

ISSN 0327-9286

Acta
Toxicológica
Argentina

Publicación oficial de la Asociación Toxicológica Argentina



Volumen 6
Nº 2
Diciembre 1998



ASOCIACION
TOXICOLOGICA
ARGENTINA

Personería Jurídica N° 331/90

*Acta
Toxicológica
Argentina*

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión Directiva

Presidente

Alberto A. Gurni

Vicepresidente

Marta Ana Carballo

Secretario

Teodoro Stadler

Tesorera

Graciela Beatriz Bassols

Vocales Titulares

Patricia Quiroga

Susana García

Lucrecia Ferrari

Vocales Suplentes

Cristina Rubio

Héctor Mosto

Noemí Verrengia Guerrero

Tribunal de Honor

Norma Vallejo

Ana Fulginiti

Adriana Ferrero

Comité Científico

Nelson F. Albiano

Héctor M. Godoy

Otmaro E. Roses

Alfredo Salibián

Eduardo Zerba

Organo de Fiscalización

Miembros Titulares

Carlos Damin

Adriana Ridolfi

Miembro Suplente

María Eugenia García

Acta Toxicológica Argentina

Director Editor

Otmaro Enrique Roses

Comité de Redacción

Clara M. López

Raúl Alzogaray

Edda C. Villaamil

Gerardo D. Castro

Comité Editorial 1998

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)

Alfredo Salibian

Marta Salseduc

Edward Smith (Naciones Unidas)

Roberto Tapia Zuñiga (Chile)

Enrique Tourón

Norma Vallejo

Gastón Vettorazzi (España)

Edgardo J. Wood

Eduardo N. Zerba

INDICE
(CONTENTS)

Editorial	27
Análisis del riesgo potencial para la salud y el medio ambiente derivados de la disposición clandestina de agroquímicos en el Cuy Provincia de Río Negro, Argentina. <i>Environmental and health effects arising from two clandestine agrochemical wastes buried in El Cuy, Río Negro (Argentina).</i> Pechen de D'Angelo A., Rubio N.C., KirsV., Castro G.D., Delgado de Layño A.M.A., Costantini M.H., Roses O.E., Parica C.A. y Castro J.A.	28
Correlation between bacteria (<i>Klebsiella sp.</i>) and fish (<i>Brachidanio rerio</i>) in wastewater toxicity test results. Rebelo M.F.	34
Perfil metabólico en afectados por cenizas volcánicas. <i>Metabolic profile of the areas affected by the ashes of Hudson Volcano.</i> MassariL.M., Pérez A.A., Strobl A.	36
XVIII Jornadas Interdisciplinarias de Toxicología. Comunicaciones Libres	39
Criterio de Salud Ambiental (OMS) Nº 168 Cresoles <i>Environmental Health Criteria (WHO) Nº 168 Cresols.</i>	55
Criterio de Salud Ambiental (OMS) Nº 179 Morfina <i>Environmental Health Criteria (WHO) Nº 179 Morpholine.</i>	57
Criterio de Salud Ambiental (OMS) Nº 185 Acido anhídrido clorídrico <i>Environmental Health Criteria (WHO) Nº 185 Chlorendic Acid and anhudride.</i>	62

EDITORIAL

FORMACIÓN EN COMUNICACIÓN CIENTÍFICA, UNA ASIGNATURA PENDIENTE

"La mayoría de los científicos actuales no han tenido la oportunidad de seguir un curso formal de redacción científica. Cuando fueron estudiantes graduados, aprendieron a imitar el estilo y el método de otros autores. Algunos, a pesar de todo, se convirtieron en buenos redactores. Muchos, sin embargo, solo aprendieron a repetir todo lo que había de incorrecto en la prosa y el estilo de los autores que los precedieron, perpetuando así sus errores". Dureza y realismo en el estilo de Robert Day, legendario editor científico y autor de *Cómo escribir y publicar trabajos científicos*, "best seller" para aspirantes a investigadores.

Sin embargo, por despiadada que parezca la descripción, no deja de verificarse cotidianamente en la Argentina. Valgan los siguientes datos como muestra de un problema que consume tiempo y energías de becarios de investigación y tesis.

El análisis estadístico de la cantidad y el tipo de errores que se detectan en una serie de diagnósticos individuales de problemas de escritura, administrados a graduados universitarios de carreras no humanísticas, inscriptos en cursos de redacción científica en español, actualiza este problema. Estudios desarrollados en 1999, en una universidad nacional argentina, con un cuerpo de 197 diagnósticos muestra que el 95% presenta al menos tres errores de puntuación, acentuación y ortografía. El 80% registra al menos cinco problemas en el uso de verbos, verboides y en los regímenes preposicional y de concordancia. Un porcentaje similar de errores se registra en la sintaxis: desorden oracional, exceso de subordinación y ambigüedad provocada por la estructuración sintáctica. Falta de adecuación al estilo del discurso científico, problemas de organización de la información, exceso de datos no relevantes y omisión de datos necesarios, inadecuado tratamiento de gráficos, tablas, figuras, citas y referencias bibliográficas constituyen además otras áreas problemáticas de fuerte incidencia.

Suele esgrimirse, a menudo, que el objetivo más relevante es capacitar a los futuros investigadores "para que investiguen", pero se olvida que la publicación es inherente a los actos de ciencia y parte indisociable de las competencias requeridas para mantenerse y aun progresar en la carrera de investigación científica y desarrollo tecnológico. Disponer de competencias, habilidades y destrezas ajustadas para producir textos científicos no constituye un "valor agregado", sino un requisito sine qua non para una profesión que utiliza como criterios preferenciales de evaluación no solo la calidad científica, sino también la cantidad de trabajos publicados en determinado período.

Los investigadores deben asumir su tarea como profesionales de la comunicación científica, y en ese sentido les cabe la misma responsabilidad social que a cualquier otro profesional de la comunicación: no es mero purismo exigir que dominen los instrumentos destinados a comunicar los resultados científicos, es una condición obvia.

No menos definitorias son las razones atinentes a la eficacia de los procesos. Un trabajo científico que no cumple con las normas de estilo de la revista a la que está destinado, tiene menores posibilidades de ser publicado; y, si a pesar de ello, la publicación decide invertir tiempo y esfuerzos auxiliares, se estarán malgastando recursos humanos y físicos que podrían destinarse a otras actividades. Lo mismo cabe decir para los grupos de investigación. Un tesista que invierte un tiempo mayor al razonable para escribir su tesis doctoral, o un investigador novel que sortea con mucha dificultad el desafío de producir un resumen para un congreso, o una comunicación corta para una revista científica, distraerá su tiempo y el de sus directores a fin de lograr un texto apropiado a la situación.

La formación de los investigadores en los diferentes aspectos y dimensiones de la comunicación científica, se constituye cada vez más en un desafío que la propia comunidad científica deberá abordar, de modo sistemático y continuo, a fin de incrementar la eficacia de los procesos y reasegurar un adecuado aprovechamiento de los exiguos aportes destinados a la investigación y al desarrollo.

A.B.D.

ANÁLISIS DEL RIESGO POTENCIAL PARA LA SALUD Y EL MEDIO AMBIENTE DERIVADO DE LA DISPOSICIÓN CLANDESTINA DE AGROQUÍMICOS EN EL CUY, PROVINCIA DE RÍO NEGRO, ARGENTINA.

Ana Pechen de D'Angelo¹, Nélica C. Rubio¹, Verónica Kirs¹, Gerardo D. Castro², Aurora M. A. Delgado de Layño², Martín H. Costantini², Otmario Enrique Roses³, Claudio A. Parica⁴ y José A. Castro²

¹ Departamento de Química, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue. Buenos Aires 1400, (8300) Neuquén, Neuquén.

² Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX) - CITEFA/ CONICET. Zufriategui 4380, (1603) Villa Martelli, Buenos Aires. Teléfono: 54 11 4709 0031 int. 1239; FAX: 54 11 4709 5911.

³ Cátedra de Toxicología y Química Legal, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 958, (1113) Capital Federal.

⁴ Instituto Antártico Argentino. Cerrito 1248, (1010) Capital Federal.

RESUMEN: Pechen de D'Angelo A., Rubio N.C., Kirs V., Castro G.D., Delgado de Layño A.M.A., Costantini M.H., Roses O.E., Parica C.A. y Castro J.A. **Análisis del riesgo potencial para la salud y el medio ambiente derivados de la disposición clandestina de agroquímicos en el Cuy Provincia de Río Negro, Argentina.** *Acta Toxicológica Argentina.* (1998) 6 (2): 28-33. En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos de las pericias realizadas en la causa judicial originada en una denuncia por delitos contra el medio ambiente. Las mismas concierne al enterramiento clandestino de residuos de agroquímicos en un paraje semidesértico de la provincia de Río Negro, Argentina. Un total de dieciocho muestras representativas de lo encontrado en las excavaciones se analizó por cromatografía gaseosa - espectrometría de masas (GC/MS). En todos los casos se constató la presencia de plaguicidas parcialmente degradados junto con sustancias propias de la formulación del producto técnico. En ninguno se observó la presencia de metales pesados. Por otra parte se realizaron mediciones de residuos de plaguicidas sobre tierra de los pozos y el área circundante, con el objeto de monitorear el proceso de limpieza y descontaminación del área (análisis de algunos plaguicidas organofosforados por GC con detección NPD). En base a datos geológicos e hidrográficos de la zona, se analizó el riesgo potencial para la salud y el medio ambiente.

PALABRAS CLAVE: AGROQUÍMICOS, GC/MS, RESIDUOS, PLAGUICIDAS, RIESGO AMBIENTAL

ABSTRACT: Pechen de D'Angelo A., Rubio N.C., Kirs V., Castro G.D., Delgado de Layño A.M.A., Costantini M.H., Roses O.E., Parica C.A. y Castro J.A. **Environmental and health effects arising from two clandestine agrochemical wastes buried in El Cuy, Rio Negro (Argentina). A risk assessment study.** *Acta Toxicológica Argentina.* (1998) 6 (2): 28-33. In this work results from analysis performed on samples arising from agrochemical wastes buried in a rural zone of Río Negro are presented. Eighteen samples from the excavations were analyzed by gas chromatography - mass spectrometry (GC/MS). In all cases, the presence of partially decomposed agrochemical could be observed. No heavy metals were detected in those samples. In addition, we performed determinations for pesticide residues content in the wells and the surrounding area (analysis by GC with NPD of some organophosphorus pesticides), with the purpose of checking the efficiency of clean-up and decontamination procedures in the affected area. Considering geological data from the zone, the potential risk for human health and the environment is analyzed.

KEY WORDS: AGROCHEMICALS, GC/MS, RESIDUES, PESTICIDES, ENVIRONMENTAL RISK

INTRODUCCION

En julio de 1996, originado en una denuncia periodística, se encontró en las inmediaciones de "El Cuy", Río Negro, un enterramiento clandestino de plaguicidas, dándose intervención a la Justicia Federal. Días después se descubrió la presencia de un segundo enterramiento en las inmediaciones del anterior. El primero había sido efectuado hace 15 años y el segundo hace 10 años. En ambos se constató la presencia de envases de plaguicidas, haciendo suponer que contenían productos químicos de alta toxicidad potencial.

Ambos enterramientos poseían características diferentes. El primero (Pozo 1) era de escasa profundidad (aproximadamente 1,40 m) y con una superficie rectangular de 8 m por 1,40 m. El segundo (Pozo 2) era más profundo (aproximadamente 15 m) sobre una superficie de escasos 1,5 m de diámetro.

Habiéndose identificado tentativamente la firma responsable del enterramiento, se le solicitó la identificación, bajo declaración jurada, de los productos allí depositados, lo cual fue cumplimentado a lo largo del proceso; se procedió simultáneamente a clasificar e inventariar los productos en función de sus características (sólido, líquido, tierra contaminada con producto, envases rotos, etc.) para posibilitar la ulterior toma de muestras y se los almacenó en recipientes (tambores plásticos de 200 litros) debidamente precintados. Una cantidad significativa de los envases originales estaba en mal estado de conservación por la acción del tiempo y otros carecían de rótulo.

Esta tarea compleja demandó aproximadamente tres meses y fue realizada por funcionarios provinciales y personal de la empresa. Todas las tareas se realizaron con la presunción de que los productos eran de alta toxicidad, empleándose condiciones de estricta seguridad.

Dado que la mayoría de los productos declarados eran plaguicidas organofosforados, se procedió a controlar a todo el personal interviniente mediante determinaciones periódicas

de actividad de colinesterasas eritrocitaria y plasmática.

Cumplida esta tarea con el asesoramiento de distintos peritos, miembros de la Asociación Toxicológica Argentina, se realizó un muestreo al azar de los tambores que almacenaban productos para confirmar si los mismos coincidían con el listado presentado como declaración jurada por la empresa y si todavía representaban un riesgo a pesar del tiempo transcurrido. Posteriormente se analizaron los suelos remanentes en ambos pozos luego de las operaciones de limpieza y remoción de los tóxicos y suelos contaminados. Los resultados de estos análisis y las conclusiones a las cuales se arribaron son descritas en el presente trabajo.

