

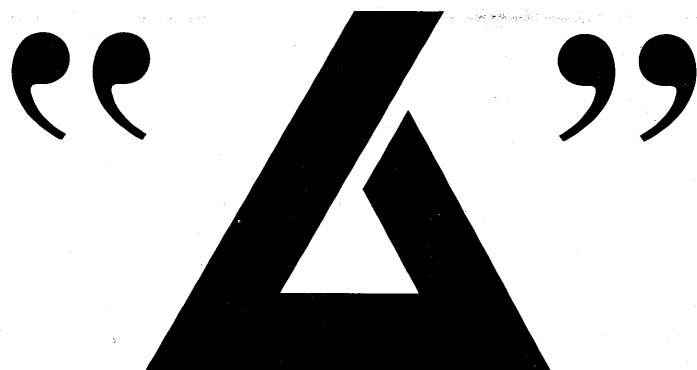
ISSN 0327-9286

Acta
Toxicológica
Argentina

Publicación oficial de la Asociación Toxicológica Argentina



Volumen 3
Nº 1
Julio 1995



L é a s e

"INVESTIGACION"

Un medicamento exige un esfuerzo constante de innovación, reflejo del propio desarrollo farmacológico y del perfeccionamiento de los procesos tecnológicos empleados en su elaboración.

En el mundo científico lo único permanente es el cambio.

Laboratorios Bagó, 59 años de innovación
cientificoterapéutica.

 **Bagó**

ETICA AL SERVICIO DE LA SALUD.

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión Directiva

Presidente
Nelson Albiano

Vicepresidente
María Inés Picollo de Villar

Secretaria
Mabel Foppiano

Tesorera
Adriana Piñeiro

Vocales Titulares
Noemí Verrengia Guerrero
Héctor Girolami
Elena Matos

Vocales Suplentes
María del Carmen Villarruel
Fernando Cardini
Yolanda Baza Atienza

Tribunal de Honor
Manuel A. Guatelli
Roberto Iarlori (†)
Enrique Tourón
Elisa K. de Kaczan (*)

Comité Científico
Juan Manuel Berman
Héctor Godoy
Alberto Gurni
Otmario Enrique Roses
Eduardo N. Zerba

Organo de Fiscalización

Miembros Titulares
María Rosa Llorens
Adriana Ridolfi

Miembro Suplente
Edda Villaamil

Acta Toxicológica Argentina

Director Editor
Otmario Enrique Roses

Comité de Redacción
Patricia M. Castané
Clara M. López
Alfredo Salibián
Mirta M. Topalián

Comité Editorial 1995
Juan M. Berman
E. de Camargo Fonseca Moraes (Brasil)
José A. Castro
Antonio Colombi (Italia)
Heraldo Donnewald
Ricardo Duffard
Ana S. Fulginiti
Veniero E. Gambaro (Italia)
Carlos A. García
Juan C. García Fernández
Estela Gimenez
Héctor Godoy
Irma Rosas Pérez (México)
Carlos Reale
Félix G. Reyes (Brasil)
Marta Salseduc
Edward Smith (Naciones Unidas)
Roberto Tapia Zuñiga (Chile)
Enrique Tourón
Norma Vallejo
Gastón Vettorazzi (España)
Edgardo J. Wood
Eduardo N. Zerba

(†) Fallecido durante el ejercicio de sus funciones.

(*) Desde setiembre de 1994.

INDICE
(CONTENTS)

	Pág.
Editorial	1
¿Es Tóxico el Nitrito? / <i>Is the nitrite toxic?</i> Sonia Espina y Guillermina Alcaraz	2
Análisis Epidemiológico de Intoxicaciones Asistidas en Hospital Público de San Luis. <i>Epidemiologic Analysis of Assisted Poisoning in a Public Hospital of San Luis-Argentina.</i> Diana M. González, Mabel C. de Moleda, y José A. Cid.	5
Acute physiological responses of Grass Carp <i>Ctenopharyngodon idella</i> Fingerlings to Sublethal concentrations of Cadmium. <i>Respuestas fisiológicas agudas de juveniles de la carpa herbívora Ctenopharyngodon idella a concentraciones subletales de Cadmio.</i> Sonia Espina, Alfredo Salibián, Carlos Rosas, Adolfo Sánchez and Guillermina Alcaraz.	8
A simple method for analyzing cannabis by gas chromatography <i>Un método simple para análisis de la Cannabis por cromatografía gaseosa.</i> Veniero E. Gambaro, Rino Frolidi, Elisa Saligari, Lucía Dell' Acqua, Elena Salomone, Otmaro E. Roses	11
Criterios de Salud Ambiental (OMS) N° 153: Carbarilo (Carbaryl) <i>Environmental Health Criteria (WHO) N° 153: Carbaryl</i>	14
Criterios de Salud Ambiental (OMS) N° 158 Amitrol <i>Environmental Health Criteria (WHO) N° 158 Amitrole</i>	18
Obituario / <i>Obituary</i>	20
Indices Vol. 2/ <i>Indexes Vol. 2</i>	22
Agradecimientos / <i>Acknowledgements</i>	22
Algunos consejos para los autores / <i>A piece of advice for authors</i>	23
Acta Toxicológica Argentina - Instrucciones para los Autores de contribuciones para la revista. <i>Instructions to the contributors</i>	24

EDITORIAL

Con este número se inicia el tercer volumen de Acta Toxicológica Argentina.

En el tiempo transcurrido sus páginas se han visto enriquecidas con los temas más diversos del campo de la Toxicología: drogas de abuso, contaminación del medio, micotoxinas, plaguicidas, aditivos alimentarios, ley de "Residuos Peligrosos", resúmenes de las presentaciones en las actividades científicas de la Asociación y hasta la exclusividad de los contenidos del Taller Internacional sobre "Evaluación de efectos de los plaguicidas sobre Triatomíinos".

Todo ello pone de manifiesto la diversidad de las áreas de la disciplina y el rol que puede llegar a ocupar Acta Toxicológica Argentina en ella.

Al presente existe material disponible para la publicación de no menos de tres números, lo que indica el interés que ha despertado tanto en el país como en el exterior.

El Comité Editorial es consciente de las falencias que han acompañado a la edición de los distintos números, pero también es manifiesta su voluntad de superarlas, por lo que, obviamente y como siempre, está dispuesto a aceptar y evaluar cualquier tipo de sugerencia. Es en ese último sentido que se permite recordar a los lectores que entre las distintas secciones de la revista está la de cartas al editor, aún no inaugurada. Dicha sección, tantas veces olvidada no sólo en nuestra revista sino también en otras, es en muchas oportunidades tan útil como las otras, por el intercambio de opiniones y argumentos que las sostienen y que son capaces de generar. Aunque generalmente tenga por actores a pocos, suele ser útil a todos los lectores.

Este tercer volumen marca el progreso de la Asociación en el tiempo y su presencia en el quehacer toxicológico nacional e internacional.

Cabe agradecer a quienes han colaborado con la revista mediante sus escritos como a aquellos que se han desempeñado como revisores y al laboratorio que ha hecho posible la impresión.

El Comité Editorial desea alentar a todos los lectores de Acta Toxicológica Argentina para que presenten todo tipo de colaboración tal como las que se describe en las Instrucciones para los autores.

Finalmente vale la pena recordar la importancia de la difusión en el desarrollo de la ciencia, concepto que brillantemente resumiera en una frase Brinsley Le Poer Trencho: "Una era de progreso científico debe ser una era de divulgación".

O.E.R.

¿ ES TOXICO EL NITRITO ?

Sonia Espina y Guillermina Alcaraz

Laboratorio de Ecofisiología, Facultad de Ciencias.
Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México, D.F., México.
FAX (525) 622 48 28

RESUMEN: En este trabajo se resume la acción deletérea del nitrito que aunque es parte del ciclo natural del nitrógeno, puede ser tóxico. Como estudio de caso se considera la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella*. En los sistemas de cultivo el nitrito alcanza niveles perjudiciales para los peces, durante la noche, cuando la comunidad de pozas y estanques, respira. El contaminante es tóxico para los peces; la toxicidad depende de la especie siendo los salmónidos más sensibles y los centráridos más tolerantes. La concentración de cloruro y de calcio; la temperatura y el oxígeno disponible; el tamaño y la condición física del pez influyen en la toxicidad del nitrito. Esta se atribuye a modificaciones morfológicas y funcionales; el nitrito provoca metahemoglobinemia con subsecuente anoxia tisular que si es aguda causa la muerte y si es suave reduce su capacidad para tolerar la acción de estresores adicionales. En juveniles de *C. idella* se aisló el efecto protector de los iones al exponerlos al nitrito en agua destilada; en comparación, los valores de la CL50-96 h fueron mayores que en salmónidos pero mucho menores que en otros peces dulceacuícolas. El nitrito alteró el metabolismo aerobio. Cuando se empleó agua dulce artificial la CL50-96 h aumentó dependiendo de la temperatura, de la concentración de cloruro y del tamaño de las carpas. Se enfatiza la importancia de los diseños multifactoriales debido a la complejidad de las interacciones entre los factores que modifican el modo de acción del nitrito.

PALABRAS CLAVES: Nitrito, metahemoglobinemia, protección iónica, *Ctenopharyngodon idella*.

ABSTRACT: Espina, S. and Alcaraz, G. Is the nitrite toxic? Acta Toxicol. Argent. (1995) 3(1): 2-4. In this work is summarized the deleterious effects of nitrite, that though it is part of the nitrogen natural cycle, it can be toxic. As study of case is considered the grass carp *Ctenopharyngodon idella*. In the culture systems the nitrite reaches harmful levels for the fish, during the night, when the ponds and tanks community, breathes. The pollutant is toxic for fish; the toxicity depends on the specie being salmonids the most sensitive and centrarchids the most tolerant fish. The concentration of chloride and of calcium; the temperature and the available oxygen; the size and the fish condition influence the nitrite toxicity. This is attributed to morphologic and functional modifications; the nitrite provokes methemoglobinemia with subsequence tissular anoxia. If this is acute cause the death of fish but if it is less severe reduces their capacity to tolerate additional stressors. In juvenile *C. idella* the protective effect of the ions was isolated upon exposing them to the nitrite in distilled water ; in comparison, the CL50-96 h values were greater than in salmonids but much less than in other freshwater fish. The nitrite alters the aerobic metabolism of carp. When artificial freshwater was employed the CL50-96 h increased depending on the temperature, on the chloride concentration and on the size of the carps. It is emphasized the importance of multifactorial designs due to the complexity of the interactions among the factors that modify the action mode of the nitrite.

KEY WORDS: Nitrite, methemoglobinemia, ionic protective action, *Ctenopharyngodon idella*.

INTRODUCCION

Los compuestos nitrogenados experimentan varias transformaciones, como mineralización, nitrificación y desnitrificación, mediadas por bacterias heterótrofas y autótrofas. Las primeras los transforman en amonio y las segundas, *Nitrosomona sp.* y *Nitrobacter sp.*, oxidan el amonio a nitrito y éste a nitrato, respectivamente; al interrumpirse la última etapa del proceso, se acumula el nitrito. Aunque en el medio natural no sobrepasa de 0.05 mg N-NO₂-/L, en los sistemas de cultivo el nitrito puede alcanzar altos niveles que son perjudiciales para los organismos en cautiverio⁽¹⁾. Como toda substancia que se encuentra en exceso y produce daño en los organismos es considerada como contaminante⁽²⁾, en estas condiciones el nitrito es un contaminante aunque sea parte de un fenómeno natural: el ciclo del nitrógeno. El efecto del nitrito sobre los organismos en cautiverio ha sido extensamente estudiado, sobre todo en especies dulceacuícolas y anadromas en agua dulce (salmónidos)

por lo que existen bases suficientes para afirmar que es tóxico y que la toxicidad es especie-dependiente⁽³⁾. Se conoce que, la exposición al nitrito de peces en cautiverio no es permanente debido a que su acumulación es un proceso neotémero, que los peces poseen mecanismos de detoxificación y que la toxicidad se puede aminorar modificando las variables ambientales. No obstante, aún falta mucho por conocer sobre los mecanismos de toxicidad y acerca de la sensibilidad de las especies. Asimismo, es escasa la información sobre los peces cuyo comportamiento y hábitos alimenticios son diferentes a los salmónidos. Por tanto, el propósito de esta breve revisión es resumir cierta información básica acerca de la toxicidad y modos de acción del nitrito con énfasis en la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella*, la cual es una especie de importancia para el cultivo en el País.

Toxicidad Aguda del Nitrito. La concentración letal media (CL_{50-96 h}) del nitrito para diferentes peces de agua dulce o anadromos en el medio hiposmótico,

expresada en mg N-NO₂-/L, varía considerablemente. En los organismos más sensibles como los salmónidos⁽⁴⁾ se citan valores entre 0.2 y 0.7 mg/L; en especies de agua dulce^(5,6), este parámetro de toxicidad se encuentra entre 7 y 14 mg/L (valores recalculados) y para peces centrárquidos⁽⁷⁾ se mencionan valores tan altos como 187.6 ± 12.1 mg/L. En la carpa herbívora⁽⁸⁾, la concentración letal media varió con la temperatura; se obtuvieron valores de 1.7, 6.7 y 4.5 mg/L a 24, 29 y 32 °C, respectivamente, en agua destilada comercial (3 mg Cl-/L). Cuando se utilizó agua dulce artificial⁽⁹⁾ la CL₅₀-96 h mg N-NO₂-/L fue de 10 mg/L a 24 °C y fue evidente que la protección de los iones era independiente del tamaño corporal.

Factores que Modifican la Toxicidad. La gran variabilidad observada respecto a la toxicidad del nitrito se ha atribuido además de la especie, a diversos factores como el comportamiento, la condición fisiológica y el tamaño del pez, y entre los factores del medio, la temperatura y la composición química del agua^(10,11).

Con respecto a las características del agua, se conoce que los peces marinos y los anadromos en agua de mar, toleran niveles mayores de nitrito que los de agua dulce, lo que se ha atribuido al "efecto protector de los iones" específicamente del cloruro y del calcio⁽¹⁰⁾. Tal protección es especie-dependiente y efectiva a bajos niveles de cloruro; el efecto antagónico del ión respecto al nitrito no es influido por éste a niveles altos, lo cual es característico de la inhibición competitiva⁽¹²⁾. Asimismo, se menciona en la literatura que en las aguas duras y alcalinas los peces están mejor protegidos de los efectos del nitrito porque suprimen la formación de HNO₂ que es más tóxico que la forma iónica, por tal razón las aguas de pH ácido estimulan la toxicidad del nitrito; a bajas concentraciones de oxígeno en el medio aumenta la toxicidad del contaminante^(13,14).

Los juveniles de carpa herbívora, aclimatados a 24 °C se expusieron al nitrito por 96 h en agua destilada (3 mg Cl-/L) con 1.7, 2.7 y 4.5 mg N-NO₂-/L (= CL₅₀ en 48, 72 y 96 h) y 5, 6 y 5.6 mg Cl-/L. La interacción de los iones (P < 0.05) se comprobó mediante una relación polinomial de segundo grado⁽¹⁵⁾. Con menores concentraciones de nitrito, razones molares NO₂-/Cl- de 0.22 y 0.29 (datos recalculados) fueron efectivas en cuanto a la protección de los peces ante la toxicidad del nitrito. Con mayores concentraciones se requieren razones molares mayores, 0.56; en cambio valores de la razón de 0.4 a 0.7 no fueron efectivas en niveles intermedios de nitrito. La superficie de respuesta mostró un comportamiento tipo "silla" lo que evidencia la complejidad, así como la dependencia de la temperatura del fenómeno. Al trabajar con agua destilada se aisló la acción del cloruro y de otros aniones. Los peces (0.45 ± 0.05 g) aclimatados a 24, 29 y 32 °C se expusieron por 96 h a concentraciones letales de nitrito (CL₅₀, CL₇₀ y

CL₉₀) para cada temperatura, en combinación con 5.0, 6.0 y 6.5 mg Cl-/L. Se observó la acción antagónica del cloruro en todos los parámetros de toxicidad y en todas las temperaturas. La relación polinomial entre las variables indica que las razones iónicas y la temperatura actúan independientemente⁽⁶⁾.

