prioritária as normas da IUPAC.

- Os organismos serão denominados segundo as normas internacionais, indicando sem abreviaturas o gênero e a espécie em itálico ou sublinhados.

- As ilustrações (fotografias, gráficos) devem ser confeccionadas com materiais de alta qualidade, com técnicas que possibilitem sua reprodução sem tratamentos especiais. E aconselhável que este material tenha as dimensões de Acta; os autores devem ter em comta que, nos caso de ilustrações nas quais seja necessário proceder a sua redução, o tamanho das letras, números e outros elementos devem ter dimensões maiores para que a nitidez não seja afetada depois da impressão.

- Serão enviados um jogo de originais e duas cópias. Cada uma das ilustrações deverá levar no verso, escrito com lápis suave, o número que lhe corresponda, nome do primeiro autor e mediante uma seta será indicada a posição superior. Os títulos irão em folha separada.

- Os custos adicionais que possam produzir-se pela edição do referido material ficarão a cargo do autor.

- Os quadros e suas legendas serão apresentados em forma individual, em folhas separadas, identificadas segundo numeração arábica, segundo a ordem em que apareçam no texto. A localização preferida do quadro no texto será indicada mediante uma seta. Os quadros localizar-se-ão no final de cada manuscrito.

- As referências bibliográficas serão indicadas por números correlativos segundo se apresentem no texto: por exemplo, "A separação das isoenzimas foi feita por electroforese de acordo com a técnica de Dietz e Lubrano (4)".

- No caso de mencionar artigos de mais de dois autores, será indicado o sobrenome do primeiro seguido da expressão e ou: o "Castañé e ou (5) foram os primeiros em ..."

- As referências bibliográficas serão agrupadas segundo o título "Bibliografia citada"; a lista será

organizada segundo os números correspondentes. O formato das citações é o seguinte:

- Artigo em publicação periódica: o "Malla Reddy, P. and Bashamohideen M. (1989). Fenvalerate and Cypermethrin induced changes in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. *Acta Hydrochim. Hydrobio.* 17(1), 101-107."
- Livro: "Dix, H.M. (1981), *Environmental pollution*. John Wiley & Sons, New York, 286 pp."
- As abreviações do nome das revistas serão as que elas mesmas indiquem no texto.
- Qualquer modificação excepcional das normas estipuladas que os autores solicitem será considerada pelo Diretor.
- As provas de impressão serão enviadas ao autor

indicado como receptor da correspondência.

- As mesmas serão revistas e devolvidas dentro de 48 horas após recebidas.
 - O autor indicado receberá 10 separatas sem despesa. O excedente solicitado sobre essa quantidade será custeado por ele ou demais autores; a quantidade solicitada deverá ser comunicada ao Editor no momento de devolver as provas de impressão.
- Toda a correspondência relativa à *Acta Toxicológica Argentina* deverá ser dirigida ao Comité Editorial, Alsina 1441, Of. 302 - (1088) Buenos Aires, Argentina. Telefax: ++54-11-4381-6919.
- Solicita-se troca com outras publicações tematicamente afins com a *Acta Toxicológica Argentina*.