Principales rasgos geológicos-hidrogeológicos de la zona de El Cuy.

La zona se caracteriza por una columna estratigráfica que, de abajo hacia arriba comienza con un basamento granítico, "Granito Navarrete". Por encima se apoyan los sedimentos del Grupo Chubut, los sedimentos cuaternarios agrupados en las formaciones Alicurá, Choiquepal, Jacobacci y Martín. Finalmente, y sin denominación formal, se apoyan sedimentos de origen aluvial y eólico⁽¹⁻⁹⁾. Se han detectado dos niveles portadores de agua, el más profundo, ubicado a una distancia máxima de 130 metros de la superficie, con niveles estáticos que oscilan entre 90 y 70 metros. Estos corresponden a niveles de acuíferos lenticulares de escasa potencia emplazados en sedimentos limo-arcillosos que raramente superan los 2 metros de espesor, de porosidad intersticial y permeabilidad moderada, se hallan interestratificados con niveles de arcillas impermeables. A menor profundidad, en El Cuy, existe un área de surgencia a 30 metros bajo la superficie, que corresponde a un nivel tabular alojado en sedimentos areno limosos con porosidad intersticial y de permeabilidad moderada, limitado en techo y base por sedimentos limo arcillosos de menor permeabilidad, hecho que le confiere una relativa aislación de los niveles superficiales^(10,11).

- **Muestra M1-131a:** Se detectó el insecticida Diclorvos. No debe descartarse que la presencia de este insecticida se deba a la degradación hidrolítica de otro, el Triclorfon, muy factible por la antigüedad de la muestra. En mucha menor cantidad se detectó la sustancia O,O-dietil-p-nitrofenil fosfato, posiblemente como producto de degradación del insecticida Paration.
- **Muestra M1-136abc:** Se detectó la presencia del insecticida Disulfoton, como componente principal de la mezcla. Otros picos menores correspondieron a isómeros o a productos de hidrólisis, degradación o posiblemente a precursores en la síntesis del plaguicida (todos evidenciaron la presencia de azufre en su fórmula). Se pudieron identificar el ácido O,O-dietil fosforoditióico y 1,2-bis-(etilto)-etano.
- **Muestra M1-55a1:** Se detectó la presencia del insecticida Fention. Otros picos resultaron ser principalmente hidrocarburos (posiblemente presentes en el formulado) y dos isómeros del plaguicida.
- **Muestra M1-55a2:** Se detectó la presencia del herbicida S,S,S-tributil fosforotriato. Otros picos menores fueron identificados tentativamente como un isómero del anterior, el S,S,S-tributil fosfortetratioato y dibutil disulfuro.
- **Muestra M1-23acd:** Se detectó la presencia del insecticida Metil paration. De otros picos menores, uno resultó ser un isómero del anterior y dos, plaguicidas clorados de la familia del lindano, no pudiéndose especificar cual isómero debido a la poca cantidad presente y a la no disponibilidad de patrones.
- **Muestra M1-74abc:** No se observó ningún plaguicida orgánico. Se detectó la presencia de un pico complejo que corresponde principalmente a azufre molecular (S₈). Otros cuatro picos presentes correspondieron a plastificantes, tres del tipo ftalato y el otro a bis-(p-clorofenil)-sulfona, presentes posiblemente en el envase original.
- **Muestra M1-134a:** Se detectó la presencia del insecticida Coumafos. Otro pico importante fue identificado tentativamente como un isómero del anterior. Un pico de mucha menor importancia correspondió a un plastificante (ftalato).
- **Muestra M1-122acd:** Se detectó la presencia de Metil paration. Otros picos menores resultaron ser uno, isómero del anterior y otros dos, plaguicidas clorados de la familia del lindano. Esta muestra era esencialmente similar a la M1- 23acd.
- **Muestra M2-9a:** El pico principal correspondió al insecticida Carbofurano. Otro pico de importancia resultó ser el producto de degradación hidrolítica 2,2-dimetil-2,3-dihidro-7-benzofuranol. También se detectó una pequeña cantidad de ftalatos.
- **Muestra M2-10a:** No se pudo detectar la presencia de ninguna sustancia volátil, en el extracto orgánico. Esto hizo suponer que no se hallaba presente en la muestra original ningún plaguicida orgánico de los más comunes, que son solubles en solventes clorados y analizables por GC/MS. Contemplando la posibilidad que la muestra contuviese ya no el plaguicida original sino sus productos de degradación, se procedió a derivatizar una alícuota del extracto con BSTFA. El nuevo análisis determinó la presencia de p-nitrofenol, sustancia que podría provenir de insecticidas organofosforados como Paration o Metil paration. También se detectaron fosfato, un jabón (palmitato) y pequeñas cantidades de ftalatos.

- **Muestra M2-19a:** Se determinó la presencia de Metil paration. Otros picos menores resultaron ser un isómero de éste y un ftalato.
- **Muestra M2-29a:** Se detectó la presencia de una sola sustancia, cuyo espectro no se correspondió con ninguno de la biblioteca del GC/MS. La interpretación manual del mismo permitió identificar tentativamente al compuesto como el nematocida fosforado Fenamifos. Otros picos menores no se pudieron identificar.
- **Muestra M2-46a:** No se pudo detectar ninguna sustancia volátil en el extracto orgánico. Se procedió entonces a derivatizar una alícuota del mismo con BSTFA. El nuevo análisis (Fig. 2a) determinó la presencia de varios compuestos de alto peso molecular, con grupos funcionales derivatizados y que contenían hasta tres átomos de cloro en su fórmula (figuras 2b y 2c). Aún así, no se pudo identificar ninguno de ellos. Por otra parte se detectó un pico importante de fosfato. Se supuso que la muestra original contenía algún plaguicida fosforado (Diclorvos o Triclorfon) actualmente degradado en su totalidad.

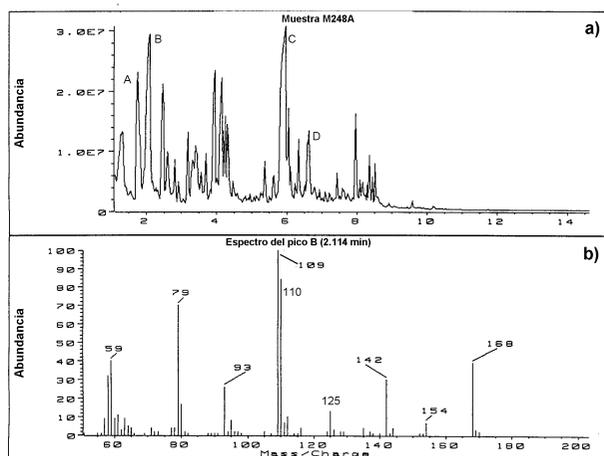


Figura 2. Análisis por GC/MS de la muestra M2-46A después de derivatizar con BSTFA.

- Cromatograma de corriente iónica total. Barrido de masas, desde 50 a 550 u.m.a. Ver Métodos por otros detalles. Picos: A, desconocido sin presencia de cloro; B, ácido fosfórico tris-(trimetilsilil) éster; C, D, E, F y G; no identificados, policlorados y con grupos funcionales sililados.
 - Espectro de masas del pico C en la Figura 2a. La ausencia de un fragmento a m/z 433/435/437 (supuesto M-15) no permite inferir que la mayor masa presente corresponda al ion molecular. Se observan varios fragmentos con perfil isotópico característico de cloro (m/z 448/50/52, 3 átomos; m/z 322/4/6, 2 átomos; m/z 250/2/4, 2 átomos) y la existencia de grupos funcionales trimetilsililados (m/z 73).
 - Espectro de masas del pico E en la Figura 2a. Asignando m/z 425/7 a (M-15)⁺, se propone un ion molecular a m/z 440/2, lo que está de acuerdo con una fragmentación principalmente impar. Se observa la pérdida de 28 u.m.a. (m/z 397/9) y un fragmento a m/z 322/4 que podría provenir de la pérdida de ¹³CH₂OTMS desde (M-15). No se observan otros iones conteniendo cloro. La presencia importante de m/z 147 supone la existencia de al menos dos grupos
- **Muestra M2-48a:** Se detectó la presencia mayoritaria del insecticida S-metil Demeton (Fig. 3a). Otros picos detectados correspondieron a S-Demeton (el análogo éster etílico), O-Demeton y a una gran cantidad de posibles productos de degradación. Entre estos se identificaron el O,O,S-trimetil éster del ácido fosforotioico y tentativamente el O,O-dimetil-S-etenil éster del ácido fosforotioico (Fig. 3b).

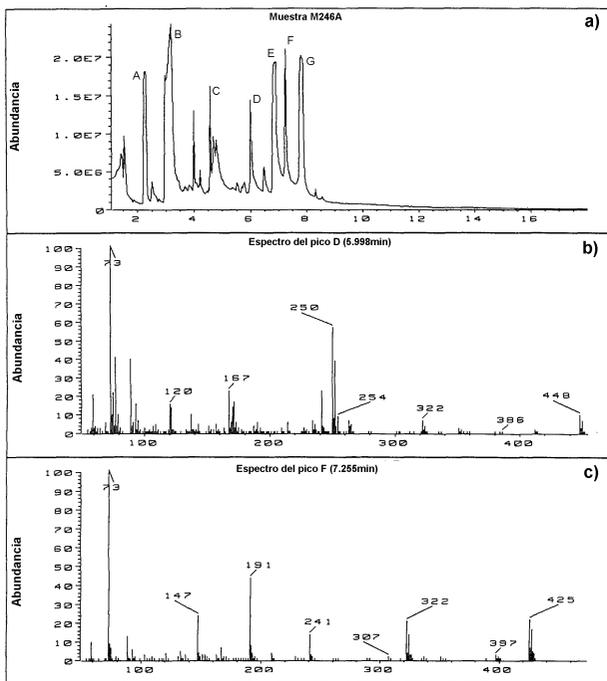


Figura 3. Análisis por GC/MS correspondiente a la muestra M2-48A.
 a. Cromatograma de corriente iónica total. Barrido de masas, desde 50 a 550 u.m.a.. Ver Métodos por detalles. Picos identificados: A, O,O,S-trimetil éster del ácido fosforotioico; B, O,O-dimetil-S-etil éster del ácido fosforotioico; C, Demeton-S-metil (O,O-dimetil-S-(2-etil)-tioetil éster del ácido fosforotioico); D, Demeton-S (O,O-dietil-S-(2-etil)-tioetil éster del ácido fosforotioico).
 b. Espectro de masas del pico B en la figura 3a. El ion molecular se asignó a m/z 168. El pico base a m/z 109 correspondió al grupo fosfato ($^+PO(OMe)_2$). Otros fragmentos relevantes son: m/z 154 ($M^{+} - CH_2$), m/z 142 ($M^{+} - C_2H_2$), m/z 125 ($^+PS(OMe)_2$), m/z 110 ($POS(OMe)^+$), m/z 93 ($^+P(OMe)_2$), m/z 79 (^+POS) y m/z 59 (CH_2CHS^+).

- **Muestra M2-23c:** Se detectó la presencia del fungicida Ziram.
- **Muestra M2-82a:** Se detectó la presencia mayoritaria de S,S,S-tributil fosforotioato. Otros picos menores resultaron ser dibutil disulfuro y un plastificante del tipo ftalato.
- **Muestra M2-50af:** No se pudo detectar la presencia de ninguna sustancia volátil en el extracto orgánico. El análisis de una alícuota derivatizada, permitió identificar al Disulfoton y salicilamida. Este último compuesto podría provenir de la degradación de los herbicidas Benzadox (ácido benzamido-oxiacético) o salicilanilida, ambos en desuso en la actualidad. Otros tres picos importantes no se pudieron identificar. Junto con estas sustancias se detectaron otras, probablemente presentes como emulsificantes (fosfato y jabones). La presencia de Disulfoton solamente en la muestra sililada, se debería a que durante el primer análisis este compuesto se degradó en el inyector por reacción con algún otro componente de la muestra, que al sililarse dejó de ser activo.

- **Muestra M2-80b:** Se detectó la presencia mayoritaria del insecticida Metiocarb. Se identificó otro pico como el producto de hidrólisis, el 3,5-dimetil-6-tiometil fenol. Análisis de metales. Aunque todas las muestras ya habían revelado la presencia de por lo menos algún compuesto potencialmente tóxico, se procedió a la investigación sobre existencia de metales pesados (cationes talioso, mercurioso y mercúrico) en aquellas

muestras que los peritos sospecharon que los contenían (algunos de los plaguicidas comercializados por la firma eran mercuriales o con talio). Se realizaron ensayos cualitativos de identificación por formación de precipitados o colores característicos⁽¹²⁾, comparando siempre contra testigos positivos.