La influencia conjunta del peso y la temperatura se determinó en carpas de 0.02, 0.45 y 7.60 g, aclimatadas a 24, 29 y 32 °C a través de la CL₅₀-96 h del nitrito, en agua dulce artificial (5 mg/L). Al mantener constante la concentración de cloruro se demostró que 29 °C tuvo un efecto protector notorio en los grupos de peces de 0.45 y 7.6 g siendo mayor el efecto en los de mayor talla. Así, es posible afirmar que también la toxicidad del nitrito en cuanto al tamaño de los organismos es especie-dependiente, con una marcada influencia de la temperatura, lo cual discrepa con los resultados de otros autores⁽⁶⁾ pero concuerdan con los de Wedemeyer y Yasutake⁽¹¹⁾. Sin embargo, en los peces expuestos al nitrito en 24 °C el tamaño no influyó ya que en todas las clases de peso se obtuvo un valor de 10 mg N-NO₂-/L; en 32 °C el valor de la CL₅₀ de los peces pequeños disminuyó en 30% con respecto a los más grandes (4.5 y 7.6 g). Inesperadamente, las carpas de menor tamaño mostraron una marcada sensibilidad en 29 °C donde la CL₅₀ del nitrito fue 2.6 y 3.4 veces menor que en los grupos de carpas más grandes. No obstante, más que al tamaño corporal la sensibilidad de la carpa en estas condiciones, se atribuye a que la concentración de cloruro en el medio (5 mg/L) no fue suficiente para ejercer un efecto protector ya que la razón iónica directa (N-nitrito/cloruro) fue inferior a la unidad; en cambio varió de 2 a 3 en los otros grupos en 24 y en 29 °C.

Modos de Acción del Nitrito. En peces expuestos al nitrito, se han observado alteraciones morfológicas y funcionales en la branquia⁽¹⁷⁾, en la actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa branquial⁽¹⁸⁾ y en la carpa herbívora se observó una disminución del cloruro plasmático a medida que aumentaba la concentración de nitrito, independientemente de la temperatura⁽¹⁹⁾.

Repetidamente se ha descrito la inducción de metahemoglobinemia (MHb) donde la hemoglobina (Hb) oxidada pierde la capacidad de unirse en forma reversible al oxígeno⁽²⁰⁾. La interferencia del nitrito en el funcionamiento de la branquia y la acumulación en sangre con la subsecuente oxidación de la Hb a MHb, necesariamente marca al sistema respiratorio como uno de los principales sitios de acción del contaminante. En la carpa herbívora expuesta por 48 h a la CL₅₀-96 h del nitrito en agua destilada y 24 °C (1.7 mg N-NO₂-/L) se midió el consumo de oxígeno⁽²¹⁾; con bajos niveles de cloruro, la tasa disminuyó indicando estrés en los animales y esto fue más notorio en los peces más grandes (0.58 - 0.81 g). Al mantener constante la concentración de nitrito, la tasa respiratoria es función de la interacción

entre el peso y el cloruro. En contraste, cuando la concentración de cloruro es constante, el nitrito actúa en forma independiente del peso. El efecto adverso del nitrito sobre el sistema respiratorio tanto a nivel celular como a nivel organismo^(21,22), necesariamente reducirá la capacidad del pez para tolerar los factores estresantes del medio y disminuirá la energía potencial de crecimiento⁽²³⁾. Los resultados enfatizan la importancia de los diseños multifactoriales. Con el fin de mejorar las prácticas de cultivo de la especie se recomienda tomar en cuenta los resultados de toxicidad aguda como lo mencionan Colt y Tchobanoglous⁽⁶⁾; las razones molares de nitrito/cloruro⁽¹⁵⁾; el contenido energético del alimento y las eficiencias de crecimiento⁽²³⁾, considerando las temperaturas estacionales.

Bibliografía

- (1) Eddy, F.B. and E.M. Williams (1987). Nitrite and freshwater fish. Chem. Ecol. 3 (1), 1-38.
- (2) Freedman, B. (1989). Environmental Ecology. The Impact of Pollution and other Stresses on Ecosystem Structure and Function. Academic Press Inc. New York. 424 p.
- (3) Lewis Jr., W.M. and D.P. Morris (1986) Toxicity of nitrite to fish: A review. Trans. Amer. Fish. Soc. 115, 183-195.
- (4) Thurston, R.V., Russo, R.C. and C.E. Smith (1978). Acute toxicity of ammonia and nitrite to cutthroat trout fry. Trans. Amer. Fish. Soc. 107 (2), 361-368.
- (5) Colt, J. and G. Tchobanoglous (1976). Evaluation of short-term toxicity nitrogenous compounds in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. Aquaculture. 38, 209-224.
- (6) Watenpaugh, D.E. and T.L. Beitinger (1986). Resistance of nitrite-exposed catfish *Ictalurus punctatus*, to hypoxia. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37, 802-807.
- (7) Tomaasso, J.R. and G.J. Carmichael (1986). Acute toxicity of ammonia, nitrite, and nitrate to the Guadalupe bass, *Micropterus treculi*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 36, 866-870.
- (8) Alcaraz, G y S. Espina (1993). Efecto de la temperatura y del cloruro sobre la toxicidad del nitrito en la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella* (Pisces, Cyprinidae). Rev. Inter. Contam. Toxicol. 9 (1), 21-28.
- (9) Alcaraz, G. and S. Espina (1995). Acute toxicity of nitrite in juvenile grass carp modified by weight and temperature. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 55 (3), in press.
- (10) Perrone, S.J. and T.L. Meade (1977). Protective effect of chloride on nitrite toxicity to coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). J. Fish. Res. Board. Can. 34, 486-492.
- (11) Wedemeyer, G.A. and W.T. Yasutake (1978). Prevention and treatment of nitrite toxicity in juvenile steelhead trout (*Salmo gairdneri*). J. Fish. Res. Bd. Can. 35, 822-827.
- (12) Williams, E.M. and F.B. Eddy (1986). Chloride uptake in freshwater teleosts and its relationship to nitrite uptake and toxicity. J. Comp. Physiol. 15B, 867-872.
- (13) Russo, R.C., Thurston, R.V. and K. Emerson (1981). Acute toxicity of nitrite to rainbow trout (*Salmo gairdneri*): effects of pH, nitrite species, and anion species. Can. J. Fish. Aquat. Sci. 38, 1387-393.
- (14) Huey, D.W., Wooten, M.C., Freeman, L.A. and T.L. Beitinger (1982). Effect of pH, and chloride on nitrite-induced lethality in bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 28, 3-6.
- (15) Alcaraz G. y S. Espina (1994). Effect of nitrite on the survival of grass carp, *Ctenopharyngodon idella*. (Val.) with relation to chloride. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 52, 74-79.
- (16) Russo, R.C., Smith, C.E. and R.V. Thurston (1974). Acute toxicity of nitrite to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). J. Fish Res. Bd. Can. 31, 1653-1655.
- (17) Gaino, E., Arillo, A. and P. Mensi (1984). Involvement of the gill chloride cells of trout under acute nitrite intoxication. Comp. Biochem. Physiol. 77A (4), 611-617.
- (18) Jensen, F.B., Andersen, N.A. and H. Heisler (1987). Effect of nitrite exposure on blood respiratory properties, acid-base regulation in the carp (*Cyprinus carpio*). J. Comp. Physiol. B 157, 533-541.
- (19) Alcaraz G. (1993) Alteraciones producidas por el nitrito en la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella*. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, U.N.A.M. México. 114 p.
- (20) Williams E.M., Glass, M.L. and N. Heisler (1993). Effect of nitrite-induced methaemoglobinemia on oxygen affinity of carp blood. Environ Biol. Fish 37, 407-413.
- (21) Espina S. and G. Alcaraz (1993) Effect of nitrite on the respiratory response of grass carp *Ctenopharyngodon idella* (Val.) with relation to chloride. Comp. Biochem. Physiol. 106C, 761-764.
- (22) Nichols, J.W. and L.J. Weber (1989) Oxidation of cardiac myoglobin in vivo by sodium nitrite or hydroxylamine. Arch. Toxicol. 63, 484-488.
- (23) Alcaraz G. and S. Espina (1995). Nitrite induced stress in juvenile grass carp *Ctenopharyngodon idella*. Aquaculture '95 Congr., San Diego, California.

Agradecimientos: Al personal del Centro de Producción Piscícola de Tezontepec de Aldama, Hidalgo, México, agradecemos el habernos proporcionado los organismos.

ANALISIS EPIDEMIOLOGICO DE INTOXICACIONES ASISTIDAS EN HOSPITAL PUBLICO DE SAN LUIS.

Diana M. González *¹, Mabel C. de Moleda **, y José A. Cid ***

*Toxicología y Química Legal
Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera. 5700 San Luis.
Tel. 0652-23789. Fax: 0652-22644.

** Policlínico Regional San Luis. República Oriental del Uruguay 150. 5700 San Luis. Tel. 0652-22627

*** Ética y Legislación Farmacéutica - Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera. 5700 San Luis.
Tel. 0652-23789. Fax: 0652-22644.

RESUMEN: Se realizó un estudio epidemiológico de 353 casos de intoxicaciones asistidas con internación en el Policlínico Regional San Luis dependiente del Ministerio de Salud Pública del Gobierno de la Provincia de San Luis. El periodo estudiado corresponde a los años 1987, 1988, 1989 y 1990. Las intoxicaciones fueron atendidas en los siguientes servicios del hospital: Clínica, Cirugía, Traumatología y Pediatría.

Dentro de este estudio se incluyen las siguientes intoxicaciones: alcohólica crónica, por medicamentos, profesionales, por plaguicidas, alimentarias, por productos de uso doméstico, por monóxido de carbono, hierbas medicinales, vegetales además accidentes producidos por ofidios y arácnidos.

De los 353 casos, 254 correspondieron a adultos (hombres y mujeres) y 99 a pediatría.

Se encontró, en adultos, una prevalencia de intoxicaciones en el sexo masculino (87,40 %) sobre el femenino (12,59 %), con predominio de intoxicación alcohólica mayor en hombres que en mujeres. En mujeres jóvenes se encontró un significativo número de intentos de suicidio causados por plaguicidas y sobredosis o asociaciones de medicamentos.

PALABRAS CLAVES: intoxicaciones * epidemiología * San Luis.

ABSTRACT: González D. M., Moleda M. C. de, Cid J. A.. *Epidemiologic Analysis of Assisted Poisoning a Public Hospital of San Luis-Argentina.* Acta Toxicol. Argent. (1995) 3(1), 5-7. An epidemiologic study was carried out of 353 cases of assisted poisoning with hospitalization in a public hospital in San Luis, Argentina. The studied period was 1987-1990, and the poisoned patients were treated in the following hospital services: General Practice, Surgery, Pediatrics, and Traumatology.

The cases studied presented poisoning by alcohol (chronic), medicines, foods, domestic use products, substances of professional use, carbon monoxide, medicinal herbs, vegetables, as well as accidents involving ophidians and arachnids.

Of the 353 cases, 254 were adults (male and female) and 99 were in Pediatrics.

The results show a prevalence of male (87,40 %) over female (12,59 %) poisoning, with a marked predominance of alcohol intoxication in males. Young females showed a high number of suicide attempts with pesticides and association or overdose of medicines.

KEY WORDS: poisoning * epidemiology * San Luis.

INTRODUCCION

En el sistema asistencial público de la provincia de San Luis se atiende un alto porcentaje de la población.

Una de las instituciones que pertenece al sistema asistencial público es el Policlínico Regional San Luis, ubicado en la ciudad de San Luis, capital de la provincia del mismo nombre. San Luis es la ciudad con mayor número de habitantes (110.353) de la provincia, que posee 286.334 habitantes según datos del último censo⁽¹⁾. Este centro asistencial asiste no solo a la población de la capital provincial sino que constituye un importante centro de derivación desde el interior de la provincia.

En el presente trabajo se analizó la totalidad de las fichas de internación registradas durante el período 1987/1990 con el propósito de obtener información epidemiológica para establecer patrones confiables respecto a todo tipo de intoxicaciones que puedan servir para organizar programas de prevención asistencia y disuasión.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

De los 353 casos de internaciones ocurridas a causa de intoxicaciones, 254 correspondieron a adultos y 99 a niños de 2 meses a 8 años de edad.

En adultos 222 casos de internación correspondieron a sexo masculino (87,40%) y 32 casos a sexo femenino (12,59 %), este alto predominio en el sexo masculino ha sido encontrado por otros autores^(2,3).

En la figura 1 se pueden apreciar los casos de intoxicaciones en adultos en los que se comparan adultos

hombres y mujeres y los diferentes tipos de intoxicaciones registradas.

En hombres adultos se observó un alto número de casos de internación por alcoholismo crónico: 195 casos.

En segundo lugar se encontraron las intoxicaciones de tipo profesional, se observaron 12 casos de neumoconiosis específicamente silicosis en hombres de 58 a 74 años de edad. También se encontró un caso de silicosis en una mujer de 60 años. Debe tenerse en cuenta que antes de la instalación del parque industrial la

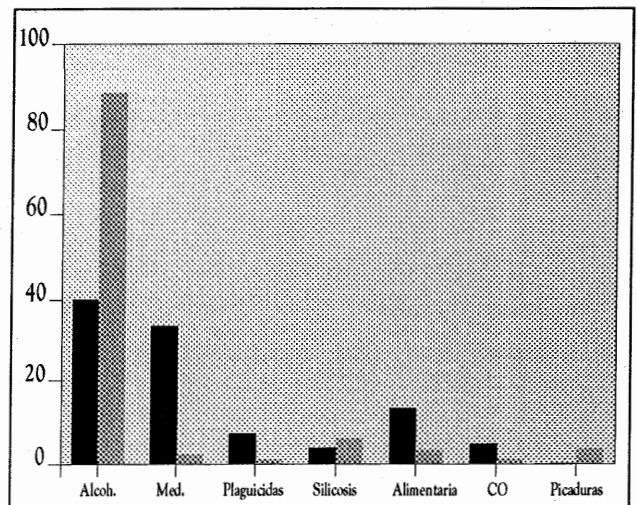


Figura 1: Diferentes tipos de Intoxicaciones. Valores en porcentajes; (n=254).

¹ Autor a quien dirigir la correspondencia.

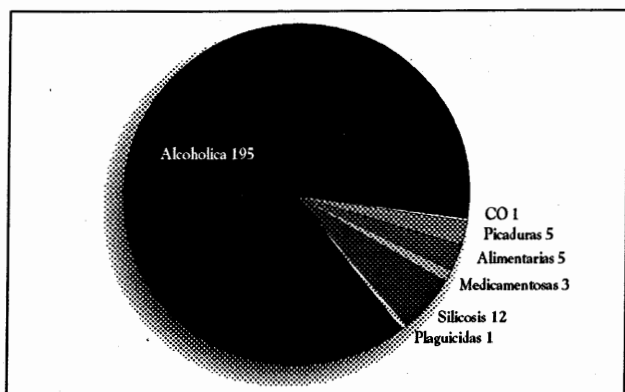


Figura 2: Intoxicaciones registradas en hombres adultos. Datos en valores absolutos. (n=222)

actividad minera, extracción y procesamiento de minerales, era una importante fuente de trabajo en esta provincia. Figura 2.

En mujeres adultas, figura 3, se encontró un menor predominio de intoxicación alcohólica crónica: 13 casos. En este grupo se observaron 11 casos de intoxicaciones medicamentosas y 2 casos de intoxicación por plaguicidas, siendo llamativo el significativo número de intoxicaciones por intentos de suicidio: 12 casos, correspondiendo 10 a las intoxicaciones medicamentosas y 2 a plaguicidas, figuras 4 y 5.