En todas las pruebas, los resultados fueron negativos. No se consideró necesario efectuar determinaciones con un mejor límite de sensibilidad, puesto que de hallarse metales pesados, debían estar como macrocomponentes de la formulación.

Muestreo proveniente del suelo de los pozos y superficiales. Con el objeto de constatar si en todo ese tiempo de almacenamiento había ocurrido migración del contenido de los recipientes enterrados al suelo circundante, se analizaron muestras del mismo al azar. En la Tabla II se resumen los resultados obtenidos. Los mismos señalan la presencia de un importante contenido de plaguicidas de alta toxicidad como Etil paration, Metil paration y Disulfoton, especialmente en las muestras de tierra del pozo 2. En esta Tabla también se muestran los resultados obtenidos para las muestras extraídas de las paredes y fondo de los pozos excavados, así como las de tierras superficiales aledañas. Los resultados muestran una contaminación importante en la tierra que rodeaba los envases enterrados, aunque no así en las muestras de suelo de los pozos y superficiales, luego de la remoción de los plaguicidas y de la tierra de la excavación.

DISCUSION

Muestreo del contenido de los tambores. De acuerdo a los resultados obtenidos (ver resumen en Tabla I), se concluyó que todas las muestras remitidas por los peritos contenían por lo menos alguna sustancia con propiedades tóxicas. En general en todas se observó un avanzado estado de degradación, lo cual es comprensible debido a la antigüedad atribuida a los enterramientos.

MUESTRA	COMPUESTO PRINCIPAL	PRODUCTOS SECUNDARIOS
M1-131a	Diclorvos	O,O-dietil p-nitrofenil fosfato
M1-136abc	Disulfoton	productos de hidrólisis
M1-55a1	Fention	hidrocarburos, isómeros del fosforado
M1-55a2	S,S,S-tributilfosforotioato	isómero del fosforado, dibutil disulfuro
M1-23acd	Metil paration	isómero del fosforado, clorados
M1-74abc	azufre molecular	ftalatos, bis-(p-clorofenil) sulfona
M1-134a	Coumafos	isómero del fosforado
M1-122acd	Metil paration	isómero del fosforado, clorados
M2-9a	Carbofurano	2,2-dimetil-2,3-dihidro-7-benzofuranol
M2-10a	p-nitrofenol	fosfato, jabón, plastificantes
M2-19a	Metil paration	isómero del fosforado, plastificantes
M2-29a	Fenamifos	no identificados
M2-46a	no identificados	fosfato
M2-48a	S-metil Demeton	Demeton-S, productos de degradación
M2-23c	Ziram	ninguno
M2-82a	S,S,S-tributil fosforotioato	dibutil disulfuro, ftalato
M2-50af	Salicilamida, no identificados	fosfato, jabones
M2-80d	Metiocarb	3,5-dimetil-6-tiometil fenol

Tabla I. Compuestos identificados en las muestras remitidas por los peritos.

Muestreo del suelo de los pozos. Los niveles detectados en este estudio, son en la mayoría de los casos, menores que los límites de detección del método (muestras M1t2a, M1t3a, M1t4a, M2t2a y M2t5a). Varias muestras exhibieron cantidades importantes de los plaguicidas que se cuantificaron (muestras M1t1a, M2t3a y M2t4a).

CÓDIGO	POZO/ TAMBOR	UBICACIÓN	PROFUNDIDAD /DISTANCIA DE (METROS)	CONTENIDO DE PLAGUICIDAS (PPM)
M1t5a#	1/107			Disulfoton 11,53
M1t6a#	1/191			Disulfoton 1,31 Etil paration 0,01
M2t6a#	2/75			Disulfoton 4870,06 Metil paration 411,77 Etil paration 10288,10
M2t7a#	2/53			Disulfoton 925,00 Etil paration 911,84
M1t1a*	1	Base y centro del pozo	3,50	Etil paration 0,0177
M1t2a*	1	Pared este del pozo	2,50	n.d.
M1t3a*	1	Tierra superficial	30, al sur	n.d.
M1t4a*	1	Tierra superficial	20, al norte	n.d.
M2t1a*	2	Base y centro del pozo	15	Metil paration 0,0140 Etil paration 0,2620
M2t2a*	2	Pared este del pozo	13,50	n.d.
M2t3a*	2	Pared sur del pozo	8,50	Disulfoton 0,0018 Metil paration 0,0086 Etil paration 0,0061
M2t4a*	2	Tierra superficial	30, al NO	Disulfoton 0,0001 Etil paration 0,0075
M2t5a*	2	Tierra superficial	55, al sur	n.d.

Tabla II. Contenido de plaguicidas fosforados en muestras de tierra.

#. Datos provenientes de la tierra excavada de los pozos 1 y 2.

*. Datos provenientes de las paredes y fondo de los pozos 1 y 2 y superficiales.

En el pozo 2, donde el volcado por rotura de envases fue mayor, también el nivel de residuos remanentes fue superior (muestras M2t6a y M2t7a).

No obstante en este caso podemos considerar que la remoción de la totalidad de los tóxicos acumulados junto con el suelo que los rodeaba, la exposición a la luz solar y la aireación del fondo del pozo contribuirán a una degradación rápida de estos residuos por los mecanismos de hidrólisis química, microbiológica y de fotooxidación⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Respecto a los controles efectuados sobre suelos aledaños a ambos enterramientos, podemos concluir que en el pozo 1 no se detectó residuo alguno de plaguicidas fosforados, mientras que los niveles identificados en el pozo 2 son pequeños (Tabla II) siendo de aplicación para ellos las mismas consideraciones señaladas previamente para las paredes laterales y el fondo de los enterramientos. De acuerdo con observaciones efectuadas, aclarando que en un contexto ajeno a la problemática planteada por los desechos químicos hallados en la zona de El Cuy, y en base a la bibliografía consultada^(10,11) es posible estimar que el recurso hídrico de la zona en cuestión se encuentra resguardado de la acción de contaminantes que se pudieran encontrar en la superficie. Así mismo, dadas las condiciones climáticas de extrema sequedad y características de circulación de la muy escasa agua superficial, es muy poco probable que cualquier agente químico que pudiera encontrarse en el terreno alcance una distribución significativa.

Se recomienda a modo de acción preventiva efectuar un control del agua extraída de perforaciones domiciliarias durante un lapso mínimo de 10 años, como así también la remoción de aquellos terrenos que pudieron haber tenido contacto directo con aquellas sustancias de carácter contaminante para su posterior procesamiento.

Por otra parte, se estima prudente el análisis del suelo en base a un diseño radial de calicatas (perforaciones superficia-

les), a los fines de establecer con precisión los límites de la contaminación.

Importancia de la ingesta de suelos como fuente de exposición para el ganado y otros animales. La importancia de la ingestión de suelos como una fuente de exposición a contaminantes por parte del ganado, es altamente dependiente de las condiciones climáticas y de las formas de manejo local de los animales^(19,20).

Las ovejas alimentadas por pasturas naturales como única fuente de alimento, pueden incorporar un 4,5 % del total de la materia seca ingerida como suelo. Las cabras y cerdos por sus costumbres de extraer raíces, pueden alcanzar hasta un 8% de la materia seca que ingieren⁽²⁰⁾. La absorción de suelos en la alimentación se reduce más de un 50% cuando la dieta de los animales se suplementa con forrajes. También podríamos decir que en teoría los animales podrían estar expuestos por inhalación o captación dérmica, sin embargo, en la literatura científica no hay antecedentes de que estas rutas sean importantes⁽¹⁹⁾.

Transmisión a fuentes de alimentos de consumo para humanos. Dadas las características de la zona donde se efectuaron los enterramientos, no se observaron cultivos en las inmediaciones de ambos pozos; existiendo sólo vegetación natural que se utiliza para la alimentación de ganado caprino y ovino. Por lo tanto la transmisión a alimentos de consumo humano podría ser mediante la ingesta de carnes de estas especies. Sin embargo no se conoce acumulación de plaguicidas fosforados y/o carbamatos, como los encontrados mayoritariamente en los análisis, en ningún tipo de animal⁽¹⁶⁾; dado que sus sistemas metabolizantes de drogas degradan rápidamente los residuos que pudieran haber ingerido.

Por lo tanto debe descartarse esta vía como una posible fuente de transmisión de los tóxicos a alimentos de consumo humano.

Por lo expuesto, la concentración endógena de tóxicos que podría alcanzar el ganado por la ingesta de los residuos hoy detectados en los suelos aledaños al pozo 2 de El Cuy no tendría significado toxicológico.

Efectos de los plaguicidas fosforados y carbamatos en la actividad de microorganismos del suelo.

Existen numerosos factores ambientales tales como la composición de los suelos, el grado de aireación, la capacidad buffer, la temperatura, la radiación solar, la presión hidrostática, la presión osmótica etc., que condicionan la toxicidad de los distintos xenobióticos sobre los microorganismos del suelo^(16,17). En general podemos decir que, a idénticas concentraciones, la toxicidad relativa de un compuesto en un sistema acuático es mayor que en suelos, debido a la capacidad buffer del mismo.

Los efectos sobre los microorganismos del suelo pueden ser reversibles o persistentes⁽¹⁷⁾.

Dado el tiempo transcurrido desde el enterramiento y pese a que se trata de plaguicidas biodegradables en su mayoría (a excepción de los plaguicidas clorados presentes en dos de las muestras), este caso podría tipificarse como de un efecto persistente.

Sin embargo, podemos pensar que la remoción de los tóxicos, así como la aireación de capas más profundas del suelo y la conocida capacidad de adaptación de los sistemas microbianos, contribuirían a lograr la recuperación del sistema si este hubiera sido dañado.

Se debe tener en cuenta que la recuperación biológica de sitios contaminados es hoy uno de los tratamientos más efectivos y económicos para la recuperación de las áreas afectadas. Este mecanismo es aplicable a una amplia gama de productos,

entre ellas los plaguicidas y se puede realizar "in situ"; por esta razón creemos que los bajos niveles de residuos remanentes en los pozos 1 y 2 no requerirían tratamiento adicional para su disposición.

Es sabido que la mayor vía de eliminación de plaguicidas organofosforados en suelos y sedimentos es la degradación biológica. Una prueba de ello sería la detección de paranitrofenol en algunas de las muestras, que sugiere que existió actividad microbiana sobre el producto almacenado.

CONCLUSIONES

Todos los plaguicidas identificados en las muestras remitidas por los peritos tienen una considerable toxicidad potencial. Algunos tienen en la actualidad un uso restringido⁽²¹⁾ (Carbofuran, HCH, Disulfoton), otros se prohibieron definitivamente (Lindano, Paration y Metil paration).

De hecho, sólo algunos de ellos se comercializan actualmente en el país⁽²¹⁾ (Disulfoton, S-metil Demeton, Triclorfon, azufre, Fenamifos, Ziram, Fention). En la época que se realizaron los enterramientos no existía una legislación que afectara estas actividades.

La provincia de Río Negro dispone actualmente de una legislación propia competente en el uso de plaguicidas (Ley 2.175, de julio de 1987, reglamentada en mayo de 1994). En los artículos 18 y 19 se refiere específicamente a la disposición final de desechos y efluentes.

Si bien la firma responsable de los enterramientos no pudo ser imputada legalmente por estas acciones (por no existir en ese entonces una legislación competente), se comprometió ante la justicia a ocuparse a sus costas de la remoción y disposición correcta de todo lo encontrado en los pozos y de la tierra contaminada.

Los tambores conteniendo estos desperdicios se embarcaron en el puerto de San Antonio Oeste con destino a plantas de tratamiento de residuos peligrosos en Europa, hacia fines de 1997.

Las consecuencias para la salud y el medio ambiente no fueron relevantes ni lo serían en el futuro debido a las características tan particulares de este lugar de Argentina, tanto climáticas, geológicas, como demográficas. Probablemente, por estas mismas razones este sitio tan árido y aislado se eligió para deshacerse de los desperdicios tóxicos.

El caso relatado en este trabajo es un ejemplo de situaciones que seguramente se repiten en otros lugares en Argentina (ej. Paraje La Argentina, Santiago del Estero, plaguicidas clorados) y que muestra la importancia de disponer y de hacer cumplir, de una legislación adecuada en materia de residuos peligrosos.