En hombres se registró solo un caso de intento de suicidio en un individuo de 38 años por ingestión de quince comprimidos de un antidepresivo (clorimipramina).

Respecto a los plaguicidas, datos bibliográficos de la Organización Mundial de la Salud⁽⁶⁾ muestran que

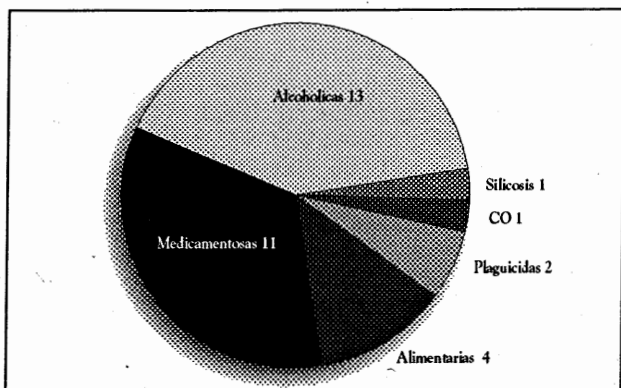


Figura 3: Intoxicaciones registradas en mujeres adultas. Datos en valores absolutos. (n=32)

en la República Federal de Alemania el 97 % de los envenenamientos mortales con plaguicidas respondieron a intentos de suicidios, lo que constituye aproximadamente el 3 % de todos los suicidios ocurridos en ese país.

Además, algunos estudios han mostrado que disminuyendo la asequibilidad de los métodos o medios concretos de intentar el suicidio se puede reducir la tasa total de los mismos. Esto fue observado al imponer restricciones a varios plaguicidas: no hubo cambios en los envenenamientos accidentales mientras que los suicidios con estos productos disminuyeron en un 35 %. Si bien en este estudio el número de datos es escaso como para inferir una tendencia estadística, es importante tener

Tabla 1: Edades de mujeres en las que se registró intento de suicidio

Nº de casos	1	2	3	1	1	1	1	1	
Edad en años	14	16	18	19	20	24	28	29	32

presente las observaciones de la O. M. S. ya que en nuestro país no existe una buena fiscalización de los productos que circulan en el mercado.

En cuanto a los intentos de suicidio causados por medicamentos ellos se registraron en mujeres jóvenes de 14 a 32 años de edad, tabla I. Los medicamentos utilizados son variados fundamentalmente psicofármacos y en algunos casos asociaciones medicamentosas. Existe información bibliográfica⁽⁶⁾ que asegura que la autointoxicación o intento de suicidio es una de las formas más comunes en mujeres. Proudfoot afirma que la

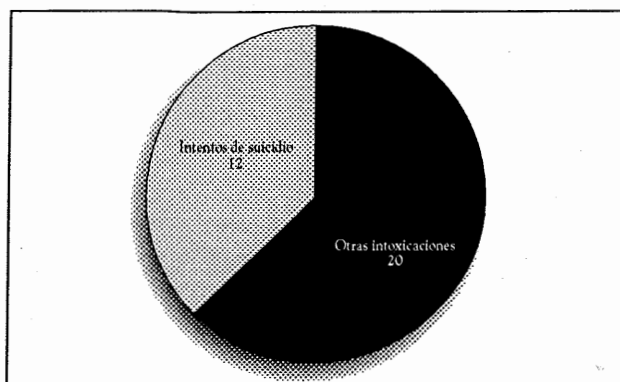


Figura 4: Intentos de suicidios en mujeres. Datos en valores absolutos. (n=32)

edad de máxima incidencia de autointoxicaciones se sitúa entre los 20 y 35 años, pero no es infrecuente antes de los 15 años⁽⁶⁾.

Tanto en hombres como en mujeres adultos hubo predominio de intoxicación alcohólica crónica esto es coincidente con resultados encontrados por otros autores en nuestro país y países vecinos^(2, 3, 6). En este tema es importante destacar que el informe estadístico de la Addiction Research Foundation⁽⁷⁾ muestra que el consumo de alcohol "per capita" para Argentina es el mayor de Sud América con 12,59 a 13,28 litros de alcohol absoluto "per capita" para el periodo 1970-1980. Estos valores son superados solo por pocos países en el mundo como son Francia, Luxemburgo, Italia. Este informe estadístico internacional detalla también el número de muertes por cirrosis hepática correspondiendo

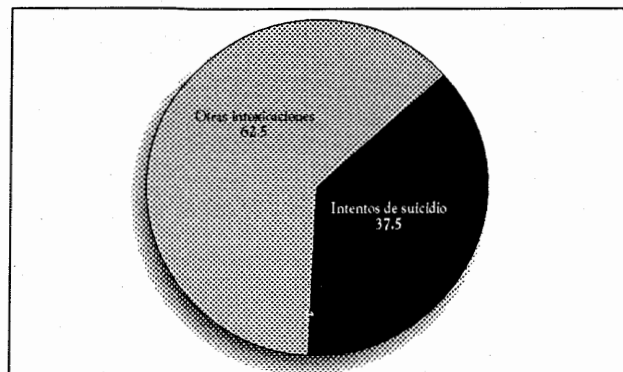


Figura 5: Intentos de suicidios en mujeres. Valores en porcentaje. (n=32)

a Argentina un 15,8 % de todas las causas de muerte.

Los 99 casos observados en Pediatría correspondieron a niños cuyas edades van de 2 meses a 8 años. Hubo un predominio de intoxicaciones medicamentosas y en

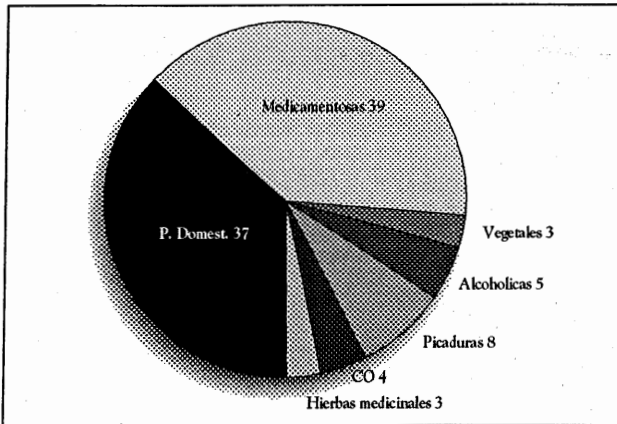


Figura 6: Intoxicaciones registradas en pediatría (2 meses a 8 años de edad). Datos en valores absolutos. (n=99)

segundo lugar las producidas por productos de uso doméstico destacándose el kerosene con 17 de los 37 casos.

En cuanto a las intoxicaciones medicamentosas ocurridas en niños un estudio realizado en Estados Unidos informa que tres cuartos de los casos correspondieron a niños de 18 a 42 meses, que casi la mitad de los medicamentos estaba destinada a las madres o a otras parientes adultas y la sexta parte a los abuelos. Los medicamentos más frecuentemente ingeridos eran: 25 % agentes antimicrobianos, 15 % píldoras antiovulatorias y hormonas, 10 % analgésicos y 10 % medicamentos cardiovasculares⁽⁸⁾.

En nuestro estudio se encontró que los medicamentos más frecuentemente ingeridos en forma accidental por los niños fueron los psicofármacos: anticonvulsivantes, ansiolíticos y antidepresivos. Si bien el número de casos no es lo suficientemente abundante como para establecer una tendencia estadística definitiva, nuestros resultados son comparables a los de otros autores que indican el siguiente orden: barbitúricos > imipraminas > carbamatos > fenotiacinas > benzodiacepinas > digitalidos > salicilatos > monóxido de carbono⁽⁹⁾.

Dentro de las intoxicaciones de este estudio se incluyen las ocurridas a causa de hierbas que se emplean con propósitos medicinales que respondieron a *Chenopodium ambrosioides* (paico) y *Mentha piperita* (menta) administrados en forma de infusiones, también aquellas ocurridas por plantas típicas de la zona observándose 2 casos de intoxicación por ingestión de vainas de *Prosopis flexuosa* (algarrobo o algarrobo dulce) y plantas ornamentales como es el caso de ingestión de semillas de *Ricinus communis* (castor) que posee principios tóxicos tal como lo describiera el Dr. Gurni en su conferencia en la XIII Jornada Interdisciplinaria de Toxicología⁽¹⁰⁾.

En cuanto a arácnidos los accidentes se debieron a *Latrodectus mactans* (viuda negra) y respecto a los ofidios los mismos ocurrieron por una especie típica de la zona, la *Bothrops alternata*, yarará o víbora de la cruz como se la denomina en San Luis.

Perspectivas Futuras

Este trabajo servirá de base para futuros estudios estableciendo fundamentalmente no solo un patrón de comparación con el sistema asistencial privado sino también para el estudio comparativo de las incidencias toxicológicas debido a la profundización de la actividad laboral de las empresas consolidadas en el parque industrial situado en la periferia de la ciudad, a partir de la década del '90. Además permitirá evaluar la efectividad de la nueva legislación penal⁽¹¹⁾ para el mercado lícito de fármacos.

Bibliografía citada

- (1) Cuadernos de Información Estadística N°6 y 7. Censo '91. Gobierno de la Provincia de San Luis. Subsecretaría de Planeamiento. Dirección Provincial de Estadística y Censos. San Luis.
- (2) De Sandro, J. M. y N. C. Bertrand (1992). Drogas utilizadas y porcentaje de consumidores. VIII Congreso Argentino de Toxicología-XII Jornada Interdisciplinaria de Toxicología-I Congreso Latinoamericano de Toxicología ATA-I Encuentro Latinoamericano sobre Drogas de Abuso. Programa Oficial y Resúmenes pág. 62, trabajo N° 11.
- (3) Cusumano, N., L. Ferrigno y S. Martinez (1992). Estudio epidemiológico sobre drogas de abuso. VIII Congreso Argentino de Toxicología-XII Jornadas Interdisciplinarias de Toxicología-. I Congreso Latinoamericano de Toxicología ATA-. I Encuentro Latinoamericano sobre Drogas de Abuso. Programa Oficial y Resúmenes pág. 62, trabajo N°12.
- (4) Foro Mundial de la Salud (1991). Revista Internacional de Desarrollo Sanitario. Suicidios por envenenamiento con plaguicidas. Vol. 12, N°2, pág. 224. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Suiza.
- (5) Proudfoot, A. T. (1985). Intoxicaciones agudas. Diagnóstico y tratamiento. Ed. Doyma. España.
- (6) Miguez, H. A., M. C. Pecci y A. Carrizosa (1992). Epidemiología del abuso de alcohol y las drogas en Paraguay. Acta psiquiat psicol Am lat 38 (1), 19-29
- (7) Adrian M., P. Jull and R. Willians (1989). Statistics on alcohol and drug use in Canadá and other countries, volume I: Statistics on alcohol use and volume II: Statistics on drug use. Addiction Research Foundation. Toronto. Canadá.
- (8) Organización Mundial de la Salud. Información Farmacéutica (1987). Intoxicación accidental por medicamentos en los niños. Vol. 1, N°4, pág. 219-220. Ginebra. Suiza.
- (9) Frejaville, J. P. y R. Bourdon (1979). Toxicología clínica y analítica. Ed. Jims. España.
- (10) Gurni, A. A. (1993). Productos tóxicos de origen vegetal. XIII Jornada Interdisciplinaria de Toxicología. Buenos Aires.
- (11) Ley 23.737 Normas complementarias y modificatorias. Estupefacientes Régimen Legal (1993). Valletta Ed. Buenos Aires.

Acute physiological responses of Grass Carp *Ctenopharyngodon idella* Fingerlings to Sublethal concentrations of Cadmium.

Sonia Espina^{*1}, Alfredo Salibián^{**}, Carlos Rosas^{*}, Adolfo Sánchez^{*} and Guillermina Alcaraz^{*}.

^{*} Laboratorio de Ecofisiología, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México DF, México.

^{**} Programa de Ecofisiología Aplicada, Universidad Nacional de Luján, Casilla de Correo 221, 6700- Luján (B), Argentina.

RESUMEN: Espina, S., Salibián, A., Rosas, C., Sánchez, A. y Alcaraz, G. **Respuestas fisiológicas agudas de juveniles de la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella* a concentraciones subletales de Cadmio.** Acta Toxicol. Argent. (1995) 3 (1):8-10

Durante una semana se determinaron regularmente algunos parámetros fisiológicos de juveniles de la carpa herbívora *Ctenopharyngodon idella* expuestos a soluciones de 0.3 y 0.7 mg Cd/L a 29 ° C. El Cadmio produjo perturbaciones menores pero significativas en el balance hídrico de los animales. La natermia y la tasa de consumo de oxígeno resultaron reducidos proporcionalmente a la concentración del Cd; los peces en 0.3 mg/L mostraron respuestas compensadoras al final del período experimental las que no se observaron en los animales de 0.7 mg Cd/L. El metal produjo efectos adversos en la ventilación opercular y en la eficiencia de extracción de oxígeno.

PALABRAS CLAVES: Cadmio subletal; respuestas fisiológicas; carpa herbívora; *Ctenopharyngodon idella*.

ABSTRACT: Espina, S., Salibián, A., Rosas, C., Sánchez, A. and Alcaraz, G. **Acute physiological responses of grass carp *Ctenopharyngodon idella* fingerlings to sublethal concentrations of Cadmium.** Several physiological parameters of juvenile grass carps *Ctenopharyngodon idella* exposed to Cadmium solutions of 0.3 and 0.7 mg/L at 29 ° C were regularly determined along one week. Cadmium provoked small but significant perturbations in the water balance of animals. The blood Na concentration and oxygen consumption rate resulted depressed in a metal concentration-dependent fashion; fish in 0.3 mg/L showed compensatory responses that were not found in animals of 0.7 mg Cd/L. The heavy metal provoked adverse effects on the opercular ventilation and gas extraction efficiency rates.

KEY WORDS: sublethal Cadmium; physiological responses; grass carp; *Ctenopharyngodon idella*.

INTRODUCTION

Cadmium is regarded as one of the most toxic elements in the environment ⁽¹⁾. Present quantities in water, air and soil are high and increasing ^(2, 3). The sustained increase due to emissions from production, use and waste disposal together with its long term persistence in the environment makes Cd a hazardous metal ⁽⁴⁾.

In aquatic environments, Cd is harmful to freshwater biota ⁽⁵⁾. Effects vary relative to both biological and physicochemical characteristics of the environment ⁽⁶⁾.

Among freshwater animals, lower vertebrates are one of the most vulnerable groups, being particularly sensitive at the early stages of their development. It was reported that low concentrations of Cd may provoke important alterations in most of their basic mechanisms of the target organs ⁽⁷⁾.

Research was undertaken to determine the modifications of some physiological and biochemical parameters of juvenile *Ctenopharyngodon idella* after a short-term exposure to water containing non-lethal concentrations of Cd. This teleost is a herbivorous species ⁽⁸⁾ widely used in Mexican aquaculture units.

MATERIALS AND METHODS

Juvenile grass carp *C. idella* obtained from a hatchery in Tezontepec, Hidalgo (Mexico), were held in the laboratory for 2-3 weeks in plastic covered containers with dechlorinated tap-water at a rate of 0.5 g of fish/L. About 900 fingerlings weighing 115-265 mg were used.

Moderately aerated artificial tap-water (ATW) ⁽⁹⁾ containing 1.3 mM NaCl, 0.8 mM CaCl₂, 0.2 mM NaCO₃H and 0.1 mM KCl, were used in holding and exposure.

The temperature was maintained at 29 ± 1 °C with an immersion heater; the photoperiod regime was also held constant 12L/12D. Fish were fed daily ad libitum

with *Daphnia* sp. and a 1+3 mixture of Purina carp pellets and lucern at a dose of 4 % of the total body mass of the organisms per day; the external bath was renewed two hours after the addition of the food.

The effects of cadmium were examined in semi-static tests with solutions at nominal concentrations of 0.3 and 0.7 mg Cd (as NO₃)/L. These concentrations were previously determined in this laboratory to be non-lethal for 144 hr trial at 29°C for this species; Espina et al. ⁽¹⁰⁾ have shown that 29°C is the selected temperature in this species.

Animals were allocated into three groups: controls in Cd-free solutions and experimentals in the two Cd-containing media. Food was withheld during the experiments. Approximately 35 % of the external bath was carefully renewed daily to maintain the ionic composition of the water and to reduce the build up of waste products; freshly made solutions were prepared each day.

Body weights (as mg) were determined in a Sauter balance (± 0.1 mg). For dry weight determination, whole animals were dried at 60°C until constant weight was achieved. From wet and dry weights the water content (as mg H₂O/mg dry weight) and humidity (as mg H₂O/100 mg fresh weight) were calculated. All measurements were carried out on 5 animals sampled at each time and for each condition.

Blood was withdrawn after spinal dissection. Samples were taken into capillary glass tubes previously washed with 0.2 M ammonium oxalate solutions. Five pools of samples from 10 fishes were made for each time and condition. Sodium concentration (as mM) was determined on a Corning 400 flame photometer previously diluting the plasma within the optimum range of the instrument.

Independent tissue and fluid samplings from each group and the in vivo measurements were carried out after 24, 48, 96 and 144 hours of exposure.

¹Correspondence should be addressed to.

Oxygen consumption and extraction efficiency rates were measured following the procedure of Espina et al. (10). Oxygen concentrations were measured with a ISY ARC 54 oxymeter (sensitivity 0.05 mg/L) calibrated with ATW saturated with air. Four groups of measurements were conducted at each sampling time; one was a control series with ATW without animals, one of control animals from containers with Cd-free ATW and two of experimental fish incubated in ATW containing 0.3 and 0.7 mg Cd/L, respectively. Measurements were carried out individually on 7-10 animals of each group. Determinations of the oxygen concentration were made at 29°C and began 20 min after fish were placed in the respirometer; 2-3 hr elapsed between the initial (O_i) and final (O_f) readings. Rates of oxygen consumption expressed as mg O_2 /hr/mg body weight and of oxygen extraction efficiency (E) as percentage from the following equation $E = (O_i - O_f) \cdot 100 / O_i$ (11) were calculated.

Ventilation rates were monitored under microscope on 5-8 animals from each group. Each fish was carefully transferred into glass tubes containing the same solution at the same temperature where it had been previously held. The time taken for 40 opercular beats was registered; measurements were repeated 5-6 times and a median value of strokes/min for each fish was considered.

The calculation of the elements of parallel boxes^(12,13) indicated that the distributions of data were not normal. Hence the median was taken as a measure of the central tendency in each group. Values corresponding to animals from Cd-containing solutions were normalized for comparison with the median of Cd-free controls taken as 100%. The statistical significance was tested using the Kruskal Wallis one-way AOV with tied ranks and the

Mann Whitney's U-test⁽¹⁴⁾. The null hypothesis was rejected at the 0.01 level.

RESULTS AND DISCUSSION

Since the environmental factors (composition of the incubation media, temperature and photoperiod) were kept constant and the body weight range of the animals was uniform, it is reasonable to conclude that the observed changes might be attributed to the metal. The fact that all fish were held in the laboratory for 14-21 days before the beginning of the experiments makes it reasonable to assume that the animals if previously contaminated could be detoxified at the time when the experiments began and reduced or no protective effect due to pre-induction of metallothioneins by previous exposure to heavy metals could be expected to occur⁽¹⁵⁾. In addition, it is worthwhile to mention that since the food was withheld during the experiments the only source of cadmium was the metal present in the incubation ATW.

Results are included in Table 1. Humidity was slightly affected after 48-96 hr of exposure to Cd while the water content suffered more pronounced changes. In general, the assayed Cd concentrations provoked significant but small perturbations in the water balance of fish.

The blood Na levels in fish from both experimental groups showed a tendency to increase in the first 24 hr. Afterwards the ion concentration was considerably depressed in a concentration-dependent fashion; fish in 0.3 mg Cd/L were able to reestablish the initial values while animals challenged by exposure to high Cd concentration exhibited a pronounced and sustained depletion until the end of the incubation period. Similar findings were reported for the carp *Cyprinus carpio*⁽¹⁶⁾ and

Table 1. Short-term impact on biochemical and physiological parameters of juvenile *Ctenopharyngodon idella* exposed to Cd solutions. Data as percentage of control medians. Underlined values indicate significant differences among Cd-containing media; asterisks indicate significant differences with respect to controls ($p < 0.01$).

Parameter	N	Cd (mg/L)	Exposure time (hr)			
			24	48	96	144
Humidity (115-265 mg)a	5	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	0.3	100.2	103.3*	95.9*	102.2
	5	0.7	99.6	102.6*	97.1*	101.1
Water Content	5	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	0.3	127.7*	117.4*	85.9*	115.4*
	5	0.7	123.6*	116.3*	85.3*	109.2*
Natremia (120-240 mg)	5	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	0.3	121.1*	<u>82.6*</u>	75.8*	<u>100.1</u>
	5	0.7	109.1	<u>54.1*</u>	56.4*	<u>72.8*</u>
Ventilation rate (115-225 mg)	5	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	0.3	96.4	<u>97.9*</u>	90.2*	95.5*
	5	0.7	105.9	<u>106.0*</u>	91.1*	90.9*
Oxygen consumption (135-240 mg)	10	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	10	0.3	170.9*	<u>212.6*</u>	<u>118.1*</u>	<u>81.1*</u>
	6	0.7	130.6*	<u>75.0*</u>	<u>72.7*</u>	<u>58.0*</u>
Oxygen extraction efficiency	9	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	9	0.3	174.2*	<u>103.8*</u>	<u>123.3*</u>	76.9*
	7	0.7	134.2*	<u>34.1*</u>	<u>81.1*</u>	54.2*

* In parenthesis, fresh body weight interval of the fish; N, number of fish (or pools for natremia) at each sampling time.

for the goldfish *Carassius auratus* ⁽¹⁷⁾ after exposure to Cd solutions comparable to those used in our experiments.

These results suggest that the metal accumulated in the gills might disturb in different degrees the branchial ion exchange mechanism the damage being more important in our animals kept in high Cd concentration; effects such these can also result from the impairment of renal function ⁽¹⁸⁾ or from changes in the distribution between the intra- and extracellular spaces.

Cd acted biphasically on the oxygen consumption rates. During the first 24-48 hr Cd induced important rise in the respiration rates. Later, the rates of 0.3 mg Cd/L animals recovered those values of controls while fish in 0.7 mg/L suffered important and permanent decreases. In general, the pattern of the gas extraction efficiency showed no compensatory increases when the oxygen consumption rates were lowered.

The above mentioned stressor effect of Cd was not compensated by proportional changes in the opercular ventilation rates either. Under experimental conditions it remained fluctuating shortly below those of controls indicating the existence of only a mild damage in the regulatory mechanism of its frequency. However, the behaviour of the gas extraction efficiency might be interpreted as an indirect indication of an important impairment in the ventilatory volume due to a reduction of the amplitude without changes in the frequency ^(11, 19). Alternatively, it cannot be disregarded an adverse effect of Cd on the functional properties of the respiratory pigments.

We conclude that when *C. idella* fingerlings were held at their preferred temperature (29 °C) and exposed to 0.3 mg Cd/L solutions show stress reflected mainly in the oxygen consumption rates and in the blood Na levels; these signs are transient, since the animals being able to overcome the mentioned perturbations. The observed recovery may be explained by the induction of the synthesis of metal binding proteins in target organs ⁽²⁰⁾.

Fish exposed to 0.7 mg Cd/L showed similar physiological symptoms but they were not capable of restoring the basal conditions.

Acknowledgments: Dr. A. Salibián belongs to the Scientific Research Commission, Buenos Aires Province and to Faculty of Natural Sciences, National University of La Plata, Argentina. Authors thank Mr. G. Cruz and Centro Piscícola de Tezontepec de Aldama, Hidalgo for kindly supplying the used animals.

REFERENCES

- (1) U.S. Environmental Protection Agency (1985). Ambient water quality criteria for Cadmium-1984. EPA 440/5-84-032. Environmental Research Laboratories, Duluth (MN), Narragansett (RI)
- (2) Yeats, P.A. and J.M. Bewers (1987). Evidence of anthropogenic modification of global transport of Cadmium. In: Nriagu, J.O. and J.B. Sprague (Eds), Cadmium in the aquatic environment. J. Wiley & Sons, New York, pp. 19-34
- (3) Nriagu, J.O. and J.M. Pacyna (1988). Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace elements. Nature 333, 134-139.
- (4) Jost, K.J. (1984). Cadmium, the environment and human health: an overview. Experientia 40, 157-164.
- (5) Wriugh, D.A. and P.M. Welbourn (1994). Cadmium in the aquatic environment: a review of ecological, physiological, and toxicological effects on biota. Environ. Rev. 2, 187-214
- (6) WHO (1992). Cadmium. Environmental aspects. Environmental Health Criteria 135. Geneva. 156 pp.
- (7) Sprague, J.B. (1987). Effects of Cadmium on freshwater fish. In: Nriagu, J.O. and J.B. Sprague (Eds), Cadmium in the aquatic environment. J. Wiley & Sons, New York, pp. 139-169.
- (8) Fischer, Z. and V.P. Lyakhnovich (1973). Biology and bioenergetics of grass carp (*Ctenopharyngodon idella* Val.). Pol. Arch. Hydrobiol. 20, 521-557.
- (9) Alvarado R.H. and S.R. Johnson (1966). The effects of neurohypophysial hormones on water and sodium balance in larval and adult bullfrogs (*Rana catesbeiana*). Comp. Biochem. Physiol. 18, 549-561.
- (10) Espina, S, F. Díaz, C. Rosas and I. Rosas (1986). Influencia del detergente sobre el balance energético de *Ctenopharyngodon idella* a través de un bioensayo crónico. Contam. Ambient. 2, 25-37.
- (11) Burggren, W. and J. Roberts (1991). Respiration and metabolism. In: Prosser, C.L. (ed) Environmental and Metabolic Animal Physiology, Wiley-Liss, New York, pp. 353-435.
- (12) Mosteller, F. and J.W. Tuckey (1977). Data analysis and regression. Addison-Wesley Publ Co., Readings, Mass.
- (13) Tuckey, J.W. (1977). Exploratory data analysis. Addison Wesley Publ Co., Readings, Mass.
- (14) Zar, J.H. (1984). Biostatistical analysis. Prentice Hall Inc., N.J.
- (15) Woodall, C., N. Maclean and F. Crossley (1988). Responses of trout fry (*Salmo gairdneri*) and *Xenopus laevis* tadpoles to cadmium and zinc. Comp. Biochem. Physiol. 89 C, 93-99.
- (16) Kuroshima, R (1992). Effects of acute exposure to Cadmium on the electrolyte balance in plasma of the carp and girella. Nippon Suisan Gakkaishi 58 (6), 1139-1144.
- (17) McCarty, L.S. and A.H. Houston (1976). Effects of exposure to sublethal levels of cadmium upon water-electrolyte status in the goldfish (*Carassius auratus*). J. Fish Biol. 9, 11-19.
- (18) Hogstrand, C. and C. Haux (1991). Binding and detoxification of heavy metals in lower vertebrates with reference to metallothionein. Comp. Biochem. Physiol. 100 C, 137-141.
- (19) Diamond, J.M., M.J. Paron and D. Gruber (1990). Rapid detection of sublethal toxicity using fish ventilatory behavior. Environ. Toxicol. Chem. 9, 3-11.
- (20) Fu, H., O.M. Steinebach, C.J.A. van den Hamer, P.H.M. Balm and R.A.C. Lock (1990). Involvement of cortisol and metallothionein-like proteins in the physiological responses of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) to sublethal Cadmium stress. Aquatic Toxicol. 16, 257-270.

A SIMPLE METHOD FOR ANALYZING CANNABIS BY GAS CHROMATOGRAPHY

Veniero E. Gambaro ^{*1}, Rino Froidi ^{**}, Elisa Saligari ^{***}, Lucia Dell' Acqua ^{*}, Elena Salomone ^{*}, Otmaro E. Roses ^{****1}

^{*} Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologia, Università degli Studi di Milano. Viale Abruzzi 42, Milano, Italy.

^{**} Istituto di Medicina Legale, Università di Macerata, Italy.

^{***} Istituto di Medicina Legale, Università degli Studi di Milano. Via Mangiagalli 32, Milano, Italy.

^{****} Cátedra de Toxicología y Química Legal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT: Gambaro V. E., Froidi R., Saligari E., Dell' Acqua L., Salomone E., Roses O. E. - A simple method for analyzing cannabis by gas chromatography.

A gas chromatography technique with a programmed temperature is suggested. Methanol is used, and sonication is resorted to in order to extract Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), cannabidiol (CBD), and cannabinol (CBN). Values obtained are linear for concentrations ranging from 500 mg to 5 g % in the drug processes for the above mentioned active principles, namely Δ 9-THC, CBD, and CBN.

KEY WORDS: Cannabinols - Methyl oleate - Gas chromatography

RESUMEN: Gambaro V. E., Froidi R., Saligari E., Dell' Acqua L., Salomone E., Roses O. E. - Un método simple para análisis de la Cannabis por cromatografía gaseosa. Acta Toxicol. Argent. (1995) 3 (1) 11-13.

Se propone una técnica por cromatografía gaseosa con programación de temperatura. Se utiliza alcohol metílico, empleando ultrasonido, para la extracción de Δ 9- tetrahidrocannabinol (Δ 9- THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN).

Los valores guardan linealidad para concentración de entre 500 mg y 5 g % en la droga procesada para esos principios activos (Δ 9-THC, CBD y CBN).

PALABRAS CLAVES: Cannabinoles - Oleato de metilo - Cromatografía gaseosa.

INTRODUCTION

Cannabis is one of the most abused drugs the world over whatever its presentation should be; either leaves and inflorescence (marijuana), resin (hashish) or resin extract (hashish oil).

Any analytical research to be carried along on cannabis samples from the black market covers several aspects, among which reference can be made to: a) a quantification of the narcotic active principle of Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9THC), cannabidiol (CBD), and cannabinol (CBN), compared to other samples in order to check whether samples belong to a same batch, and b) an individualization of the geographic area wherein cannabis is grown. An accurate knowledge of the quantitative ratios of the main cannabinoids can also be useful to determine the chemical phenotype involved: in other words, whether a sample is meant for fibers or a sample is meant for drug. ^(1,2)

Gas-liquid chromatography (GLC), together with thin-layer chromatography (TLC) are undoubtedly essential analytical methods to analyze derivatives from cannabis⁽³⁾. High Resolution Gas Chromatography (HRGC), thanks to a better resolution if compared to the packed column conventional technique, gives a map or "fingerprint" quite useful for a contingent comparison and study of the geographic origin of samples involved through a quali-quantitative comparison among components ^(4,5,6).

From an analytical point of view, the problems raised by a gas chromatography analysis are linked to the extractive methodology involved, and the inner standard selected to standardizing

the main cannabinoids.

In many a laboratory, the cumbersome extraction process with a Soxhlet device has been replaced by a direct dissolution of a sample in a determine extractive liquid by the use of sound wave energy (sonication). Many dissolvents have been suggested, among which: acetone, ethanol, chloroform, methanol, ethyl-acetate, hexane, cyclohexane, and petroleum ether. n-Hexane, cyclohexane and petroleum ether are the most used dissolvents. However there exist difficulties linked to the fact that Δ 9-THC reference standardized samples are usually sold in either ethanol or methanol solutions for a greater stability ^(7,8).

As regards the inner standard, alkanes are among the many compounds that have been suggested: Owing to their solubility, alkanes are related to the use of such extraction solvents as petroleum ether, n-hexane, and cyclohexane^(3,9). When choosing solvents, however, some care must be taken, since many hydrocarbons, in variable quantities, are found in cannabis. Consequently, some hydrocarbons have a potential for interfere with quantitative data ⁽¹⁰⁾.