BIBLIOGRAFIA

1. Academia Nacional de Ciencias (1980). Geología Regional Argentina. Córdoba.
2. Ardolino, A.A. (1987). Descripción geológica de la hoja 42f, Sierra de Apas, provincia del Chubut. Dir. Nac. Geol. y Min. Biol. 205, 91.
3. Caminos, R.L. y Llambías, E.J. (1984). Relatorio del IX Congreso Geológico Argentino. Bariloche, Río Negro, pp 620.
4. Caminos, R.L. (1983). Descripción geológica de las hojas 39g, Cerro Tapilque y 39h Chipauquil, provincia de Río Negro. Servicio Geológico Nacional. Informe inédito.
5. Caminos, R.L. y Parica, C.A. (1985). The significance of new Rb-Sr ages of igneous rocks, from Northern Patagonia Massif. Comunicaciones 35, pp 41-44, Santiago, Chile.
6. Caminos, R.L., Llambías, E.J., Rapela, C.W. y Parica C.A. (1987). Late paleozoic-early triassic magmatic activity of Argentina and the significance of new Rb-Sr ages from Northern Patagonia. Journal of South American Earth Sciences 1 (2), 137-145. British Geological Survey.
7. Casamiquela, R.M. (1989). Historia geológica del valle de Nahuel Niyeu, área extrandina del suroeste de la provincia de Río Negro (RA), con especial énfasis en el pleistoceno. A.G.A. Rev. XXIV (3), 287-329.
8. Franchi, M.R. y Sepúlveda, E.G. (1979). Descripción geológica de la hoja 41h Cona Niyeu, provincia de Río Negro. Servicio Geológico Nacional. Informe inédito.
9. Llambías, E.J., Rapela, C.W. y Parica, C.A. (1985). Rb-Sr geochronology of La Esperanza eruptive complexes, North Patagonian Massif (68° 28' W, 40° 28' S). Comunicaciones 35, pp 149-154, Santiago, Chile.
10. Davies, S.N. y de Wiest, R.D. (1971). Hidrogeología. Ediciones Ariel, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España, pp 564.
11. Parica, C.A. y Remesal, M.B. Características del agua en el ámbito de la Meseta de Somuncurá. (en preparación).
12. Vogel A. I. (1983). Química Analítica Cualitativa, Kapelus, Buenos Aires, pp 246, 259 y 627.
13. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Pesticide Handbook, Vol. 2 (1990), pp 239-257.
14. Watterson, A. (1988). Pesticide users' Health and safety handbook. van Nostrand Reinhold, New York, pp 20-45.
15. Worthing C.R. (1983), The pesticide manual. The British Crop Protection Council, Croydon, pp 220, 419 y 420.
16. Smith G.J.(1987) Pesticide use and toxicology in relation to wildlife: organophosphorus and carbamate compounds.U.S. Fish and Wildlife Series.
17. Talaat Balba M., Bewley R.J.F. (1991) Organic contaminants and microorganisms in Organic Contaminants in the Environment, K.C. Jones (Ed). Environmental Management Series; Elsevier Applied Science.
18. Winterlin W., Seiber J.N., Craigmill A., Baier T., Woodrow J., Walker G. (1989) Degradation of pesticide waste taken from a highly contaminated soil evaporation pit in California. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 18, 734-747.
19. Fries G.F. (1991) Organic contaminants in terrestrial food chains in Organic Contaminants in the Environment K.C. Jones (Ed). Environmental Management Series; Elsevier Applied Science, pp 145.
20. Healy W.B., Cutress T.W., Michie C. (1970). Wear of sheep teeth 1. The role of ingested soil. N.Z. J. Agric. Res. 13, 940-944.
21. Registro Nacional de Terapéutica Vegetal, SENASA, 1998.

Los números de Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en los archivos de la Biblioteca Nacional.

CORRELATION BETWEEN BACTERIA (*Klebsiella sp.*) AND FISH (*Brachidanio rerio*) IN WASTEWATER TOXICITY TEST RESULTS.

Mauro F. Rebelo*

Lab. Ecotoxicologia, Departamento de Biologia Marinha, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitaria, Ilha do Fundao. Caixa Postal 68020, 21942-540. Rio de Janeiro, RJ. Brasil

* PRESENT ADDRESS: Lab. Zoofisiologia, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidade do Rio Grande, C.P. 474, 96201-900 Rio Grande (RS), Brasil.

ABSTRACT: Rebelo M.F. **Correlation between bacteria (*Klebsiella sp.*) and fish (*Brachidanio rerio*) in wastewater toxicity test results.** *Acta Toxicológica Argentina*. (1998), 6 (2): 34-35. Because of the practical advantages of the utilization of microorganisms in screening tests for wastewater monitoring, the correlation between results of toxicity tests with bacterium and fish for a Chemical mixed effluent was examined. Results showed correlation ($r=0.74$, $n=31$, $p < 0.05$, $r_2 = 0.54$) which can suggest that bacteria could be used as a screening test for the toxicity to fish. Nevertheless more tests are needed to evaluate the variable components of the effluent which affect differently each organism.

KEY WORDS: Screening tests, wastewater, fish, bacteria, Toxicity tests, fish (*Brachidanio Rerio*), Bacteria (*Klebsiella Sp.*)

INTRODUCTION

Since their appearance, toxicological tests using microorganisms have been widely used to assess early toxicity due to their fast response (5-15 min) and high sensitivity to severe pollutants, even in small concentration⁽¹⁾. The bioluminescent inhibition test with the marine bacterium *Photobacterium phosphoreum* served as a model to many other microorganism screening tests, such as those using *Klebsiella sp.* This species is representative of the sludge microorganisms and is resistant to the Chemical instability of wastewater components which may cause problems during the analysis. The main objective of these tests is to estimate wastewater toxicity before biological treatment to protect the active sludge. The purpose of this study was to estimate the correlation between fish *Brachidanio rerio* and bacteria *Klebsiella sp.*, submitted to the same industrial mixed effluent.

MATERIALS AND METHODS

The effluent was the result of a mixture of wastewater from factories of aniline, potassium dichromate, sulfuric acid, organophosphorus compounds, among others.

Standard toxicity tests were conducted with a methodology adapted from ISO⁽²⁾ for fish and CETESB⁽¹⁾ for bacteria to evaluate toxicity of the mixed effluent. Briefly, fish *Brachidanio rerio* were exposed to different dilutions of the mixture of wastewater (75%, 50%, 25% and 0%) in beachers (5 l) containing 10 individuals each (2.5 cm \pm 0.5 total length), for 96 h, in duplicate. Bacterial tests with a bioluminescent cepa of *Klebsiella sp.*, were made in a Microtox System consisting of a precision luminimeter measuring bacterial light emission before and after the exposure to the pollutant (same dilutions).

Thirty-one daily samples of the mixed effluent were tested for both bacterium and fish. Many effluent samples were tested using the same bacterial suspension and fish lot to reduce correlation residual due to differences among individual organism responses. Toxicity results were in the form of LC50 (lethal concentration to 50% of the exposed fish) and EC50 (effective 50% metabolism reduction concentration to the exposed bacteria) and were calculated using the Trimmed software⁽³⁾. Data were log transformed to induce correlation requirements of normality and homocedasticity. Correlation was calculated in Statistica for Windows v 4.3 (StatSoft Inc. 1991).

RESULTS AND DISCUSSION

LC50 and EC50 values had some high variations but in the majority of cases there were quite close values. LC50 and EC50 values are shown in Table 1. The small values for

Table 1. Number of Samples, maximum, minimum, mean and standard deviation values of LC50 and EC50. Values represent the percentage of diluted effluent needed to kill (fish) or reduce metabolism rate (bacterium) of 50% of the exposed organisms.

	N	Maximum	Minimum	Mean	St.Dev
LC50	31	27.6%	5.2%	14.3%	6.14
EC50	31	95.2%	1.8%	21.4%	22.8

most of the samples showed high effluent toxicity to both test organisms.

The correlation analysis had a significant $r = 0.74$ for $n = 31$. The linear regression adjusted for the two variables using EC50 as the independent one, is $Y = 0.82 + 0.28 x$, with $r_2 = 0.54$ ($n = 31$, $p < 0.05$). The scatterplot and the linear regression are shown in Figure 1.

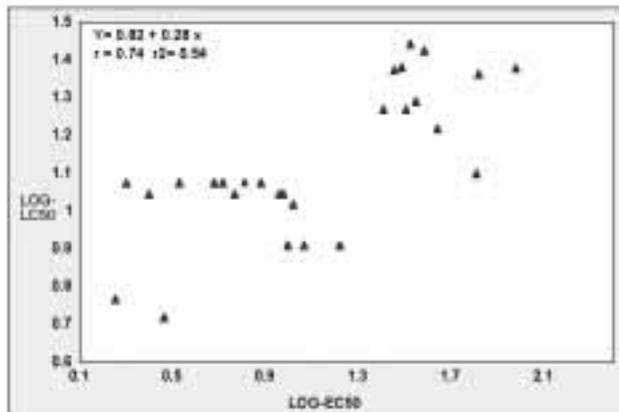


Figure 1. Linear regression, scatterplot and equation. Equation adjusted for linear regression is $Y (\text{Log LC50}) = 0.82 + 0.28 x (\text{Log EC50})$ with $r_2 = 0.54$, $n = 31$ and $p < 0.05$. Axes are not in a logarithm scale but labeled with the logarithm of LC50 and EC50 values.

Birkholz *et al.*⁽⁴⁾, found the LC50 value for rainbow trout (*Salmo gairdneri*) to be similar to those of *Photobacterium phosphoreum*, which, in their opinion, shows the efficiency of the bioluminescence test to assess early toxicity of Chemicals in the water. Sanches *et al.*⁽⁵⁾, using a comparative toxicity class method, also found good association between data from bioluminescent bacteria and different species of fish and crustaceans. Nevertheless, Dutka *et al.*⁽⁶⁾, working with priority site selection of degraded areas using a battery of microbial and biochemical tests found that,

in most cases, bioluminescence inhibition was not adequate for evaluating sediment toxicity.

The existence of relationship between two organisms will depend of many factors, such as effluent composition and specificity of the test organism's response to each substance. In the present study a few samples had almost no effect on the bacteria, what for sure reduced the coefficient of the correlation. To make a more secure assessment of the toxicity, the substances in the mixed effluent that do not affect bacteria should be determined and considered when the results are interpreted. It will be done in future experiments.

Regression suggests that the varied toxicity of a mixed effluent can be detected by the bioluminescent bacterial test as it is done with routine fish tests. This enables its application as a screening test of fish toxicity and provides information about the potential toxicity of an effluent in time to prevent improper displacement. On the other hand, it is important to point out that, although they can be used as screening tests, bacterial tests should not be used as

absolute substitutes for fish tests. The larger the variety of test organisms and methodologies, the higher the realism and prediction capacity of the observations.

REFERENCES

1. CETESB (1987) Bioensaios de Toxicidade Aguda com *P. Phosphoreum* no Sistema Microtox. Método de Ensaio. Norma Técnica L5.227. Sao Paulo.
2. ISO/DIS 7346/1 (1986), Project de Norme Internationale: Qualité de L'eau – Détermination de la toxicité aiguë létale de substances Vis-a-Vis dun Poisson de eau Douce (*Brachydanio rerio* (Hamilton-Bhuchanan) Teleostei, Cyprinidae)
3. Hamilton, M.A., R.C. Russo and R.V. Thruston (1977), Environ. Sci. Technol. 11, 714-719.
4. Birkholz, D.A., R.T. Coutts, S.E. Hrudey, R.W. Danell and W.L. Lockhart (1990),. Wat. Res. 24, 67-73.
5. Sanches, P. S., M.I.Z. Sato, C.M.R.B. Paschoal, M.N. Alves and E. V. Furlan (1988), Toxicity Assessment 3, 55-80.
6. Dutka, B.J., K. Jones, K. K. Kwan, H. Bailey and R. McInnis (1988),. Wat. Res. 22, 503-510.

Los números de Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en los archivos de la Biblioteca Nacional.

PERFIL METABÓLICO EN AFECTADOS POR CENIZAS VOLCÁNICAS

Laerte Atilio Massari*, Adriana A. Pérez**, Analía Strobl

Toxicología y Química Legal-Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Km. 4 Tel.: 0297- 4557-169 0297-455-0934 int. 37.

*Italia 834 - Comodoro Rivadavia. Tel.: 0297- 446-9665

**Hospital Regional de Comodoro Rivadavia. Hipólito Irigoyen 950. Tel.: 0297-444-2222 Fax: 0297-444-2290

RESUMEN: Massari L.M., Pérez A.A., Strobl A. **Perfil metabólico en afectados por cenizas volcánicas.** *Acta Toxicológica Argentina.* (1998), 6 (2): 36-38. En 1991 entró en erupción el volcán Hudson, situado en la república de Chile. La columna eruptiva expulsó cenizas volcánicas que arrastradas por los fuertes vientos con dirección noroeste sudeste afectó toda la Patagonia tanto Chilena como Argentina, llegando a las Islas Malvinas (Falklands) y Sur de la provincia de Buenos Aires. Estas cenizas afectaron la salud de la población, por lo cual se evaluó el deterioro producido en células y tejidos por la probable destrucción de organelas tales como lisosomas y vacuolas con la consiguiente eliminación de enzimas como la Fosfatasa Ácida y la Beta Glucuronidasa. Se cuantificaron las Inmunoglobulinas sanguíneas G, A, M y E y las fracciones del complemento C3 C4. Se estudiaron 48 pacientes en los cuales las consecuencias producidas por inhalación son más físicas que bioquímicas. No se observaron modificaciones de las enzimas. Con respecto a la fracción del complemento C3 se apreció una tendencia a valores bajos, mientras el comportamiento de la fracción C4 es normal. Los valores de las inmunoglobulina G están dentro de los límites normales, pero con tendencias a valores bajos. No así la inmunoglobulina A que muestra valores normales. Los valores de la inmunoglobulina E están aumentados por sobre los valores normales.