Method suggested hereunder is based on a HRGC at a programmed temperature, on a non polar, methyl silicon column, after a sample has been methanol dissolved by sonication. Methyl oleate has been chosen as inner standard since methyl oleate is methanol soluble, without creating, however, analytical interferences within the suggested conditions.

¹Correspondence should be addressed to.

MATERIALS AND METHODS

Instrumentarium

- Carlo Erba brand gas-chromatography device, HRGC 5160 model.

Flame-ionization detector (FID) with a 10-meter length, a .32-mm inner diameter, molten silica capillary column; a .25 um thickness methyl silicon film, a split injection device. Integrator Spectra-Physics 4270.

Operative conditions were: temperature of both injector and detector set at 280° C; temperature of column set between 120° C and 300° C with 15° C/min slopes. Hydrogen as a carrier gas set at a .3-atmosphere input pressure.

- Laboratory equipment: As detailed when describing methodology hereinbelow.

Drugs

- Methanol p.a. (Merck).

- Methyl oleate p.a. (Sigma 0-4754).

- Δ 9 THC: 1 mg/ml in methanol (Sigma T4764).

- Cannabinol: 1 mg/ml in methanol (Sigma C6520).

- Cannabidiol: 1 mg/ml in methanol (Sigma C6395).

Reagents

- Methyl oleate solution, .5 mg/l in methanol (inner standard).

- Δ 9 THC: solutions of 100, 250, 500, and 1000 ug/ml in methanol.

These solutions, according to conditions of technique, equal .50, 1.25, 2.50, and 5 g percent, respectively.

- CBD: solutions of 100, 250, 500, and 1000 ug/ml in methanol.

These solutions, according to conditions of technique, equal .50, 1.25, 2.50, and 5g percent, respectively.

- CBN: solutions of 100, 230, 500, and 100 ug/ml in methanol.

These solutions, according to conditions of technique, equal .50, 1.25, 2.50, and 5 g per cent, respectively.

Methodology

1. Treatment of sample.

One hundred mg of substance are ground up, placed in a 10-ml centrifuge tube with a ground glass stopper. Five ml of methanol are added. Mix

is spun in a Vortex stirrer for 10 seconds, resting for five minutes. Stirring and resting is repeated twice. Ultrasonics are applied to sample for 15 minutes. Sample is centrifuged at 2000 rpm for two minutes. From the supernatant liquid, .5 ml are taken and put into another tube to which .5 ml of the inner standard solution are added.

One ul is injected into the chromatography device. An area relationship between peaks corresponding to cannabinoids, and the inner standard is established.

2. Quantification.

Quantification is extrapolation-performed by calibration curves made with the cannabinoids solutions above described under "Reagents" heading. Procedure is as follows: .5 ml of every solution is placed in one tube each, to which .5 ul of the inner standard is added. Preparations are mixed in the Vortex stirrer. Thereafter, 1ul per concentration is injected into the gas chromatography device. A formula is applied to each concentration, as follows:

$$R.A. = \frac{\text{Peak area of control sample}}{\text{Peak area of inner standard}}$$

where R.A. is relationships of peak areas.

Concentration values of standards are written on the axis of abscissæ while the relationships of peak areas are written on the axis of ordinates. From curves to be constructed for each cannabinol as pointed out hereinbelow, the values of the quotients obtained for the same substances in the trial sample are extrapolated.

RESULTS

Linearity

With the solutions used in the calibration curve that were injected five times, the following parameters have been obtained:

Δ9THC: r = .9988 equation: y = .5987x + .0352

CBD: r = .994 equation: y = .635 x - .149

CBN: r = .998 equation: y = .707 x - .174

A similar assay was performed on vegetable material: Four values, three injections per values;

"r" was obtained from .995, .991, and .998 (for the same, above mentioned order).

Reproductiveness

An extract of an already standardized cannabis preparation has been injected 10 times, with the following results: $\bar{x} \pm SD$

$\Delta 9$ -THC	4.790 \pm .168
CBD	1.456 \pm .072
CBN	.788 \pm .034

Recovery

Recoveries were assayed on a standardized sample, the principles of which had been extracted through Soxhlet technique. Values obtained were as follows:

$\Delta 9$ -THC:	98.8 \pm 1.7%
CBD:	97.3 \pm 1.9%
CBN:	99.0 \pm 1.6%

Retention times -as per above mentioned conditions- for methyl oleate, $\Delta 9$ -THC, CBD, and CBN were 5.66, 7.40, 8.05 and 8.42 minutes, respectively.

CONCLUSIONS

The suggested method maintains an excellent linearity as regards the above mentioned cannabinoids ($\Delta 9$ -THC, CBN, and CBD) between 100 and 1000 mg/ml corresponding to concentrations in drug between 500 mg to 5 g per cent, as per the conditions of technique. Both reproductiveness and recovery for the above mentioned cannabinoids are excellent. The lesser revealed value we have been studying is the inferior value on the calibration curve, namely 100 ug/ml (corresponding to 500 mg% of processed drug).

Suggested method is thus simple, nimble, economic, and apt at standardizing the above mentioned cannabinoids. At the same time the best separation processed is allowed due to the operative conditions of method. Taking up methanol-soluble methyl oleate as inner standard allow cannabinoids standards to be used directly whenever cannabinoids standards are supplied, once diluted in methanol.

ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks are due to Ms Virginia Cinquetti for her secretary suport

REFERENCES

- (1) Frolidi, R.; Gambaro, V.; Marozzi, E.; Saligari, E. (1987), La cannabis indica e la legge 685/75. Riv. Lt. Med. Leg., 9(3), 793-803.
- (2) Barni Comparini, J.; Ferri, S.; Centini, F. (1984), Cannabinoid level in the leaves as a tool for the early discrimination of cannabis chemiovariants. For. Sci. Int., 24(1), 37-42.
- (3) Harvey, D.J. (1976), Analysis of the cannabinoids. In: Curry A.S. "Analytical Methods in Human Toxicology". Verlag Chemie, Basel, parte I, 257-310 pp.
- (4) Novotny, M.; lee, M.L.; Chow-Eng Low; Raymond, A. (1976), Analysis of Marijuana Samples from Different Origins by High-Resolution Gas-Liquid Chromatography for Forensic Application. Analytical Chemistry, 48(1), 24-29.
- (5) Barni Comparini, I.; Centini, F. (1983), Packed column chromatography, high-resolution gas-chromatography and high pressure liquid crhomatography in comparison for the analysis of cannabis constituents. For. Sci. Int., 21(2), 129-137.
- (6) Brenneisen, R.; Mahmoud, A.; Elsohly (1988). Chromatographic and Spectroscopic Profiles of Cannabis of different Origins: Part I. J. For. Sci., 33(6), 1385 - 1404.
- (7) Huizer, H. (1991). The Use of Gas Chromatography for the Detection and Quantitation of Abused Drugs: In: Gough T.A. "The analysis of Drugs of Abuse", Wiley & Sons, Chichester, England, 23-92 pp.
- (8) Jenkins, R.W.; Patterson, D.A. (1973). The relationship between chemical composition and geographical origin of cannabis. For. Sci., 2(1), 59-66.
- (9) Betts, T.J.; Holloway, P.J. (1967), Chromatographic identification of cannabis, J. Pharm. Pharmacol., 19, 97S-107S.
- (10) De Zeeuw, R.A.; Wijsbeek, J.; Malingre, Th.M. (1973), Interference of alkanes in the gas chromatographic analysis of cannabis products. J.Pharm. Pharmacol., 25(1), 21-26.

CRITERIOS DE SALUD AMBIENTAL (OMS) N° 153: Carbarilo (Carbaryl)

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (WHO) N° 153: Carbaryl

RESUMEN Y EVALUACION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Resumen y evaluación

1.1 Identidad, propiedades y métodos analíticos

El 1-naftil N-metil carbamato, derivado del ácido carbámico, se conoce por el nombre común de carbarilo. El producto de calidad técnica es un sólido cristalino blanco, de baja volatilidad y escasa hidrosolubilidad, y estable a la luz y al calor, pero fácilmente hidrolizable en medio alcalino. La FAO ha establecido una especificación mínima de pureza del 98%, con un límite de impureza del 0,05% para el 1-naftil N-metil carbamato.

Para analizar el carbarilo y sus metabolitos, se pueden utilizar numerosas técnicas, como la cromatografía de capa fina, la espectrofotometría, la cromatografía de gases, la cromatografía líquida de alta presión y la espectrometría de masas con ionización química. Pueden alcanzarse límites de detección inferiores a un nanogramo, y la recuperación supera por lo general el 80%.

1.2 Producción y usos

El carbarilo se viene utilizando desde hace unos 30 años como insecticida de contacto y de ingestión, posee algunas propiedades sistémicas y permite combatir una amplia serie de plagas. La planta de fabricación más importante está en los Estados Unidos. Más de 290 fabricantes transforman el carbarilo para integrarlo en más de 1500 productos diferentes.

1.3 Transporte, distribución y transformación en el medio ambiente

En la mayoría de las situaciones, el carbarilo no persiste en el entorno. En el agua, su semivida por hidrólisis depende de la temperatura, del pH y de la concentración inicial, y varía entre varios minutos y varias semanas. El principal producto de degradación es el 1-naftol.

Se ha estudiado la acumulación de carbarilo en peces de agua dulce, y expresada como factor de bioconcentración en el medio acuático se ha cifrado en valores comprendidos entre 14 y 75. El carbarilo es adsorbido más fácilmente en los suelos que poseen un alto contenido orgánico que en los suelos arenosos. A un ritmo habitual de aplicación conforme con unas «prácticas agrícolas adecuadas», la disipación es rápida, con una semivida de entre 8 días y un mes en condiciones normales. Ocasionalmente, por efecto de la lluvia y del cultivo agrícola, el carbarilo es transportado de la superficie al subsuelo (a un metro de la superficie).

El carbarilo contamina la vegetación durante el crecimiento o por desplazamiento hasta las plantas a través del suelo contaminado.

La degradación del carbarilo en el entorno depende del grado de volatilización, fotodescomposición y degradación química y microbiana que se produzca en el suelo, el agua y las plantas. La descomposición es más rápida cuando el clima es cálido.

1.4 Niveles ambientales y exposición humana

La principal fuente de ingestión de carbarilo entre la población general son los alimentos.

Los residuos hallados en muestras de la ingesta alimentaria total son relativamente escasos, pues oscilan entre cantidades ínfimas y 0,05 mg/kg. En los Estados Unidos, la ingesta diaria durante los primeros años de aplicación de carbarilo fue de 0,15 mg/día por persona (lo contenían el 7,4% de los compuestos); la cifra se redujo a 0,003 mg/día por persona en 1969 (sólo lo contenían un 0,8% de los compuestos).

Durante el periodo de aplicación se encuentra carbarilo ocasionalmente en las aguas superficiales y los embalses.

La población general puede estar expuesta al carbarilo durante las operaciones de lucha contra las plagas, en su vivienda o en zonas recreativas.

Los trabajadores pueden estar expuestos al carbarilo durante su fabricación, formulación, envasado, transporte y almacenamiento, así como durante y después de su aplicación. Las concentraciones halladas en la atmósfera del lugar de trabajo durante su producción oscilaron entre < 1 mg/m³ y 30 mg/m³. Si las medidas de protección son inadecuadas, los trabajadores industriales y agrícolas pueden sufrir exposiciones cutáneas importantes.

1.5 Cinética y metabolismo

El carbarilo es absorbido rápidamente por los pulmones y el tracto digestivo. En voluntarios se observó una absorción cutánea del 45% a las 8 horas de aplicar una dosis del producto diluida en acetona. Sin embargo, los datos referentes a la penetración cutánea in vitro y a la toxicidad indican que la absorción cutánea se produce por lo general a una velocidad mucho menor.

Las principales vías metabólicas del carbarilo son la hidroxilación del anillo y la hidrólisis. El resultado son numerosos metabolitos que experimentan conjugación, con formación de sulfatos, glucurónidos y mercaptatos hidrosolubles, que se excretan por la orina. Como resultado de la hidrólisis se forman 1-naftol, dióxido de carbono y metilamina. La hidroxilación da lugar a 4-hidroxicarbarilo, 5-hidroxicarbarilo, N-hidroximetilcarbarilo, 5-6-dihidro-5-6-dihidroxicarbarilo y 1,4-naftalendiol. El metabolito principal en el hombre es el 1-naftol.

En condiciones normales de exposición, el carbarilo rara vez se acumula en los animales. El producto se excreta principalmente por la orina, debido a que la

detoxificación del producto de su hidrólisis, el 1-naftol, se produce principalmente por transformación en conjugados hidrosolubles. La circulación enterohepática de los metabolitos del carbarilo es también considerable, sobre todo tras su administración oral.

El producto de la hidrólisis, el ácido carbámico N-naftol, se descompone espontáneamente en metilamina y dióxido de carbono. La posterior desmetilación de la metilamina da lugar a dióxido de carbono y formato, siendo este último excretado principalmente por la orina.

Un pequeño porcentaje de las dosis de carbarilo absorbidas aparecen como metabolitos en la saliva y la leche.

1.6 Efectos en otros organismos en el medio ambiente.

En los crustáceos, las CL50 oscilan entre 5 y 9 mg/litro (pulgas de agua, mísidos), 8 y 25 mg/litro (anfípodos), y 500 y 2500 mg/litro (cangrejos de río). El margen de sensibilidad es parecido en los insectos acuáticos; Plecoptera y Ephemeroptera (gusarapa y cachipollas) son los grupos más sensibles. Los moluscos son menos sensibles, situándose su CE50 en niveles de unos pocos mg/litro. En cuanto a los peces, la mayoría de las CL50 están comprendidas entre 1 y 30 mg/litro; el grupo más sensible son los salmónidos. En el caso de las aves la toxicidad aguda es baja. La DL50 para las aves de caza, sean acuáticas o terrestres, es > 1000 mg/kg. El ave más sensible analizada es el mirlo de alas rojas (DL50 = 56 mg/kg). En zonas forestales rociadas con 1,1 kg de carbarilo por hectárea no se observó ningún efecto en las aves locales.

El carbarilo es muy tóxico para las abejas y las lombrices de tierra. La DL50 oral para las primeras es de 0,18 mg/abeja (aproximadamente 1-2 mg/kg). Hay indicios de que el carbarilo puede alterar temporalmente la composición de especies en los ecosistemas tanto terrestres como acuáticos. Por ejemplo, un estudio reveló que en determinadas colonias de invertebrados terrestres sus efectos pueden persistir durante por lo menos 10 meses tras una sola aplicación.

1.7 Efectos en animales de experimentación y en sistemas de prueba in vitro

La toxicidad aguda, expresada como DL50, varía considerablemente según las especies, fórmulas y vehículos. Las estimaciones de la DL50 oral en la rata oscilan entre 200 y 850 mg/kg. Los gatos son más sensibles, pues presentan una DL50 de 150 mg/kg. Los cerdos y los monos son menos sensibles, pues su DL50 es > 1000 mg/kg.

La exposición a 792 mg de ingrediente activo de carbarilo nebulizado, que es la máxima concentración a la que se llegó durante 4 horas, provocó la muerte de una de cinco ratas hembra. Aerosoles de carbarilo a concentraciones de 20 mg/m³ dieron lugar a una disminución de la actividad colinesterasa (ChEA) en gatos durante exposiciones únicas de 4 horas, pero esa misma concentración no tuvo efectos observables en ratas.

El carbarilo produce leves irritaciones oculares y tiene

un potencial de sensibilización escaso o nulo. Estudios prolongados revelaron un NOEL de 10 mg/kg de peso corporal (200 mg/kg ingesta alimentaria) en las ratas, y de 1,8 mg/kg de peso corporal (100 mg/kg dieta) en los perros. El NOEL por inhalación prolongada es de 0,16 mg/m³ en los gatos. El potencial de acumulación de carbarilo es bajo.