PALABRAS CLAVE: Cenizas volcánicas, inmunoglobulina, enzimas, complemento

ABSTRACT: Massari L.M., Pérez A.A., Strobl A. **Metabolic profile of the areas affected by the ashes of Hudson Volcano.** *Acta Toxicológica Argentina.* (1998), 6 (2): 36-38. In 1991 Hudson volcano came to life. The volcano located in the republic of Chile. The eruptive column sent off a volcanic ash that was carried by the strong Patagonian winds to the North West and South East. The massive fall of ash affected all areas in Patagonia from Chile to Argentina and it even reached as far as Malvinas (Falklands) and North as far as Southern Buenos Aires Province. These ashes effected the population's health, for such a reason the deterioration of cells and tissue was evaluated by the probable destruction of lysosomes and vacuoles with the rising elimination of enzymes, for instance Acid Phosphatase, Beta glucuronidase. A study of immunoglobulins G, A, M and E and complement factors C3 and C4 has also been carried out. We have examined 48 patient; they have had complement factor C3, immunoglobulins G and immunoglobulins M levels lower but into normal range, complement factor C4 levels were in the normal range. IgA was significant increased but into normal range. The value of Immunoglobulins E had been rather higher than normal.

Key Word: Volcanic ash, Immunoglobulins, complement factors.

INTRODUCCION:

Entre el 8 y el 13 de agosto de 1991 se sumó una nueva problemática a la ya deteriorada ecología de la Patagonia Austral. En esta fecha entró en erupción el Volcán Hudson, de 2600 mts. de altura, 4° 10' de latitud Sur y con un índice de explosividad máxima en la escala de 1 a 5. Este Volcán está en la Región de Chile. La columna eruptiva se elevó a más de 12 Km de altura, expulsando más

de 4 billones de metros cúbicos de material piroclástico (cenizas de distinto diámetro) que arrastrado por los fuertes vientos con dirección noroeste - sudeste afectó toda la Patagonia tanto Argentina como Chilena, a las provincias de Santa Cruz, Chubut, llegando hasta Tierra del Fuego, Islas Malvinas y Sur de Buenos Aires (fig. N° 1).

Los campos y las calles ofrecían un manto de varios centímetros hasta 1 mt. en algunos lugares y gradualmente la extensión cubierta llegó a más de 700 km². cuadrados de superficie. En las cenizas predominaba las sílice amorfa (SiO₂), muy abrasiva y de gran higroscopicidad. El diámetro variaba entre 100 y 0,5 micrones y en el suelo formaba una película que lo recubría al igual que a la vegetación.

De las cenizas caídas solo el 10 % estaban constituidas por partículas menores a 5 micrones. En cuanto a la composición de los elementos mayoritarios, la determinación por fluorescencia de rayos X estableció que el 60,5% era de Sílice (SiO₂), 8 % de óxido de sodio y de potasio (ONa₂-OK₂), 0,61% de pentóxido de fósforo (P₂O₅), 16,1 de óxido de aluminio (Al₂O₃), 6,15 % de (OFe₂), 1,75% de óxido de magnesio (OMg), 0,21 de óxido de manganeso (OMn), 3,28% de óxido de calcio (OCa), y 1,4% de óxido de titanio (O₂Ti).⁽¹⁾

Los objetivos de este estudio fueron:

- determinar el grado de deterioro producido en células y tejidos por la presencia de partículas conteniendo óxidos metálicos y otros elementos que pudieran ocasionar la destrucción de organelas, con la consiguiente eliminación de enzimas Fosfatasa ácida y Beta glucuronidasa.

- estudiar las proteínas plasmáticas, en especial Inmunoglobulinas, G, A, M y E en el mismo grupo de afectados, a los efectos de relacionar sus resultados con algún grado de respuesta de los mecanismos de inmunidad y de defensa de que dispone el organismo humano.



- cuantificar las fracciones del complemento C3 y C4 en su calidad de mediadores químicos de la inflamación.

MATERIALES Y MÉTODOS

• Poblaciones estudiadas: La población expuesta constaba de 48 sujetos (28 sexo femenino y 20 de sexo masculino) que asistieron al servicio de clínica médica presentando distintas patologías respiratorias. Los estudios abarcaron un periodo de hasta 3 años después de la erupción volcánica.

Simultáneamente se estudiaron los mismos parámetros en 32 sujetos no afectados por las cenizas (20 del sexo femenino y 12 del sexo masculino), a los efectos de establecer una comparación. Operando con las muestras de sangre extraídas a cada una de dichas personas, se cuantificaron los siguientes analitos por las técnicas que se detallan más abajo.

- Determinaciones efectuadas y su metodología:
 - fosfatasa ácida, mediante técnica colorimétrica empleando fenil - fosfato como sustrato.
 - β glucuronidasa, por el método de Fishman y Green con fenoftaleína β .D. glucurónido como sustrato y posterior medición espectrofotométrica.
 - proteínas plasmáticas, se determinaron por el método electroforésis
 - inmunoglobulinas G, A, M y complemento C3 y C4 por inmunodifusión radial simple.
 - inmunoglobulina E por Elisa.

RESULTADOS

Se encontraron valores normales en las determinaciones de las enzimas fosfatasa ácida y beta glucuronidasa. No se observaron valores francamente patológicos pero se constataron tendencias a valores bajos en las globulinas, especialmente en las inmunoglobulinas,

TABLA Nº 1	VALORES DE Ig G EN SUERO	
	600 a 862	863 a 1650 mg/dl
Pacientes con sintomatología N = 48	38	10
Pacientes sin sintomatología N = 32	2	30
(valores normales: 600 a 1650 mg/dl)		

TABLA Nº 2	VALORES DE Ig A EN SUERO	
	90 a 168	169 a 400 mg/dl
Pacientes con sintomatología N = 48	27	21
Pacientes sin sintomatología N = 32	15	17
(valores normales: 90 a 400 mg/dl)		

TABLA Nº 3	VALORES DE Ig M EN SUERO	
	75 a 131	132 a 300 mg/dl
Pacientes con sintomatología N = 48	45	3
Pacientes sin sintomatología N = 32	2	30
(valores normales: 75 a 300 mg/dl)		

especialmente las G, A y M como se observa en las tablas Nº 1, 2 y 3. La misma tendencia se observó en la fracción C3 del complemento como lo muestra la tabla Nº 4, mientras que los valores de la fracción C4 del complemento no mostraron desvíos que indicaran tendencia definida (tabla Nº 5). Las concentraciones de inmunoglobulinas E se encuentran por sobre los denominados "valores normales".

En las tablas se ha dispuesto en la primera columna de valores la cantidad de los mismos que se encuentran en el primer cuartil del rango de "valores normales".

TABLA Nº 4	VALORES DE C3 EN SUERO	
	80 a 100	101 a 160 mg/dl
Pacientes con sintomatología N = 48	30	18
Pacientes sin sintomatología N = 32	2	30
(valores normales: 80 a 160 mg/dl)		

TABLA Nº 5	VALORES DE C4 EN SUERO	
	20 a 25	26 a 40 mg/dl
Pacientes con sintomatología N = 48	19	29
Pacientes sin sintomatología N = 32	15	17
(valores normales: 20 a 40 mg/dl)		

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se supone que los resultados normales obtenidos en la cuantificación de las enzimas fosfatasa ácida y beta glucuronidasa se deben a que el corto tiempo de exposición de la misma y la discontinuidad de la misma no fueron suficientes para que las partículas menores de sílice cristalina fagocitadas por los macrófagos destruyeran las membranas de lisosomas y vacuolas liberando mayor cantidad de enzimas⁽²⁾.

Con respecto a la fracción del complemento C3 se observó una tendencia a valores bajos, mientras que el comportamiento de la fracción C4 es normal como lo muestra las respectivas tablas donde también se pueden comparar con los valores obtenidos en la población no expuesta. Esto concuerda parcialmente con los encontrados en los estudios realizados en EEUU después de la erupción del volcán Santa Helena en 1980, en un grupo de hacheros expuestos a cenizas volcánicas.⁽³⁾

Los valores de las Inmunoglobulina G y M, se encontraron dentro de los límites normales pero también (como en el complemento) con tendencia a valores cercanos a los inferiores. Esto se observó en los estudios de los hacheros mencionados anteriormente. Es presumible que pueda ser el resultado de una adsorción selectiva de dichas inmunoglobulinas por las cenizas o el resultado de la interferencia de las cenizas con las funciones del macrófago alveolar.⁽³⁾ Los valores de la Inmunoglobulina A estuvieron dentro de los límites normales.

Las consecuencias producidas por la inhalación de las cenizas volcánicas son de características mecánicas y físicas. La mayoría de los individuos toleraron bien las partículas, mientras que los niños no fueron prácticamente

afectados por usar mascarillas y barbijos. Entre un 10 a 15 % de la población expuesta sufrió o padeció de broncoconstricción, en especial quienes presentaban una mayor reactividad de las vías aéreas⁽²⁾. En términos de efectos adversos, es más apropiado expresarse respecto a las cenizas como potenciales irritantes aéreos.

Se observaron mayores efectos en fumadores con bronquitis crónica.

Sintetizando no pasó de ser un proceso inflamatorio con manifestaciones de alergia respiratoria y broncoconstricción, como cita la bibliografía.⁽⁴⁻⁹⁾

Desde el punto de vista ambiental, las cenizas aumentaron el efecto albedo, favoreciendo las precipitaciones pluviales. No se detectó efecto de calentamiento climático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Nillini, A.; Fernandez Arizmendi, A.; Arias A.; Rodriguez, M.; Bitschene, P. (1998). Comunicación Personal.

- 2- Katsnelson, B.A.; Polzik E.V.; Privalova L. I. (1986). Some aspect of the problem of individual predisposition to silicosis, Environ, Perspect. 68: 175-185.
- 3- Buist, A.S.; Bernsilin, R.S.; Jonhson, L.R.; Vollmer, W.M. (1986). "Evaluation of Physical Health effects. Human studies". AJPH. 76: 71. Supplement.
- 4- Buist, A.S.; Bernsilin, R.S.; Jonhson, L.R.; Vollmer, W.M. (1986). "Evaluation of Physical Health effects. Human studies". AJPH. 76: 69. Supplement.
- 5- Bowden, D.H. (1987). Macrophages, dust and pulmonary diseases. Minireview Exp. Lung Res. 12: 89-109
- 6- Totaro, E.; Lucadamo, L.; Pisati, F.A. (1989). "Protection factors against free radical induced cardiogenesis". Adv. Exp. Med. Biol. 266: 121- 131.
- 7- Kimber, I.; Dearman, R. J. (1991). "The mechanisms and avaluation of chemically allergy induced" Arch Toxicol. 63:274-282
- 8- Liddell; D.; Miller, D. (1983). "Individual susceptibility to inhaled particles. A Metodological assay" Scand. J. Work, Environ. Health 9: 1-8.
- 9- Parmeggiani, C. (1983). "International Clasification of pneumoconiosis" in C. Encyclopedia of Health and Safety. Geneva, International Labour Organization, pag. 1733-1744.

XVIII Jornadas Interdisciplinarias de Toxicología

Buenos Aires, 25 de septiembre de 1998

Comunicaciones Libres

La no publicación en esta sección de algunos resúmenes de trabajos y relatos en mesas redondas presentados responde a la incompatibilidad del lenguaje empleado en el ó los disquete enviados, el del procesador de textos recomendado, a un eventual daño en el documento por razones ajenas a la dirección de la revista o a la no presentación del mismo.

CAPACIDAD DE RECUPERACIÓN DE BIOMARCADORES EN PECES DEL RIO RECONQUISTA.

(RECOVERY CAPACITY OF BIOMARKERS IN FISH FROM THE RECONQUISTA RIVER)

F.R. de la Torre^{1,2} y L. Ferrari^{1,3}

¹ Programa de Ecofisiología Aplicada, Depto. Cs. Básicas, UNLU, CC 221, (6700)-Luján, Argentina. E-mail prodea@mail.unlu.edu.ar,

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. ³ Comisión de Investigaciones Científicas, Prov. Buenos Aires

El impacto tóxico de las aguas del río Reconquista sobre la biota es difícil de cuantificar. Los biomarcadores pueden actuar como nexo integrador de causa y efecto de exposición a una multiplicidad de agentes estresantes ambientales.

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad específica de algunas enzimas biomarcadoras en peces nativos del río así como la capacidad de recuperación de las mismas en peces transferidos a medios no poluidos.