1.7.1 Reproducción

Se ha demostrado que el carbarilo tiene efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo perinatal en diversas especies de mamíferos. Los efectos sobre la reproducción comprenden problemas de infertilidad, una disminución del tamaño de las camadas y una reducción de la viabilidad postnatal. Los efectos tóxicos sobre el desarrollo observados son un aumento de la mortalidad en útero, una disminución del peso del feto y la aparición de malformaciones. Salvo en un reducido número de estudios, todos los efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo se observaron sólo a dosis manifiestamente tóxicas para la madre, y en varios casos ésta resultó ser más sensible al carbarilo que su prole. Entre los efectos tóxicos para la madre cabe citar la letalidad, una disminución del crecimiento y la distocia. Los datos disponibles indican que los procesos de reproducción y desarrollo de los mamíferos no son especialmente sensibles al carbarilo en comparación con la susceptibilidad del organismo adulto.

1.7.2 Mutagenicidad

Se ha evaluado la posible mutagenicidad del carbarilo mediante diversas pruebas in vitro e in vivo, empleando para ello bacterias, levadura, plantas, insectos y mamíferos, y analizando diversos puntos finales.

Según los datos disponibles, el carbarilo no es lesivo para el ADN. No se ha notificado ningún dato que confirme que ha habido inducción de la recombinación mitótica, conversión génica o síntesis imprevista de ADN en procariontes (*H. influenzae*, *B. subtilis*) y eucariotas (*S. cerevisiae*, *A. nidulans*, linfocitos humanos en cultivo, y hepatocitos de rata) in vitro.

Se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de detección de mutaciones génicas en un gran número de ensayos realizados con bacterias, salvo en dos casos. En varios estudios de mutagenicidad del carbarilo llevados a cabo con células de mamífero in vitro, se obtuvo sólo un resultado positivo equívoco en un estudio de células en cultivo. Ese estudio, sin embargo, presentaba varias deficiencias y sus resultados no han sido confirmados en estudios comparables. Se han notificado lesiones cromosómicas a altas dosis de carbarilo en células humanas y de rata y hámster in vitro, así como en plantas. No se han observado efectos de ese tipo en pruebas in vivo con mamíferos, ni siquiera a dosis de hasta 1000 mg/kg. Se ha mostrado que el carbarilo altera el mecanismo de las fibras del huso en células de plantas y mamíferos in vitro. Es dudoso el interés de realizar ensayos con plantas para extrapolar sus resultados al hombre.

Cabe concluir que los datos disponibles no corroboran la suposición de que el carbarilo plantea un riesgo de inducción de cambios génicos en las células somáticas o germinales del hombre.

El producto nitrosado del carbarilo, el N-nitrosocarbarilo, puede inducir fenómenos de recombinación mitótica y conversión génica en los procariotas (*H. influenzae*, *B. subtilis*) y eucariotas (*S. cerevisiae*) in vitro, y arroja resultados positivos en las pruebas in situ con *E. coli*.

Además, resultados experimentales indican que el N-nitrosocarbarilo se une al ADN, causando la ruptura de los enlaces alcalisensibles y de las cadenas simples.

No se ha demostrado que el nitrosocarbarilo sea clastógeno in vivo (médula ósea y células germinales), ni siquiera a dosis tóxicas elevadas.

1.7.3 Carcinogenicidad

Se han realizado numerosos estudios en la rata y el ratón para determinar los posibles efectos carcinógenos del carbarilo. Los resultados de la mayoría de esos estudios fueron negativos, pero se trata de trabajos realizados hace muchos años y que no satisfacían los criterios actuales. Se están realizando nuevos estudios conformes con los actuales criterios en ratones y ratas.

En la más reciente evaluación del CIIC (CIIC, 1987) se llegaba a la conclusión de que no había información sobre el cáncer en el hombre y de que los indicios de carcinogenicidad en animales de experimentación eran insuficientes. No se podía clasificar el carbarilo en lo que se refiere a su carcinogenicidad para la especie humana (Grupo 3). Se ha mostrado que el N-nitrosocarbarilo induce la aparición de tumores localmente en la rata (sarcoma en el lugar de la inyección o carcinoma de células escamosas del antro cardiaco o administrar por vía oral). Teniendo en cuenta las transformaciones químicas que sufre el carbarilo en el hombre, el riesgo de carcinogenicidad por N-nitrosocarbarilo como consecuencia de la exposición a esta sustancia puede considerarse insignificante.

1.7.4 Efectos en distintos órganos y sistemas

a) Sistema nervioso

Los efectos del carbarilo sobre el sistema nervioso se deben principalmente a la inhibición de la colinesterasa y son por lo general temporales. En unos estudios sobre los efectos en el sistema nervioso central de ratas y monos se observó que la administración oral de 10-20 mg/kg durante 50 días provocaba trastornos del aprendizaje y del comportamiento en las ratas.

En un pequeño estudio realizado con cerdos, el carbarilo (150 mg/kg de peso corporal en la alimentación durante 72-82 días) tuvo diversos efectos neuromusculares. Se observó una debilidad reversible de las patas en pollos sometidos a altas dosis de carbarilo. No se observaron signos de desmielinización en los cortes de cerebro, nervio ciático o médula espinal examinados al microscopio.

Tampoco se notaron efectos de esa índole en estudios prolongados realizados con roedores.

b) Sistema inmunitario

Se ha notificado que el carbarilo administrado in vivo a dosis que producen claros signos clínicos tiene diversos efectos en el sistema inmunitario. Muchos de los efectos descritos se detectaron a dosis cercanas a la DL50. La mayoría de los estudios llevados a cabo con conejos y ratones a dosis compatibles con la supervivencia no han revelado efectos de importancia en el sistema inmunitario. Sin embargo, varios de esos estudios adolecían de incoherencia y a veces de contradicción patente entre los resultados, lo cual no permite describir un mecanismo inmunotóxico bien definido.

c) Sangre

Se ha señalado que el carbarilo afecta a la coagulación, pero existe cierta controversia en cuanto al tipo de efecto. En eritrocitos de oveja con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el carbarilo provocó un aumento dosis-dependiente de la formación de metahemoglobina (Met-Hb). La albúmina sérica humana reaccionó in vitro con el grupo éster del carbarilo. El carbarilo se une a los aminoácidos libres de la sangre.

d) Hígado

Se han señalado trastornos del metabolismo de los carbohidratos y de la síntesis de proteínas, así como de la función de detoxificación en el hígado de ciertos mamíferos. El carbarilo es un inductor ligero de la actividad de metabolización de medicamentos que reside en los microsomas hepáticos. Se observa un acortamiento del periodo de sueño inducido por el fenobarbital. Los niveles hepáticos de citocromo P-450 y b5 aumentan. Los cambios del metabolismo hepático son tal vez parcialmente responsables de la triplicación de la DL50 por carbarilo en ratas tratadas previamente con dicho compuesto.

e) Función gonadotrópica

Se ha señalado que el carbarilo estimula la función gonadotrópica de la hipófisis de la rata.

1.7.5 Mecanismo principal de toxicidad

El carbarilo inhibe la acción de la colinesterasa, efecto que depende de la dosis y es fácilmente reversible. No se observó ningún fenómeno de «maduración» de la colinesterasa carbamílada. Todos los metabolitos identificados del carbarilo son considerablemente menos activos que éste como inhibidores de la colinesterasa.

1.8 Efectos en el hombre

El carbarilo es fácilmente absorbido por inhalación y

por vía oral, y menos fácilmente por vía cutánea. Como su principal mecanismo de acción es la inhibición de la colinesterasa (ChE), en el cuadro clínico de la intoxicación predominan los síntomas de esa inhibición, tales como: hipersecreción bronquial, aumento de la sudación, de la salivación y del lagrimeo; pupilas puntiformes, broncoconstricción, espasmos abdominales (vómitos y diarrea); bradicardia; fasciculación de los músculos finos (que también afecta en los casos graves al diafragma y a los músculos respiratorios); taquicardia; cefalea, vértigo, ansiedad, confusión mental, convulsiones y coma; y depresión del centro respiratorio. Los signos de intoxicación aparecen rápidamente tras la absorción y desaparecen pronto al cesar la exposición.

En estudios controlados realizados con voluntarios se observó una buena tolerancia a dosis únicas inferiores a 2 mg/kg. Una dosis única de 250 mg (2,8 mg/kg) provocó síntomas moderados de inhibición de la ChE (dolor epigástrico y sudación) al cabo de 20 minutos. La recuperación completa se produjo tras dos horas de tratamiento con sulfato de atropina.

En los casos de sobreexposición ocupacional al carbarilo, se observan síntomas leves mucho antes de que llegue a absorberse una dosis peligrosa; de ahí que raras veces se produzcan casos graves de intoxicación ocupacional por este compuesto. Durante las aplicaciones agrícolas, la exposición cutánea puede desempeñar un papel importante. No suelen observarse efectos irritantes locales, pero se ha descrito la aparición de exantema cutáneo tras la salpicadura accidental con formulaciones de carbarilo. Los datos acerca de los efectos del carbarilo sobre el número y la morfología de los espermatozoides en trabajadores industriales son discordantes. No se han notificado efectos adversos sobre la reproducción. El indicador biológico más sensible de la exposición al carbarilo es la aparición de 1-naftol en la orina y una disminución de la actividad ChE de la sangre. Si no hay 1-naftol en el entorno de trabajo, los niveles urinarios de este producto se pueden emplear como indicador biológico. Durante la exposición ocupacional, el 40% de las muestras de orina contenían más de 10 mg de 1-naftol/litro. En un caso de intoxicación aguda se hallaron 31 mg/litro en la orina. El nivel de riesgo es > 10 mg/litro, y el nivel de aparición de síntomas, 30 mg 1-naftol/litro de orina (hoja de datos sobre el carbarilo, OMS, 1973, VBC/DS/75.3).

El análisis de la actividad ChE puede ser una prueba de gran sensibilidad a efectos de vigilancia, siempre que se realice poco después de la exposición.

2. Conclusiones

Se considera que los riesgos que plantea el carbarilo para el ser humano son escasos, debido a su baja presión de vapor, a su rápida degradación y a la recuperación espontánea y rápida de la colinesterasa inhibida, así como al hecho de que los síntomas aparecen normalmente mucho antes de que pueda haberse acumulado en el organismo una dosis peligrosa. Aún no se dispone de estudios satisfactorios sobre la carcinogenicidad conformes con los criterios actuales.

2.1 Exposición de la población general

Los niveles de residuos de carbarilo presentes en los

alimentos y el agua de bebida, resultantes de su uso normal en la agricultura, son muy inferiores a la ingesta diaria admisible (IDA) (0,01 mg/kg de peso corporal al día), y difícilmente pueden representar un riesgo para la salud de la población general.

2.2 Subpoblaciones de alto riesgo

El uso del carbarilo con fines de salud pública en la vivienda o en zonas recreativas puede ser causa de sobreexposición si se descuidan las normas aconsejadas para su aplicación.

2.3 Exposición ocupacional

Si se vela por el cumplimiento de unas prácticas laborales razonables, en particular las medidas de seguridad, la protección del personal y una supervisión adecuada, la exposición ocupacional durante la fabricación, formulación y aplicación de carbarilo no planteará riesgos. Las concentraciones no diluidas se deben manejar con sumo cuidado, dado que unas prácticas laborales incorrectas pueden ser causa de contaminación cutánea. Las concentraciones en el aire del lugar de trabajo no deberían superar los 5 mg/m³.

2.4 Efectos en el medio ambiente

El carbarilo es tóxico para las abejas y las lombrices. No debería aplicarse a los cultivos durante la floración. Si se emplea normalmente, el carbarilo no debería suscitar preocupación desde el punto de vista del medio ambiente. El carbarilo se adsorbe en buena parte en el suelo y no se lixivia fácilmente hacia las aguas subterráneas. Se degrada rápidamente en el entorno, por lo que no tiende a persistir. El uso de carbarilo no debería tener efectos nocivos a corto plazo en el ecosistema.

3. Recomendaciones

- La manipulación y la aplicación del carbarilo se deberían realizar adoptando las precauciones previstas para todo plaguicida y siguiendo minuciosamente las instrucciones suministradas en el envase para emplear correctamente el producto.
- Deberían controlarse cuidadosamente la fabricación, la formulación, el uso y la eliminación del carbarilo, con objeto de reducir al mínimo la contaminación del medio ambiente.
- Los trabajadores expuestos regularmente al producto deberían someterse a chequeos periódicos.
- Debería determinarse la época de aplicación del carbarilo de manera que no afecte a las especies que no se desee combatir.
- Deberían realizarse estudios de carcinogenicidad que satisfagan los criterios actuales.

El IPCS aún no ha examinado esos estudios. La sociedad encargada de realizarlos ha indicado que se observa un aumento significativo de tumores a la dosis más elevada en las dos especies.

CRITERIOS DE SALUD AMBIENTAL (OMS) N° 158 AMITROL

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (WHO) N° 158 AMITROLE

1. RESUMEN

1.1 Identidad, propiedades físicas y químicas y métodos analíticos

El amitrol (3-amino-1,2,4-triazol) es un polvo incoloro cristalino. Es termoestable y tiene un punto de fusión de 156-159 °C. Es fácilmente soluble en agua y etanol y poco soluble en disolventes orgánicos tales como el hexano y el tolueno. Químicamente, el amitrol se comporta como una amina aromática típica y como un s-triazol. Se dispone de una amplia variedad de métodos analíticos para la detección y cuantificación del amitrol en las plantas, el suelo, el agua, el aire y la orina.

1.2 Fuentes de exposición humana y ambiental

El amitrol no se halla presente en la naturaleza. Se fabrica por condensación del ácido fórmico con bicarbonato de aminoguanidina en un solvente inerte a 100-200 °C. El amitrol se utiliza como herbicida con un amplio espectro de actividad y parece actuar inhibiendo la formación de clorofila. Se aplica corrientemente en torno de los árboles de los huertos, en terrenos en barbecho, en los bordes de los caminos o para combatir malas hierbas en los estanques.

1.3 Transporte, distribución y transformación en el medio ambiente

Debido a su baja presión de vapor, el amitrol no penetra en la atmósfera. Es fácilmente soluble en agua y tiene un período de semifotodegradación en agua destilada de más de un año. La fotodegradación ocurre en presencia de la sal potásica del ácido húmico, que es fotosensibilizadora y la semivida se reduce a 7,5 horas.

El amitrol se adsorbe en partículas del suelo y materia orgánica por asociación protónica. El enlace es reversible y no es fuerte, incluso en condiciones ácidas favorables. Conforme a los valores hallados del coeficiente de reparto n-octanol/agua, el amitrol se clasifica como "muy móvil" en suelos con un pH > 5 y "de moderadamente a muy móvil" con pH más bajos. La lixiviación del compuesto original en columnas experimentales de suelo es considerablemente variable. En general, el movimiento se ve más fácilmente en arena; si el contenido de materia orgánica aumenta, la movilidad se reduce.

La degradación en el suelo suele ser bastante rápida, pero variable según el tipo de suelo y la temperatura. Se han aislado bacterias capaces de degradar el

amitrol. El herbicida puede actuar como única fuente de nitrógeno de la bacteria, pero no como su única fuente de carbono. La degradación microbiana probablemente sea la principal vía de descomposición del amitrol; en estudios realizados con suelo esterilizado se ha registrado poca o ninguna descomposición. Sin embargo, también se ha propuesto una degradación por mecanismos abióticos, inclusive por la acción de radicales libres. Los estudios de laboratorio han mostrado una degradación en CO₂ con una semivida de 2 a 30 días. Un estudio único sobre el terreno sugiere que la degradación tal vez sea más lenta a temperaturas más bajas y con diferentes niveles de humedad del suelo; en una prueba con arcilla, la semivida resultó de unos 100 días.