Se colectaron ejemplares de hembras adultas de *Cnesterodon decemmaculatus* provenientes del río Reconquista (Parque San Francisco) sitio caracterizado por su perfil fisicoquímico de transición en el gradiente de contaminación del río. Se tomaron muestras de agua para la determinación de parámetros fisicoquímicos. Los peces se transfirieron al laboratorio y se dividieron en dos grupos: animales procesados inmediatamente (grupo E, n=9) y mantenidos durante 30 días en un flujo de agua corriente bajo condiciones controladas (grupo R, n=10). En ambos grupos se determinaron: actividades específicas de Acetilcolinesterasa (AChE) cerebral, Glutamato Oxalacetato (GOT) y Piruvato (GPT) Transaminasas hepáticas, así como el factor de condición (FC) e Índice Hepatosomático (LSI). Las diferencias entre ambos grupos se evaluaron mediante test t de Student.

La actividad de la GOT, el LSI y el FC no se diferenciaron respecto a la de los animales transferidos a medios no poluidos. Sin embargo, la AChE y la relación GOT/GPT del grupo R aumentó significativamente, mientras que la GPT disminuyó ($p < 0.05$). Los parámetros evaluados del grupo R fueron comparables a los obtenidos en ejemplares de la misma especie provenientes de un estanque con agua potable del campus universitario, los que consideramos como control referente.

La determinación de los marcadores seleccionados en *C. decemmaculatus*, mostró ser una herramienta útil factible de incluir en futuros estudios de evaluación ecotoxicológica del río. Estos resultados demuestran la capacidad de recuperación de los biomarcadores en individuos transferidos a un medio no poluido.

Se contó con apoyos económicos de UNLU (Programa de Incentivos) y CIC-Bs As.

INVERSION QUIRAL DE FENOPROFENO EN COBAYOS

(CHIRAL INVERSION OF FENOPROFEN IN GUINEA PIGS)

M.F. San Martín, F. Fogel, L. Igarza, O. Tapia y A. Soraci.

Departamento de Fisiopatología, Facultad de Veterinaria, Universidad Nacional del Centro, Tandil, Argentina.

El Fenoprofeno (FPF) es un NSAID asimétrico utilizado en medicina como compuesto racémico. Un proceso metabólico característico de estos compuestos es la inversión quiral (IQ), mediante la cual se produce la transformación selectiva y unidireccional del enantiómero R inactivo a su antípoda S activa. El clofibrato, agente hipolipemiente, ha sido involucrado en ciertos cambios bioquímicos hepáticos que llevarían a un incremento de la IQ. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del clofibrato sobre la mencionada estereoisomerización. El diseño experimental fue dividido en 2 etapas: 1) Dos grupos de 4 cobayos fueron dosificados con R- y S-FPF (5 mg/kg, i.v.) respectivamente. 2) Dos grupos de 4 cobayos fueron dosificados con R- y S-FPF (5 mg/kg, i.v.) respectivamente, luego de un pretratamiento oral con clofibrato durante 3 días (280 mg/kg/día). Los enantiómeros de FPF fueron analizados por HPLC previa derivatización con L-leucinamida.

Los porcentajes de IQ de cada etapa experimental fueron calculados de acuerdo al método de Pang: 1) IQ = 68,4%; 2) IQ = 83,6%.

El pretratamiento con clofibrato aumenta significativamente la IQ de FPF. Tal incremento implicaría una inducción de acil-CoA ligasas involucradas en dicho proceso. La significancia de este efecto tendría un potencial interés terapéutico; no obstante, se deberían evaluar rigurosamente las implicancias toxicológicas del mismo a nivel gastrointestinal por acción de S(+)-FPF, como así también la interferencia en el metabolismo lipídico mediada por R(-)-FPF-CoA.

INVERSION QUIRAL DE PROFENOS EN GATOS IMPORTANCIA TOXICOLOGICA DE SU CONOCIMIENTO

(CHIRAL INVERSION OF PROFENS IN CATS THE TOXICOLOGICAL IMPORTANCE OF ITS KNOWLEDGE)

Castro, E.; Fogel, F.; Cadenazzi, G.; Tapia, O.; Soraci, A.

Facultad de Cs. Veterinarias de Tandil, Departamento de Fisiopatología, Area de Toxicología, UNCPBA.

Introducción: Los profenos son una familia de antiinflamatorios no esteroides, caracterizados químicamente por poseer un carbono asimétrico. Esta característica les permiten existir bajo la forma de 2 enantiómeros (R) y (S), factibles de expresar comportamientos cinéticos-metabólicos diferentes. Una vía metabólica particular de estos compuestos es conocida como mecanismo de inversión quiral (I.Q.). Dicho mecanismo permite la transformación unidireccional del de enantiómero (R) (inactivo frente a COX) a su antípoda activa (S) (responsable de la inhibición de COX). Una gran variabilidad de comportamientos entre especies y profenos ha sido observada en relación con el mecanismo de I.Q. No obstante, estos compuestos son comercializados como formas racémicas. El presente trabajo tiene como objetivo estudiar la I.Q. en gatos luego de la administración de 2 profenos de uso clínico (fenoprofeno, FPF, y ketoprofeno, KTF). Materiales y Métodos: Se utilizaron 8 gatos machos (Peso: 4±230 kg.), los cuales fueron divididos en 2 grupos de 4. Un grupo recibió separadamente, (R) y (S) FPF y el otro (R) y (S) KTF a la dosis de 1 mg/kg. Las muestras fueron tomadas a tiempos estandarizados y los enantiómeros de FPF y KTF analizados por HPLC previa derivación a la L-leucinamida. Resultados y Conclusiones La I.Q. de estos compuestos asimétricos, químicamente homogéneos, fue totalmente diferente (FPF: 92.8 %; KPF: 38 %). Estas diferencias metabólicas explican que a la misma posología los efectos toxicológicos renales y gastrointestinales observados en esta especie, sean menos frecuentes para KTF que para FPF.

UTILIDAD DE BIOMPHALARIA GLABRATA PARA LA EVALUACION DE RIESGO POR ELEMENTOS TOXICOS

(RELEVANCE OF BIOMPHALARIA GLABRATA TO ASSES TOXIC EFFECTS OF POLLUTANTS)

D. E. Nahabedian, N. R. Verrengia Guerrero & E. A. Wider

Laboratorio de Biomarcadores. Departamento de Química Biológica, 4º piso, Pabellón II, Ciudad Universitaria, (1428) FCEN, UBA

Biomphalaria glabrata es un gasterópodo, de agua dulce, recomendado como útil organismo bioindicador de contaminación.

El presente trabajo está orientado a investigar su potencial como modelo experimental, mediante la evaluación de una serie de respuestas bioquímicas, en organismos expuestos a ciertos elementos tóxicos. Para ello, se realizaron una serie de bioensayos agudos ($t = 96$ hs) exponiendo ejemplares salvajes a diversos elementos de elevado impacto ecotoxicológico, ya sea por tratarse de contaminantes naturales (As), por su elevada toxicidad (Cd) o por sus aplicaciones industriales (Pb). En los distintos tratamientos se investigaron los niveles de glucógeno, principal reserva energética y biomarcador de estrés general, observándose disminuciones significativas en gónadas, (entre 27-72%) y en pulmón (aproximadamente 40%).

En los organismos tratados con Pb, los niveles de actividad de la enzima ALA-D, biomarcador selectivo, disminuyeron entre 51 y 71% según los tejidos. En los tratados con As, se observó un incremento en la actividad de tirosinasa (100%), enzima involucrada en la melanogénesis. Las apreciables modificaciones registradas en los parámetros biomarcadores estudiados, ponen en evidencia la gran sensibilidad de estos organismos aún cuando son expuestos a concentraciones de elementos de marcada relevancia ambiental. Estos resultados demuestran la potencial utilidad de *Biomphalaria glabrata* para estudios de contaminación y evaluación de riesgo ambiental

EVALUACION DE RIESGO DE UN ADITIVO EN SANGRE CONTRA LA INFECCION CHAGASICA DURANTE TRANSFUSIONES

(RISK EVALUATION OF A BLOOD ADDITIVE TO PREVENT CHAGAS DISEASE INFECTION DURING TRANSFUSION)

A.S. Bernacchi, G.D. Castro, A.M.A. Delgado de Layño, E. Cignoli de Ferreyra, E.G. Díaz de Toranzo and J.A. Castro.

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX)-CITEFA/CONICET, Zufriategui 4380, 1603 Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina.

En estudios previos se informó sobre la actividad tripanosomicida del difenil propilacetato de N,N-dietil aminoetilo HCl (SKF 525A, Proadifen) sobre diferentes formas del *Trypanosoma cruzi* (B.M. Franke de Cazzulo et al, Medicina, 1998, en prensa). En ese estudio se postuló su aplicación potencial como aditivo en bolsas de transfusión para prevenir la transmisión de la enfermedad de Chagas por esta vía. Este uso, sin embargo, requiere realizar una evaluación de riesgo, que debe incluir: 1) compatibilidad con los componentes de la sangre. 2) Estabilidad de la droga en las condiciones de almacenamiento de la sangre. 3) Efectos tóxicos potenciales en los niveles resultantes de una transfusión regular. 4) Vida media en el organismo bajo las condiciones del uso transfusional. 5) Evaluación del riesgo potencial derivado del uso de otros xenobióticos cuya detoxificación sea mediada por la oxidasa de función mixta. Se efectúa la comparación con el agente aditivo utilizado hoy en día: el violeta de genciana. Estos estudios incluyen: 1) Estabilidad de glóbulos rojos y conteo, incluyendo su observación por SEM. 2) Estabilidad de glóbulos blancos y conteo. 3) Observación histológica de diferentes tejidos luego de la administración de una dosis transfusional. 4) Microscopía electrónica de algunos tejidos de órganos esteroideogénicos potencialmente susceptibles. 5) Determinación por GC/MS de niveles de SKF 525A y de su principal metabolito. 6) Coeficiente de partición y su distribución entre glóbulos rojos y plasma. 7) Estudio de las alteraciones producidas por el violeta de genciana sobre los fosfolípidos de hematíes. Los resultados obtenidos al presente sugieren que el SKF 525A podría ser más conveniente como aditivo en bolsas de transfusión que el violeta de genciana y tener menos efectos laterales de consideración.

ANOMALIAS CITOGENETICAS Y REPRODUCTIVAS INDUCIDAS POR METRONIDAZOL (MTZ).

(REPRODUCTIVE AND CYTOGENETIC ABNORMALITIES INDUCED BY METRONIDAZOLE (MTZ))

Mudry, MD¹; López Nigro, M²; Gutnisky, V²; Carballo, MA².

GIBE (Grupo de Inv. en Biología Evolutiva). Depto. Biología. Fac. Cs. Exactas y Naturales (FCEyN)¹. CIGETOX (Centro de Inv. en Genética Toxicológica). Depto. Bioquímica Clínica. Fac. Farmacia y Bioquímica (FFyB). Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina²

Durante los últimos 5 años hemos evaluado la genotoxicidad potencial del MTZ con diferentes ensayos de corto plazo. Estudios "in vitro" mostraron incremento significativo de: anafases anormales en células CHO, aberraciones cromosómicas y micronúcleo en linfocitos de sangre periférica humana. Estos hallazgos coinciden con el aumento de la frecuencia de micronúcleos detectada "in vivo" en médula ósea de ratón. Ante esto encaramos nuevos ensayos en la búsqueda de biomarcadores de valor pronóstico y diagnóstico. Consideramos un modelo humano (dos grupos de mujeres adultas en edad gestacional, uno de voluntarias sanas no fumadoras y otro de mujeres con trichomoniasis expuestas terapéuticamente a MTZ) para el análisis de cinética celular e inestabilidad cromosómica y uno animal (hembras de *Rattus norvegicus* expuestas a MTZ previo al cruzamiento con machos sanos no tratados) para el estudio de posible daño reproductivo. En humanos, no detectamos incremento en la frecuencia de Intercambio de Cromátides Hermanas ni del Índice Mitótico, si bien fue observada una modificación en la Cinética de Proliferación Celular en las mujeres parasitadas y tratadas ($p < 0.0001$), con disminución del Índice de Replicación. En las ratas, se detectó un incremento en la muerte post-implantacional ($p < 0.001$), así como una inducción de dominantes letales. Estos resultados muestran la necesidad de establecer protocolos experimentales que consideren las condiciones de exposición como valiosa herramienta para la adecuada interpretación del riesgo-beneficio inducido por los agentes químicos de uso terapéutico.

EVALUACION DEL POTENCIAL GENOTOXICO DE PLANTAS MEDICINALES "IN VITRO"

("IN VITRO" EVALUATION OF GENOTOXIC POTENTIAL OF MEDICINAL PLANTS)

A. Gadano¹; P. López²; G.Ferraro²; A. Gurni³ y M. A. Carballo¹

¹CIGETOX- Citogenética y Genética Toxicológica, Depto. Bioquímica Clínica, ²Cátedra de Farmacognosia, Depto. de Farmacología,

³Cátedra de Farmacobotánica, Depto. de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina.