Aunque el compuesto madre se lixivia a través de algunos suelos, los productos de la degradación quedan estrechamente ligados al suelo. Dado que el amitrol se degrada rápidamente en el suelo, el elevado potencial de lixiviación del herbicida no parece darse en la práctica. Los daños ocasionales a los árboles notificados durante la aplicación inicial del amitrol no han resultado ser una característica regular de su empleo.

El amitrol aplicado a la vegetación se absorbe a través de las hojas y puede translocarse a toda la planta. También se absorbe a través de las raíces y se transporta en el xilema, llegando en pocos días hasta los brotes.

La gran solubilidad en el agua, el coeficiente muy bajo de repartición octanol-agua y la no permanencia en animales significan que no hay posibilidades de bioacumulación del amitrol ni transporte del mismo a través de las cadenas alimentarias.

1.4 Niveles ambientales y exposición humana

Las plantas productoras tal vez liberen material particulado que contenga amitrol; en las proximidades de una planta se han detectado niveles atmosféricos de 0 a 100 mg/m³.

Tras la utilización de amitrol en cursos de agua y cuencas hidrográficas se han registrado concentraciones transitorias en el agua de hasta 150 mg/litros. La concentración disminuye rápidamente hasta niveles no detectables (<2 mg/litro) en el agua corriente en dos horas. Tras la aplicación en estanques se registró una concentración inicial en el agua de 1,3 mg/litro, que bajó a 80 mg/litro a las 27 semanas. En las proximidades de una planta de producción, las concentraciones fluviales oscilaban entre 0,5 y 2 mg/litro.

En los alimentos no se han detectado residuos de amitrol si se ha utilizado conforme a las

recomendaciones. La vaporización en la superficie del suelo alrededor de manzanas no generó residuos en las manzanas. Las frutas silvestres que crecen en las proximidades de las zonas de control pueden contener residuos.

No se ha notificado la presencia de amitrol en el agua potable.

1.5 Cinética y metabolismo en animales de laboratorio y en el hombre

Tras su administración por vía oral, el amitrol se absorbe fácilmente a través del tracto gastrointestinal de los mamíferos. El cuerpo lo excreta con rapidez, principalmente en la forma del compuesto padre. La principal vía de excreción en el ser humano y en animales de laboratorio es la orina, y la mayor parte de la excreción se efectúa en el transcurso de las primeras 24 horas. La transformación metabólica en los mamíferos produce dos metabolitos menores, detectables en la orina de los animales de experimentación. Cuando el amitrol en aerosol se inhala, la excreción es igualmente rápida por orina.

1.6 Efectos en animales de experimentación y en sistemas de prueba invitro

El amitrol ha manifestado una toxicidad aguda baja en pruebas realizadas con varias especies y diversas vías de administración (los valores de la DL50 fueron siempre superiores a 2500 mg/kg de peso corporal). Se observó que afectaba la tiroides después de exposición es única, de corto plazo y de largo plazo. El amitrol es bécigeno; causa hipertrofia e hiperplasia tiroidea, depleción del coloide y aumento de la vascularización. En experimentos de largo plazo dichos cambios preceden el desarrollo de neoplasia de la tiroides en ratas.

Se cree que el efecto carcinógeno del amitrol en la tiroides está relacionado con la estimulación continua de la glándula por un aumento de la hormona tirotrópica (TSH), ocasionado por la interferencia del amitrol en la síntesis de la hormona tiroidea.

Se han comunicado resultados equívocos de varios estudios sobre el potencial genotóxico del amitrol. En pruebas de carcinogenicidad en ratas, el amitrol no indujo tumores en órganos diferentes de la tiroides. Sin embargo, en dosis elevadas, el amitrol fue causa de tumores hepáticos en ratones.

Se han utilizado varios criterios para evaluar los efectos tempranos del amitrol en la tiroides. El más bajo nivel sin efectos adversos observados derivado de esos estudios fue de 2 mg/kg en la alimentación de ratas y se evaluó en base a la hiperplasia tiroidea.

1.7 Efectos en el hombre

Se ha comunicado un solo caso de dermatitis por contacto con el amitrol. El amitrol no tiene efectos tóxicos si se ingiere una dosis de 20 mg/kg. En un

experimento controlado se llegó a la conclusión de que 100 mg inhibían la absorción de yodo por la tiroides a las 24 horas. No se observaron cambios en la función tiroidea de personas que trabajaban en el control de malas hierbas y que estuvieron expuestas por vía dérmica a unos 340 mg de amitrol por día durante 10 días.

1.8 Efectos en otros organismos en el laboratorio y en el medio ambiente

En varios estudios sobre el desarrollo de cianobacterias (algas cianofíceas) no se ha observado que el amitrol tenga efecto en concentraciones iguales o inferiores a 4 mg/litro. No se han comunicado efectos adversos constantes en la fijación de nitrógeno. En cuanto a las bacterias del suelo, las *Rhizobium* fijadoras de nitrógeno no se vieron afectadas por concentraciones de 20 mg/litro de medio y las celulolíticas no se vieron afectadas por 150 mg/kg. No se registraron efectos en la nitrificación ni en la respiración del suelo con 100 mg de ingrediente activo por kg de suelo seco, es decir, con el quintuple de la aplicación máxima recomendada. Se notificó una nodulación reducida en el trébol subterráneo con concentraciones de hasta 20 mg/litro.

Se han hecho ensayos con diversas algas unicelulares para determinar los efectos inhibidores del crecimiento. Con 0,2 a 0,5 mg de amitrol/litro, la inhibición del crecimiento de *Selenastrum* fue el efecto más notable comunicado.

La mayor parte de los invertebrados acuáticos muestran una tolerancia elevada al amitrol técnico: los valores de la CL50 eran > 10 mg/litro en todos los organismos diferentes de la pulga acuática *Daphnia magna*, en cuyo caso la CE50 aguda (inmovilización) fue de 1,5 mg/litro. Los peces y las larvas de anfibios también mostraron tolerancia al amitrol con CL50 superiores a 40 mg/litro. Estudios de más largo plazo indicaron que la trucha arco iris joven sobrevive 21 días en un medio con una concentración de 25 mg de amitrol por litro.

Dos especies de gusanos (*Eisenia foetida* y *Allolobophora caliginosa*) no se vieron afectadas por el amitrol (SP50), 1000 mg/kg de suelo y por Amitrol-T, 100 mg/kg de suelo, respectivamente. Los escarabajos carábidos no resultaron afectados después de la vaporización directa de amitrol a razón de 30 kg/ha. En los nematodos se verificaron efectos solamente con concentraciones elevadas de amitrol (la CL50 fue de 184 mg/kg). Como resultado de ensayos sobre el terreno se ha comunicado que el amitrol no es peligroso para las abejas.

El amitrol es poco tóxico para las aves y en todos los casos se comunicaron CL50 superiores a 5000 mg/kg de alimento. La administración aguda de una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal no causó la muerte de ningún pato silvestre.

O B I T U A R I O

Gerhard Zbinden

Nacido el 5 de setiembre de 1924, en Langnau, Suiza. Se graduó de médico en la Universidad de Berna, donde se especializó en Patología.

En 1953 ingresó al Departamento de Investigaciones del Laboratorio Hoffman La Roche de Basilea donde ocupó diversos campos, y posteriormente al Centro de Investigación Biológica de Nutley, como director (1963).

El año 1967 lo encuentra como investigador en la Universidad de Cambridge.

Entre 1970 y 1975 se desempeñó como profesor de Patología Experimental en la Universidad de Zurich y desde 1975 hasta 1991 como profesor de Toxicología en el Instituto de Toxicología de Schwerzenbach.

Fue autor de numerosas comunicaciones escritas, orales, conferencias y libros, algunos de ellos de tipo divulgativo sobre problemas científicos. Siempre tuvo la inquietud del posible reemplazo de los modelos animales "in vivo" por otros "in vitro", con el loable propósito de reducir al mínimo el sacrificio de aquellos seres.

En tal sentido tuvo como meta principal el reemplazo de los test globales poco significativos por otros específicos, desarrollando líneas de estudio y de toxicidad sobre órganos y tejidos.

Fue miembro del Comité Europeo para el Estudio de la Toxicidad de las Drogas (ESSDT), distinguido por la Sociedad Británica de Toxicología en 1987 y la Sociedad Europea de Toxicología en 1990.

Su tarea en pro de la constitución de la Sociedad Europea de Toxicología lo hicieron merecedor de la membresía de la misma en carácter de "Honorario" y en 1993 al premio al mérito.

La IUTOX, como consta en sus publicaciones, lo contó como tesorero en el período 1989/92.

Su vida se apagó el 28 de setiembre de 1993.

O.E.R.

José A. Catoggio

El Dr. José A. Catoggio obtuvo el título de Doctor en Química en la Universidad Nacional de la Plata en 1945. La Mayor parte de su vida académica se desarrolló en esta Universidad, donde se desempeñó con cargos de auxiliar de docencia hasta profesor titular con dedicación exclusiva en el período de 1942 a 1989 (fecha de su jubilación). Actuó también como profesor ordinario de la Universidad Tecnológica Nacional, Regional de la Plata, profesor invitado en las Universidades del Litoral, Cuyo y Nordeste y fue nombrado profesor honorario de la Universidad de San Luis.

En los años 1960-61 se desempeñó como investigador asistente en el Departamento de Química del Massachusetts Institute of Technology y años después fue invitado por la República Federal de Alemania (1968) y el gobierno de Canadá (1990) para recorrer los principales centros de investigación de los mencionados países.

Entre los premios obtenidos figuran el "Dr. Reinaldo Vanossi" de la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires en 1980.

Activo defensor de la participación en la vida

universitaria, fue reiteradamente, representante de los profesores en el Consejo Superior y Asambleísta, Director del Departamento de Química, miembro de la Comisión de investigación y de Consejos Académicos de la Universidad Nacional de la Plata. Desde 1978 dirigió el Centro de Investigaciones en Medio Ambiente (CIMA) de la misma Universidad.

También participó en funciones de asesor y consejero en los organismos de ciencia y técnica como CONICET y SECYT.

Autor de numerosas presentaciones a congresos y publicaciones, sus contribuciones más importantes se pueden encontrar en revistas como Environmental Sci. Technol., J. of High Resolution Chromatography Communications, Latinamerican J. of Chemical Engineering and Applied Chemistry, Anales de la Asociación Química Argentina, etc.

Dictó cursos de grado y posgrado en temas de contaminación de aguas, ecotoxicidad en sistemas acuáticos, uso de bioensayos y contaminantes en general, en los que se formaron un importante número de discípulos.

Fue miembro de las siguientes instituciones: Asociación Química Argentina, American Chemical Society, Sigma Xi, Asociación Toxicológica Argentina y Ecological Academy (Alemania).

Toda su vida bregó por la protección del medio ambiente y para evitar los problemas de la contaminación, tratando de preservar el patrimonio natural para las futuras generaciones. Así recorrió numerosas ciudades de la Argentina, exponiendo sus ideas frente a jóvenes y adultos dejando un mensaje sobre la conciencia ecológica que una sociedad debe tener, que perdurará en el tiempo y en el trabajo de sus discípulos.

El doctor Catoggio, falleció en marzo de 1994, a la edad de 71 años.

A P de D'A

René Truhaut

El 5 de mayo de 1994, en París, falleció el Profesor René Truhaut.

Había nacido en Pouzauges, Francia, el 23 de mayo de 1909.

Graduado de químico farmacéutico en 1934 y medalla de oro (1936). Jefe de los farmacéuticos de Hospital desde 1937 a 1982 y del Departamento de Investigaciones Químicas en el Instituto del Cáncer de Villejuif entre 1941 y 1974.

Profesor en el Instituto de Medicina del Trabajo de París desde 1952 a 1975.

Entre 1948 y 1978 fue Profesor de Toxicología de la Facultad de Farmacia de París y Jefe del Département de Toxicología de la misma desde 1960. Profesor emérito desde 1978.

Fue reconocida su labor en organizaciones internacionales como la OMS, IUPAC, JECFA y CEE.

Sus campos de actividades en la Toxicología fueron diversos, pero en especial se dedicó a la carcinogénesis química y a la toxicología laboral, toxicología ambiental y

toxicología de los alimentos. En estas líneas estuvo entre los primeros en denunciar el rol del benceno en la carcinogénesis química, fue el impulsor del concepto de Ingesta Diaria Aceptable (IDA-ADI) y el creador de la palabra "Ecotoxicología".

Fue miembro de la Academia Francesa de Ciencia, Medicina y Farmacia, de la Academia Real de Medicina de Bélgica y doctor honoris causa de numerosas Universidades, comendador de la Legión de Honor, Cruz de guerra con palmas y estrella de plata, gran oficial de la Orden Nacional del Merito, gran medalla de la OMS, medalla al Mérito del Consejo de Europa y de la CEE, premio de la Asociación de Medicina del Trabajo e Higiene Industrial de USA.

Autor y coautor de más de 700 publicaciones científicas, comunicaciones y conferencias.

Visitó la Argentina en el año 1977 durante el transcurso del 42° Triduo de la Asociación Bioquímica Argentina, en el que disertó sobre Ecotoxicología.

El doctor Truhaut por sobre todos sus méritos académicos demostró una exquisita sensibilidad hacia los problemas humanos, revelándose así como un ejemplo de científico, de caballero y de hombre comprometido con su tiempo.

O.E.R.

Roberto Iarlori

El 7 de setiembre de 1994, aquel a quien todos sus amigos, conocidos y colegas llamábamos cariñosamente Roberto, se fue. Quienes lo conocimos al ingresar al Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la ciudad de Buenos Aires, nos lamentamos de no haberlo conocido antes. Era de esa clase de personas con la que uno hubiese querido inventar los juegos de infancia: él conservaba el ángel travieso que acompaña durante toda la vida a los elegidos.

Compartir sus guardias nos permitió acrecentar una amistad que ya se daba en el trabajo cotidiano. Nos tenía a todos y a nuestras mútuas familias, porque en los pocos espacios libres que permiten las consultas personales y telefónicas, nacían las confidencias. Así supimos del amor que experimentaba por su mujer y sus hijos y cuanto lo preocupaba su porvenir. Pero para ser fiel a su memoria debemos evocarlos con una sonrisa, gesto permanente en su cara amable, abierta. Roberto siempre tenía a mano una frase ingeniosa, un chiste, una palabra de aliento. En un mundo donde los valores humanos están en descrédito, él los mantenía altos, tanto en el ámbito de su profesión como en los mínimos actos del quehacer diario. Como pediatra, fue un médico excelente y supo despertar en sus pacientes, además del respeto y la admiración, un inmenso cariño. En la toxicología pediátrica se desempeñó con gran criterio y ante los casos clínicos más complejos, demostró un conocimiento profundo de la especialidad.

De origen humilde, trabajó durante muchos años y mientras cursaba la carrera de Medicina se desempeñó como inspector en ENTEL. Más tarde, ya médico, alternó su carrera hospitalaria con el trabajo en la empresa telefónica y su consultorio privado. Los compañeros de Roberto nos deleitamos con sus anécdotas laborales, en especial con aquellas que giraban alrededor de la "viveza criolla", que él se especializaba en detectar y que hacía retornar a sus obligaciones a aquellos enfermos imaginarios que solían fabular síntomas e historias.

Las guardias rotativas de los domingos (uno cada seis, según lo establecía la vieja carrera hospitalaria), que nos impedía disfrutar de la mesa familiar, se convertían, gracias a sus habilidades gastronómicas, en un hogar sustituto. Porque otra cualidad suya era la de brindar calidez y crear un clima amigable aún en los días de trabajo más arduo aunque la pérdida del día de descanso representara una semana laboral de trece días.