Chenopodium multifidum L. y *Chenopodium ambrosioides*, cuyo nombre común es Paico, pertenecen a la familia de las Chenopodiáceas y crecen en toda América Latina. Los principales usos etnofarmacológicos son como antireumático, antihelmíntico, sedante y analgésico. El

componente principal del aceite esencial de estas plantas es el Ascaridol, siendo ampliamente utilizadas por la población, de ahí que el objetivo del presente trabajo sea estudiar el posible efecto genotóxico de los extractos acuosos (Infusión (I) y cocimiento (C)). Los mismos fueron evaluados por exposición de cultivos de Linfocitos de Sangre Periférica de cuatro dadores sanos, a diferentes concentraciones de los extractos (1; 10; 100 y 1000 mg/ml). Se determinaron los siguientes biomarcadores de exposición: Aberraciones Cromosómicas(AC); Inter-cambio de Cromátides Hermanas (ICH); Índice Mitótico (IM) y Cinética de Proliferación Celular (CPC). Los resultados obtenidos muestran: a) con *Ch. multifidum*: 1) Un incremento significativo de AC en el tratamiento con infusión ($p < 0,01$). 2) Un aumento en la frecuencia de ICH en ambos tratamientos (I: $p < 0,01$ y C: $p < 0,01$). 3) Una disminución en los valores de IM en el tratamiento con cocimiento ($p < 0,001$). b) con *Ch. Ambrosioides* para ambos tratamientos: 1) Un incremento significativo en la frecuencia de AC (I: $p < 0,005$; C: $p < 0,01$). 2) Un aumento en la frecuencia de ICH (I: $p < 0,001$; C: $p < 0,005$). 3) Una disminución en los valores de IM (I: $p < 0,0005$; C: $p < 0,0001$). Estos resultados ponen en evidencia el potencial genotóxico de ambas especies

UTILIZACIÓN DE ESTADIOS JUVENILES DE *ODONTESTHES BONARIENSIS* EN BIOENSAYOS DE TOXICIDAD. PARTE 1: SENSIBILIDAD AL CR(VI)

Use of early life stages of *Odontesthes bonariensis* in toxicity bioassays. Part 1: Sensitivity to Cr(VI)

P. Carriquiriborde*, A. E. Ronco**

Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, 1900 - LA PLATA. TEL/FAX (021)229329, cima@biol.unlp.edu.ar

O. bonariensis es una especie propia del sector meridional de la cuenca del Plata, de alto valor económico y cultural. Su biología y respuesta a diferentes factores naturales han sido ampliamente estudiadas, sin embargo, poco es lo que se conoce acerca de su sensibilidad a compuestos tóxicos asociados a la actividad antrópica. El objetivo de la presente comunicación incluye resultados preliminares de toxicidad aguda a sales de Cr (VI) con organismos expuestos en laboratorio, condiciones de ensayo, sensibilidad de respuesta de dos estadios larvales, criterios de selección de estos estadios, análisis comparativo de los resultados obtenidos utilizando información bibliográfica propia y externa. Para los ensayos se emplearon alevines provistos por el "Plan Alevín", campaña 1997, del Ministerio de Asuntos Agrarios de la Provincia de Buenos Aires.

Para determinar el estadio de vida en el cual la mortalidad natural, se reduce a niveles admisibles en bioensayos, se realizó un análisis de mortalidad. Se establecieron las condiciones de ejecución del bioensayo teniendo en cuenta pH, temperatura, OD, conductividad, e iluminación, tomando como punto final la mortalidad. Los bioensayos se realizaron con 5 individuos por concentración y 3 réplicas, utilizando 5 concentraciones en ensayos preliminares y 4 en ensayos definitivos, además de controles negativos en agua de dilución. Los resultados se expresan como CL50-96h para los estadios larvales de 15 y 30 días empleando el programa de análisis PROBIT y el método Trimmed Spearman-Kärber para su estimación, comparando con t Student.

Los datos obtenidos muestran que: a) la mortalidad natural se estabiliza, disminuyendo a menos de 10%, luego del décimo día de vida; b) la diferencia en la sensibilidad a Cr (VI) es significativa entre los dos estadios utilizados (15 y 30 días); c) la CL50-96h con organismos de 30 días de vida es 39.9[32.3-47.0] mg/L; d) la sensibilidad a Cr(VI) determinada está entre los valores publicados para otras especies de peces y es menor a la otros organismos frecuentemente utilizados en bioensayos de toxicidad (vegetales, bacterias y microcrustáceos), ello considerando efectos agudos.

*CICPBA, **CONICET. Subsidado por CIC PBA y UNLP

ESTUDIO DEL EFECTO DE METALES PESADOS SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA β -GALACTOSIDASA IN VITRO

(EFFECT OF HEAVY METALS ON THE ACTIVITY OF THE ENZYME β -GALACTOSIDASE IN VITRO)

C. D. APARTIN y A. E. RONCO

Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, (1900)- La Plata. cima@nahuel.biol.unlp.edu.ar

El monitoreo ambiental de efectos biológicos con bioensayos de toxicidad de laboratorio puede ser realizado a nivel de microescala, dependiendo ello del 'organismo' diagnóstico utilizado. Estos ensayos se caracterizan por requerir pequeño volumen de muestra, posibilitar una gran cantidad de repeticiones, procesar un número elevado de muestras en forma simultánea, ser de bajo costo, sencillos de practicar y potencialmente automatizables.

En el presente trabajo se plantea la evaluación del efecto producido por metales pesados sobre la actividad de la enzima β -galactosidasa soluble, para su eventual aplicación al monitoreo ambiental. Se utiliza un purificado comercial de la hidrolasa proveniente de un microorganismo eucariote, la levadura *Kluyveromyces lactis*. El sustrato utilizado es o-nitrofenil- β -D-galactopiranosido (ONPG) cuya hidrólisis libera un producto coloreado que se detecta espectrofotométricamente. La enzima se expone a soluciones de Cr(VI), Cd(II), Cu(II), Ni(II) y Hg(II) durante 5, 15, 30 y 60 minutos. El efecto producido se mide como actividad enzimática remanente respecto a un control negativo y se expresa como IC50 (concentración de metal que produce un 50% de inhibición enzimática).

Se observa que a mayor tiempo de exposición de la enzima a la solución metálica, el valor de IC50 disminuye. Sin embargo, esas diferencias son pequeñas y se puede considerar 15 minutos como tiempo representativo de la toxicidad del metal y de compromiso en la ejecución del ensayo. Los valores de IC50 obtenidos para 15 minutos de tiempo de inhibición se encuentran entre 9,25mg/L para Cd(II) y 0,015mg/L para Hg(II), variando la sensibilidad de los diferentes metales de la siguiente forma: Cd(II) < Ni(II) < Cr(VI) < Cu(II) < Hg(II).

Los resultados obtenidos fueron comparados con datos bibliográficos de bioensayos de toxicidad aguda de uso corriente en el monitoreo ambiental (bacterias, microcrustáceos, peces), observándose una buena correlación en cuanto a la sensibilidad del método. El ensayo propuesto, luego de su estandarización, resultaría ser una interesante alternativa para su uso en el monitoreo de efectos biológicos de contaminantes ambientales.

CDA becaria CIC PBA y AER investigador CONICET. Subsidado: CIC PBA-UNLP

EVALUACIÓN DE UNA BATERÍA DE BIOENSAYOS DE TOXICIDAD EN EL MARCO DE UNA RED DE INTERCALIBRACIÓN

(EVALUATION OF A BATTERY OF TOXICITY TESTS WITHIN AN INTERNATIONAL INTERCALIBRATION NETWORK)

AE Ronco, MC Sobrero, VI Grassi, LP Kaminski, R Altamirano, LA Massolo
CIMA, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 47 y 115, 1900-LA PLATA. (021) 22-9329, cima@biol.unlp.edu.ar

En la presente comunicación se analizan los resultados obtenidos en nuestro laboratorio con una batería de bioensayos de toxicidad, realizados en el marco de la Red de Intercalibración Watertox, propiciada por el Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (IDRC) de Canadá, dentro del proyecto "Enfoques integrados sobre la calidad del agua potable". La batería de ensayos, seleccionada por la sensibilidad, simplicidad, robustez, bajo costo y representatividad, está constituida por los siguientes bioensayos: toxicidad aguda y subcrónica con el nematodo *Panagrellus redivivus* (96 h) y el celenterado *Hydra attenuata* (24, 48, 72 y 96 h), toxicidad aguda con el microcrustáceo *Daphnia magna* (48 h), efectos agudos sobre las plantas vasculares *Allium cepa* (72 h) y *Lactuca sativa* (96h), y genotóxicos con el ensayo de Ames *Salmonella typhimurium*, bajo la forma de 'kit' comercial.

Se analizan resultados obtenidos con 16 muestras ciegas con los 6 bioensayos y 12 puntos finales de evaluación. Se establece una comparación entre la sensibilidad de los mismos, teniendo en cuenta tipo de exposición y punto final analizado y el número de resultados positivos obtenidos. Se consideran, además, dificultades en la ejecución de los mismos, teniendo en cuenta dedicación y costo para el mantenimiento de organismos. Una evaluación global de los resultados obtenidos con la batería permite concluir que todos los ensayos aportan información relevante y complementaria. Con referencia a los efectos no genotóxicos, el 81% de las muestras mostraron toxicidad aguda con *D. magna*, el 91% con *A. cepa* y el 94% con *L. sativa*. Con *P. redivivus* e *H. attenuata* se observa que el 78% y 71% de las muestras presentan efectos agudos y 93% y 94 % efectos crónicos, respectivamente. Todas las muestras resultaron ser tóxicas con al menos uno de los ensayos de la batería y solamente una manifestó efectos agudos con todos los ensayos utilizados. Las concentraciones de ensayo utilizadas en el presente análisis, expresado como concentración %v/v de la muestra original, fue de 50 con los nematodos, y 100 para cebolla y semillas. Los ensayos con *Daphnia* se realizaron con concentraciones variables entre el 0,02 y el 100. Se observaron algunas dificultades con el 'kit' comercial para la evaluación de mutagénesis. Para el caso particular de los celenterados, nematodos y microcrustáceos, las mayores dificultades encontradas se relacionan con el mantenimiento de organismos en laboratorio.

AER es Investigador del CONICET. Financiamiento IDRC, Canadá.

DETECCION DE FOSFOLIPASA A2 EN VENENOS DE OFIDIOS

(DETECTION OF PHOSPHOLIPASE A2 IN SNAKE VENOM)

P. Koscinczuk; S. Maruñak; P. Teibler; R. Ruíz de Torrent; O. Acosta de Pérez.
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste –UNNE, Sargento Cabral 2139. 3400 Corrientes.

Las fosfolipasas A2 (PLA2) se encuentran presentes en los venenos de los ofidios de la familia Crotalidae, las cuales tienen distintas actividades como miotóxica, hemolítica, edematizante, hipotensora, neurotoxicidad presináptica y postsináptica, cardiopéptica, agregación plaquetaria y convulsivante. Para determinar la actividad de PLA2 en venenos de ofidios de Argentina se trabajó con material desecado, homogeneizado y conservados a -20°C . Se utilizó el método de hemólisis radial (Gutiérrez et al., 1988) con glóbulos rojos de carnero en gel de agarosa con el agregado de acetilcolina. La dosis hemolítica mínima es la cantidad de veneno que provoca un halo hemolítico de 10 mm de diámetro. *Bothrops neuwiedii diporus* demostró poseer la mayor actividad hemolítica y *Bothrops jararaca* la menor actividad. Entre ambas se encuentran *Bothrops moojeni*, *Crotalus durissus terrificus* y *Bothrops jararacussu* en orden decreciente. Agradecimientos: a la Secretaría de C y T – UNNE por el apoyo económico otorgado.

ACTIVIDAD PROTEOLITICA DE VENENOS DE SERPIENTES DE ARGENTINA

(PROTEOLITIC ACTIVITY OF SNAKE VENOM OF ARGENTINE)

R. Ruíz de Torrent; S. L. Maruñak; P. Teibler; P. Koscinczuk; O. Acosta de Pérez.
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste - UNNE, Sargento Cabral 2139. 3400 Corrientes.

Los venenos de ofidios de la familia Crotalidae se caracterizan por poseer alta actividad proteolítica. Algunos componentes de los venenos con efecto proteolítico son enzimas hemoragiparas. Los objetivos de este trabajo consisten en cuantificar tal actividad en venenos de serpientes de Argentina. Se evaluó la actividad proteolítica por el método de Lomonte y Gutiérrez, 1983. Se trabajó con mezclas de venenos desecados y homogeneizados conservados a -20°C y diluidos en solución salina amortiguada con fosfato a pH 7.2, y como sustrato caseína bovina al 1%. La mezcla se incubó a 37°C durante 30 minutos y la absorbancia del sobrenadante se determinó en espectrofotómetro. La dosis proteolítica mínima es la cantidad de veneno que provoca 0.5 de absorbancia a 280 nm.