Su inteligente tarea profesional y su espíritu de investigación, lo hicieron merecedor de las siguientes distinciones: Premio Asociación Médica del Hospital de Niños "Metahemoglobinemias tóxicas", diciembre 1972; Premio Juan Carlos Navarro al Mejor Trabajo sobre Pediatría y Puericultura "Medio Ambiente y Plomo en la Infancia. Estudio Clínico, Bioquímico, Epidemiológico y Experimental" (en colaboración) setiembre 1978; Premio Accesit de la Sociedad Argentina de Pediatría "El Mercurio como causa de Enfermedad en Pediatría. Detección de una Forma Inédita de Exposición" (en colaboración) octubre 1983.

Fue vicepresidente de la Comisión Directiva de la ATA durante el período 1991/93. Su actuación en esas funciones siempre se enmarcó en un afectuoso respeto hacia sus compañeros de gestión, contribuyendo así a crear un ambiente fluido de trabajo y compañerismo que permitió alcanzar metas importantes.

Todo su proceder estuvo enmarcado en un sereno espíritu de observación, de claro y de desinteresado consejo, avalados por la sana sabiduría y la humildad extrema que caracterizaron su carácter. En las reuniones fue proverbial la cordura y la sencillez con que expuso sus ideas, por cuya razón fue siempre escuchado con atención y respeto.

Entre todos los problemas y actividades de la vida diaria siempre tuvo en cuenta a la Asociación y nos consta personalmente que ya a pocos días de su tránsito y con fuertes dolores pensaba en nuevos caminos y roles para ella.

En febrero del año pasado, una coluria que el mismo detectó durante sus vacaciones, fue el comienzo del fin. Al volver de Mar del Plata se sometió a diversos estudios que por desgracia confirmaron lo que él sospechaba: la existencia de un tumor pancreático. En marzo, Roberto se operó. De ahí en más soportó con entereza y gran dignidad el deterioro físico y los dolores. Fueron seis meses de agonía para todos aquellos que lo amamos; y si utilizo el verbo en tiempo presente es porque me consta que esa clase de amor no se termina. Sus amigos y compañeros, por no contagiarnos la pesadumbre, llamamos el dolor que nos causa abrir la puerta del servicio cada mañana y comprobar que es verdad, que ya no está alegrándonos con su carácter bonachón y su palabra atinada.

"El doctor Roberto Iarlori ya no atiende", nos parece estar escuchando decir con inmensa tristeza a sus pacientes y familiares. El era un hombre de fe; fe que lo sostuvo hasta el instante de su muerte. Cerro los ojos con serenidad, rodeado por sus seres queridos y abrigado por la ternura de Pelusa, su mujer, y la de sus cuatro hijos, uno de los cuales ha recogido el legado paterno y es, a su vez, el doctor Iarlori.

Quizás esa eternidad terrena que son los afectos verdaderos, nos sirve de consuelo. Para los que como Roberto son sostenidos por una creencia religiosa, no cabe duda que él se ha hecho merecedor del Paraíso.

M.R.P - O.E.R.

INDICES - INDEXES

Volumen 2 (1994)

Indice de autores - Authors index

Chuit, R. 36	Picollo de Villar, M. I. 56
Figueiredo Toledo, M.C. 4	Rojas de Arias, A. 43
Gorla, D. 48	Silveira, A. C. 38
Loez, C. R. 6	Topalian, A. C. 6
Moncayo, A. 34	W. H. O. 59
Nelson, M. 44	Woioniecki, O. B. 42
Oliveira Filho, A. 52	Zerba, E. N. 3,50
O. M. S. 59	

Indice Temático - Subject Index

Acetaldehído 59	Acetaldehyde 59
Aflatoxina B1, toxicidad, <i>Oryzias latipes</i> 4	Aflatoxin B1, toxicity, <i>Oryzias latipes</i> 4
Algas, ver "Zinc..."	Algae, see "Zinc..."
Bioenzayos con algas, ver "Zinc..."	Bioassay with algae, see "Zinc..."
IX Congreso y XIV Jornadas de Toxicología	<i>Chlorella vulgaris</i> , see "Zinc..."
Resumen de las Comunicaciones presentadas 10	IX Congress and XIV Meeting of Toxicology
Criterio de Salud Ambiental N° 167, ver	Abstracts 10
"Acetaldehído"	Environmental Health Criteria N° 167, see
<i>Chlorella vulgaris</i> , ver "Zinc..."	"Acetaldehyde"
Efecto Insecticida sobre Triatominos,	Insecticide effect on Triatominos,
ver "Taller..."	see "Workshop..."
Farmacovigilancia, ver "Sistema Nacional..."	<i>Gomphonema parvulum</i> , see "Zinc..."
<i>Gomphonema parvulum</i> , ver "Zinc..."	Medaka, see "Aflatoxin B1..."
Medaka, ver "Aflatoxina B1..."	National System of Post
<i>Nitzchia palea</i> , ver "Zinc..."	Marketing Surveillance 62
<i>Oryzias latipes</i> , ver "Aflatoxina B1..."	<i>Nitzchia palea</i> , see "Zinc..."
Río Reconquista, ver "Zinc..."	<i>Oryzias latipes</i> , see "Aflatoxin B1..."
Sistema Nacional de Farmacovigilancia 62	Reconquista river, see "Zinc..."
<i>Synedra ulna</i> , ver "Zinc..."	Surveillance Post Marketing
Taller sobre Evaluación de Efecto	see "National System ..."
Insecticida sobre Triatomino..... 29	<i>Synedra ulna</i> , see "Zinc..."
Triatomino ver "Taller..."	Triatominos, see "Workshop..."
Zinc, Impacto en algas,	Workshop on the Insecticide Effect
río Reconquista 4	Evaluation on Triatominos 29
	Zinc, Impact on algae, Reconquista river..... 4

AGRADECIMIENTOS / ACKNOWLEDGEMENTS

El Comité Editorial agradece a los siguientes profesionales por su actuación como revisores de los trabajos publicados:

Juan Accorinti	Enrique Rodriguez
Nelson Albiano	Irma Rosas Perez
Esther de Camargo Fonseca Moraes	Roberto Tapia Zuñiga
Juan Carlos García Fernández	Norma Vallejo
Hector Godoy	Eduardo N. Zerba

ALGUNOS CONSEJOS PARA LOS AUTORES

Lograr una publicación de alta calidad requiere que todos pongamos un especial cuidado en las normas de estilo general y propias de la publicación que aseguren la homogeneidad y la apropiación de los textos. A continuación se recuerdan algunas de las normas básicas de producción de textos que aseguren la lectura, la comprensibilidad y la eficacia comunicativa.

• Aspecto notacional:

Respetar el uso informativo de los signos ortográficos y otras convenciones:

- Usar correctamente las normas de acentuación (tildes ortográficas).
- Usar correctamente los signos de puntuación (comas, punto y coma, punto seguido y aparte, dos puntos, guiones, comillas, comillas simples, guiones, etcétera).
- Usar correctamente las mayúsculas implica utilizarlas como prescriben las normas generales, es decir que solo se usarán:
 - * al comienzo de cada texto, oración y párrafo.
 - * para todos los nombres propios (personas, lugares, títulos de obras literarias, artísticas o científicas).
 - * para las siglas y acrónimos (OMS, EDTA, RL, etc.)
 - * para convenciones especiales (para escribir las denominaciones de bacterias y otros microorganismos en los que se aludan a género y especie (*Escherichia coli*, por ejemplo).
- No utilizar abreviaturas ennesariamente.
- No utilizar corchetes y restringir al mínimo indispensable el uso de paréntesis.
- No utilizar puntos suspensivos y evitar el uso de signos de interrogación y de exclamación.
- Utilizar las comillas sólo para los casos que marca la norma. En el texto: títulos de obras, palabras extranjeras y reproducción textual de lo que otro dijo/escibió (citas literales). En las bibliografías: para los títulos de trabajos.

• En la dimensión morfosintáctica:

- Preferir las palabras cortas a las largas, las palabras fáciles y de uso cotidiano a las palabras difíciles.
- Usar, en la medida de lo posible, oraciones cortas, sin demasiada subordinación.
- Escribir párrafos cortos (cinco a seis líneas de longitud es una buena medida).
- Usar, con preferencia, oraciones ordenadas lógicamente (Sujeto + Verbo + Predicado + Complementos).
- Utilizar correctamente los tiempos y los modos verbales.
- Utilizar correctamente el gerundio. No usarlo con valor de inglés.

Se utilizan gerundios:

- * para marcar la simultaneidad de dos acciones
- * en el presente (Me canso subiendo escaleras)
- * o en el pasado (Discutiendo el tema de las privatizaciones, los legisladores se perdieron en digresiones).
- * para completar al sujeto, en ese caso la cláusula que contiene al gerundio va entre comas (El presidente de la cámara, comprobando que no había quórum, levantó la sesión).
- * para completar al complemento directo (Un

testigo vio a los ladrones intentando abrir las puertas del automóvil)

Es incorrecto utilizar el gerundio con valor de posterioridad ("chocaron dos automóviles muriendo todos sus ocupantes", o "En el sector agropecuario se evidencian un notable deterioro, registrándose diferentes comportamientos"). Tampoco se usará gerundio si este no cumple una función explicativa que complementa al sujeto (Programas de radio propiciando la prevención del mal de Chagas realizará el ministerio de Salud en los próximos meses).

- Preferir, siempre, los verbos activos a las formas pasivas con *se*. Un ejemplo de lo que no hay que hacer: "los ratones se inyectaron con", o "Se inyectaron los ratones con", porque generalmente no se refiere a que los ratones se inyectan a sí mismos. No utilizar galicismos del tipo: en base a, a nivel de, toma a tratar, a anglicismos del tipo está siendo analizado.

• En la dimensión semántica:

- Debe tenerse en cuenta que los textos no siempre están destinados a quienes comparten la misma base de conocimientos.
- En una abrumadora mayoría de los casos, si el texto no se comprende es responsabilidad del escritor y no del lector.
- Tener siempre presente que el objetivo es comunicarnos con los lectores sin perder la calidad científica.

- Sobre la estructura de los textos. Los textos no pueden comenzar de cualquier manera. Una forma eficaz para presentar el tema es tener en cuenta los interrogantes semánticos clave. La fórmula medieval más afianzada era (para quienes lo quieren leer en latín): "Narrations etiam elementa sunt sex: persona, causa, locus, tempus, materia, res". O, como lo pensaba Rudyard Kipling, y que en versión libre reproducimos aquí: "Seis amables servidores me enseñaron lo que sé, sus nombres son: qué, quién, cuándo, dónde, cómo y por qué".
- Luego de comenzar, el texto debe proseguir. Proseguir quiere decir hacer progresar el tema presentado, dando información adecuada en calidad, apropiada en cantidad, relevante para el lector, clara, precisa y atractiva.
- Hacer progresar el tema quiere decir también mantener la unidad temática, ir presentando aspectos o detalles relevantes sobre el tema e irlos distribuyendo estratégicamente en cada uno de los párrafos.
- Finalmente, es oportuno recalcar que las recomendaciones presentadas más arriba no brindan una solución a los innumerables problemas textuales que pueden presentarse. Sólo recogen las dudas más frecuentes o los problemas más típicos con los que quien escribe se encuentra en el proceso de producción de textos.

Colaboración de Amalia B. Dellamea y María C. Ratto del Centro de Divulgación Científica.

Acta Toxicológica Argentina

Instrucciones para los autores de contribuciones para la revista

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 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, teléfono y fax autor al cual debe dirigirse toda la correspondencia.
- página 2: título de trabajo en castellano y en inglés resúmenes de hasta 250 palabras en castellano y en inglés. tres-cuatro palabras claves en castellano, portugués e inglés.
- página 3 en adelante: Introducción, Material 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 diskette de 3 1/2" utilizando alguno de los siguientes procesadores de texto: Word for MS-DOS; WORD for WINDOWS; 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 diskette.

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 posible 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 asiento 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 que 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 200 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 Toxicológica Argentina*; 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 hojas aparte, identificadas mediante numeración arábiga 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 el 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 Lubrano (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 M. Bashamohideen (1989). Fenvalerate and cypermethrin induced changes in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. *Acta hydrochim. hydrobio.* 17 (1), 101-107."
- libro: "Dix, H.M. (1981), *Environmental pollution*. John Wiley & Sons, New York, 286 pp."

Las abreviaturas de la de nominación de las revistas 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 al *Acta Toxicológica Argentina* deberá ser dirigida al Comité Editorial, Alsina 1441, Of. 302 - (1088) Buenos Aires, Argentina - Telefax: +54-1-381-6919.

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

Acta Toxicológica Argentina
Instructions to authors

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

Acta Toxicológica Argentina (herein below, ATA) 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 - 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 Editorial Board. In all cases, authors are to receive an unsigned copy of the examiners' evaluation.

Scientific original typescripts submitted to the consideration of the Editorial Board should adhere to the following, basic format:

- Page 1: Title, and subtitle of paper.

Authors' full names; academic or professional affiliation, and complete name of the laboratory or institution, research involved has been conducted at.

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

The name and address of the author to whom correspondence is to be sent should be given.

- Page 2: Title of paper, in Spanish and in English.

A 250-word summary in both Spanish and English.

A list of three or four key words in Spanish, 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, Conclusions, Acknowledgments, References, captions of figures, and caption of tables.

Full-length papers should not exceed eight pages. Text is to 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 printouts 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 Windows, Word Perfect for MS-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. Short communications should adhere to a similar format. However short communications should contain no section headings. No Spanish summary is required 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, updatings, 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, updatings, and reports on research in progress previously requested to authors by the Editorial Board will be privileged.

Book reviews 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 year. The full name and academic or professional affiliation of the author of any book review should be stated clearly. No book review should exceed two pages.

Technical communications should refer exclusively to modifications in scientific methods, determinations of 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 stated.

Letters to the Editor should not exceed 200 words: Letters are a scientific correspondence referred to previously published manuscripts. Author or authors of a letter to the Editor should be clearly identified.

When submitting a full-length paper, authors should take the following recommendations 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 paging number. Pages containing tables 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 illustrations to be reproduced without special treatments whatsoever. It is advisable that illustrations be the same size as an ATA 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 pan of illustration. Captions to illustration should be typed on a separate 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 Dietz 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 M. Bashamohideen (1989) Fenvalerate and cypermethrin induced changes in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. *Acta hidrochim. 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 offprints at no charge. Should author or authors request extra offprints, a charge will be levied.

Author, or authors should state the number of extra offprints 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, Of. 302 Telefax ++54 - (01) 381-6919 - 1088 Buenos Aires - Argentina.

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

Acta Toxicológica Argentina

Instruções para os autores de contribuições para a revista.

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.), (ISSN. 153279286) é o órgão especial de difusão científica da Associação de trabalhos originais, livros, comunicações, atualizações 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 publicará contribuições em espanhol, português e inglês. Todas serão avaliadas por dois revisores; a seleção deles será atribuição exclusiva do Comitê Editorial. Este processo determinará que o mencionado Comitê 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 ATA 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 e em inglês; resumos de até 250 palavras, em espanhol e em inglês, três, quatro palavras-chaves em espanhol, português e em inglês.
- página 3 em seguida:
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 WINDOWS, WORD PERFECT for MS-DOS. Caso os revisores recomendem revisão do trabalho, a nova versão também deverá ser acompanhada de uma cópia em disquete. As comunicações breves deverão respeitar um formato semelhante ao indicado para as contribuições científicas excetuando o resumo em espanhol. 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 (três) páginas.

As revisões, atualizações 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 Comitê 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 correspondência 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 deve-se 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 referência 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. É aconselhável que este material tenha as dimensões de Acta Toxicológica Argentina; os autores devem ter em conta que, nos casos 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: "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:
"Malla Reddy, P. and M. Bashamohideen (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 Comitê Editorial, Alsina 1441, Of. 302 - (1088) Buenos Aires, Argentina. Telefax: ++54-(01)-381-6919.
- Solicita-se troca com outras publicações tematicamente afins com a Acta Toxicológica Argentina.

Nuestra concepción:

◆ Angel Vega & Asoc.

Control de Calidad.

Bagó

ETICA AL SERVICIO DE LA SALUD.