Los venenos estudiados poseen actividad proteolítica con diferencias cuantitativas entre los mismos, siendo *Bothrops neuwiedii* la de mayor actividad, en tanto que *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops alternatus* y *Bothrops moojeni* tienen una actividad proteolítica semejante; *Crotalus durissus terrificus* demostró poseer escasa actividad proteolítica.

Agradecimientos: a la Secretaría de C y T – UNNE por el apoyo económico otorgado.

TOXICIDAD DEL FUNGICIDA MANCOZEB SOBRE MICROORGANISMOS SIMBIONTE DE MANÍ

(TOXICITY OF THE FUNGICIDE MANCOZEB ON PEANUT SYMBIONT MICROORGANISMS)

J. Angelini, A. Fabra, S. Castro.
Departamento de Ciencias Naturales, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta 36. Km. 601, 5800
Río Cuarto, Córdoba.

El fungicida Mancozeb es usado en la agricultura para proteger las semillas de maní y granos de enfermedades fúngicas causadas por un amplio rango de patógenos. A la dosis recomendadas para su aplicación a campo (2 mg/ml) produce un 50% de disminución del crecimiento de *Bradyrhizobium sp* SEMIA 6144, simbiote de maní, a las 8 hs de incubación en cultivo puro y afecta la interacción planta-bacteria. El objetivo del presente trabajo es continuar analizando los efectos del Mancozeb sobre moléculas relacionadas con el crecimiento celular como las poliaminas y las moléculas involucradas en el reconocimiento planta-bacteria como los lipopolisacáridos (LPS) y los β -gluca-

nos cíclicos. El contenido de las poliaminas (putrescina, espermidina y homoespermidina) está incrementado significativamente a las 8 hs de crecimiento en las bacterias tratadas. Dado el rol importante de estas moléculas en la proliferación celular, este resultado sería una consecuencia del estrés inducido por el fungicida sobre el microorganismo.

Con respecto a las moléculas que actúan en la interacción planta-bacteria se observó un aumento significativo del 43% en el contenido de lipopolisacáridos (LPS) con alteraciones en el patrón electroforético (SDS-PAGE), y una disminución del 3,5% en los β -glucanos cíclicos con cambios en el perfil cromatográfico (TLC), lo que indicaría cambios en la hidrofobicidad de la membrana de las bacterias tratadas con el fungicida. La conclusión de este estudio es que el Mancozeb afecta el contenido de poliaminas y altera la permeabilidad celular aumentando la hidrofobicidad de la membrana en *Bradyrhizobium sp.*

ESTIMACIÓN DE LA CAPACIDAD DE PENETRACIÓN CEREBRAL DE DROGAS A PARTIR DE SU ESTRUCTURA MOLECULAR

(PREDICTING THE BRAIN-PENETRATING CAPABILITY OF DRUGS FROM MOLECULAR STRUCTURE)

J.M. Luco

Laboratorio de Alimentos. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, (5700) SAN LUIS.

Email: jmluco@unsl.edu.ar

Uno de los objetivos fundamentales en el diseño de fármacos que actúan sobre el SNC, es la optimización de las propiedades fisicoquímicas y las características estructurales responsables de una mayor permeabilidad de los mismos a través de la barrera hematoencefálica. La determinación experimental de la relación de concentración cerebro-sangre (C/S) presenta importantes problemas de orden práctico y económico. En consecuencia, el desarrollo de nuevas metodologías que permiten la estimación de C/S a través de modelos apropiados (empíricos o teóricos), han ido adquiriendo un rol preponderante en disciplinas como química medicinal.

Diversos investigadores han mostrado que la capacidad de penetración cerebral que poseen los fármacos puede ser racionalizado como un compromiso entre el coeficiente de reparto de los mismos (Poct/H₂O ó Pch/H₂O) y el tamaño molecular. Aunque resultados muy alentadores han sido obtenidos con modelos basados sólo en parámetros fisicoquímicos, es importante señalar que tales parámetros no son conocidos para cualquier estructura química arbitraria. Esto es especialmente válido en lo que se refiere a la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, donde el número de compuestos a examinar es muy grande y gran cantidad de ellos no han sido aún sintetizados o aislados. Por lo tanto, los modelos basados sólo en parámetros experimentales serán de valor limitado en tales situaciones.

En trabajos previos^(1,2) hemos reportado la gran aplicabilidad que presentan los métodos computacionales basados en la teoría química de grafos para el desarrollo de relaciones estructura-actividad cuantitativa (QSAR). En el presente trabajo, los datos de distribución C/S reportados para 53 compuestos no relacionados estructuralmente fueron analizados usando modernas técnicas de análisis multivariado tales como análisis de mínimos cuadrados parciales (PLS). Como variables predictoras de las estructuras analizadas se usaron diversos índices topológicos y constitucionales. El modelo obtenido exhibió una excelente performance predictiva para compuestos no incluidos en la serie de datos de entrenamiento. Los siguientes valores estadísticos fueron obtenidos para el modelo: A = 3, rcv = 0.890, r = 0.930 y s = 0.30.

¹Luco, J.M., and Ferretti, H.F., J. Chem. Inf. Comput. Sci., 37, 392-401 (1997).

²Luco, J.M., Yamin, L.J. and Ferretti, H.F., J. Pharm. Sci., 84, 903-908 (1995).

GENERACION DE COMPUESTOS ALTAMENTE TOXICOS POR INCENDIO DE GOMA ESPUMA DE POLIURETANO.

(GENERATION OF HIGHLY TOXIC COMPOUNDS BY POLYURETHANE FOAM FIRE)

L. A. FERRARI #* M. G. ARADO #* K. M. SAAVEDRA *

Laboratorio de Toxicología y Química Legal Poder Judicial. Prov. de Bs. As.

Calle 41 entre 119 y 120. Código Postal (1900) La Plata. * Cátedra de Toxicología y Química Legal. Universidad de Morón.

E-mail: laferrari@unimoron.edu.ar

Un trágico incendio de colchones, fabricados a base de poliuretano, provocó la muerte de 35 individuos en 1990. Fueron suficientes solo cinco minutos para generar gases letales en magnitudes extraordinariamente altas. El estudio de las muestras sanguíneas pertenecientes a las víctimas, permitió poner de manifiesto Ácido Cianhídrico (HCN) y Monóxido de Carbono (CO). Asimismo se determinó, mediante dispositivo ad-hoc, el contenido de ambos tóxicos producidos en la combustión de la "goma espuma". El ácido cianhídrico fue cuantificado mediante la técnica de Gettler & Goldbaum, basado en la conversión a azul de Prusia y el Monóxido de Carbono, mediante microdifusión según la técnica de Feldstein & Klendshoj y simultáneamente por otro método alternativo: Gettler & Freimuth. Los métodos aplicados han sido revisados en detalle por Guatelli, M. A. (1964) y Ballantyne, B. (1974). Los resultados obtenidos indican para Monóxido de carbono valores entre 4 % a 18 % de carboxihemoglobina en sangre de 33 víctimas, con un promedio de 9 %. Para el mismo número de muestras sanguíneas los resultados obtenidos en la determinación de ác. cianhídrico estuvieron en el rango de 2,0 - 7,2 mg/kg. (Promedio: 3.5 mg/kg.). Discusión: Los valores hallados en sangre para HCN exceden ampliamente los consignados por bibliografía para casos fatales. Sorpresivamente los índices de intoxicación oxicarbonada son muy bajos. Estos resultados se contraponen a los expresados por diversos autores que estudiaron casos de intoxicación masiva por combustión de plásticos, de diversa naturaleza (especialmente nitrogenados) reportando altas proporciones de CO y por el contrario muy bajos niveles de HCN. Guatelli, M.A. expresa que en ciertas publicaciones sobre incendio de distintos polímeros no se efectuaron análisis de HCN. Si tomamos en cuenta que la descomposición del poliuretano se opera entre 150-300 °C, produciendo CO y HCN como productos principales y si consideramos que la temperatura generada entre los 2 a 5 minutos asciende a 500 - 1000 °C, se comprende la obvia liberación masiva de ác. cianhídrico.

Opinamos que la producción cuantitativa de HCN y otros compuestos en incendio de distintos polímeros queda supeditada principalmente a la temperatura generada y al tipo o clase de polímero.

ACCION ABORTIVA DE *UTOSTACHYS SAURUS* (LAM) HERTER EN RATONES

(ABORTIFACIENT ACTION OF *UTOSTACHYS SAURURUS* (LAM)HERTER IN MICE)

R.I. Zeichen, E. Bindstein

Instituto Nacional del Medicamento. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Dto. de Farmacología.

Servicio de Fitoterapia Caseros 2161 (1264) Bs.As.

Introducción: Esta planta xerófila, común en la parte alta de las montañas del N. y C. de Argentina, es considerada emenagoga, abortiva, afrodisíaca y purgante en medicina popular. Es de libre venta en herboristerías y puestos callejeros. Los síntomas de envenenamiento son: vómitos, diarrea, irritación de garganta y aborto no deseado. Consideramos de interés el estudio de sus propiedades abortivas.

Materiales: Ratonés CF1 exocriados de la colonia del INaMe de 20-25 gr de peso. Infusión de *U. saururus*

Métodos: Veinte hembras fueron apareadas en jaulas individuales con un macho. Una vez preñadas, se les administró p.os. 0,5 gr/kg durante 10 días, la infusión de la planta en estudio. A los 18 días de preñez se las pesó y realizó laparotomía, contándose el número de implantes. La significancia se realizó mediante el test de ANOVA.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pesos iniciales y finales de los animales, notándose también una diferencia estadística en el número de implantes/hembra

Conclusiones: *Urostachys saururus* actuaría como agente abortivo en las condiciones de nuestra experiencia.

REDUCCION DEL RIESGO TOXICOLOGICO DEL CONTROL DE VECTORES DE CHAGAS POR EL USO DE NUEVOS PIRETROIDES

(REDUCTION OF THE TOXICOLOGICAL RISK IN THE CONTROL OF CHAGAS VECTORS BY THE USE OF NEW PYRETHROIDS)

E. Zerba, S.A. de Licastro, M. I. Picollo, H. Masuh, E. Seccacini, R. Alzogaray, C. Vassena, P. González Audino, A. Martínez y A. Fontán.
Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (CITEFA-CONICET)-Zufriategui 4380-(1603)-Buenos Aires-Argentina.

Los insecticidas piretroides de tercera generación son aquellos productos constituidos sólo por sus isómeros más activos. En 1978 nuestro laboratorio demostró el alto efecto insecticida de la deltametrina sobre vinchuca lo que dio comienzo al uso de estos piretroides en Latinoamérica para el control de vectores de Chagas. Nuestros trabajos posteriores permitieron introducir la b-cipermetrina, otro piretroide de tercera generación de alta efectividad vinchuquicida. Asimismo, nuestro laboratorio también introdujo a la cis-permetrina como piretroide muy efectivo para el control de vectores de Chagas.

Como un evaluador del riesgo toxicológico de estos nuevos compuestos frente a los usados anteriormente, en este trabajo se presentan los valores del coeficiente de selectividad en vertebrados adaptados al control de vectores de Chagas (CSVCH). Este parámetro es el cociente entre la DL50 oral en ratones y la DL50 por tópico en *Triatoma infestans* (mg/kg). Los nuevos piretroides introducidos por nuestro laboratorio mostraron CSVCH significativamente más altos que los de insecticidas usados anteriormente con valores de 27 y 530 para la b-cipermetrina y cis-permetrina respectivamente, mientras que para el g-HCH el valor fue 1,8.

Las concentraciones de uso también se analizaron como factor de riesgo. Se establecieron concentraciones para Chagas por debajo de 50mg/m² de los nuevos piretroides lo que produjo una sustancial reducción de insecticida aplicado. Se discute la importancia del CSVCH y la concentración de uso como indicadores de la reducción de riesgo toxicológico que se produce en el control de vinchucas.

RESISTENCIA A INSECTICIDAS EN EL PIOJO DE LA CABEZA: UN FACTOR CRECIENTE DE RIESGO TOXICOLOGICO.

INSECTICIDE RESISTANCE IN HEAD LICE: A CAUSE FOR INCREASING TOXICOLOGICAL RISK.

M.I. Picollo, C. Vassena y E. Zerba
Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (CITEFA-CONICET)-Zufriategui 4380-(1603)-Buenos Aires-Argentina.

Trabajos previos de nuestro laboratorio demostraron la existencia en Buenos Aires de cepas de *Pediculus capitis* resistentes a la permetrina con grados de resistencia que en algunos casos fueron mayores que 100. Dada la extensión de la infestación por piojos y el uso preponderante de la permetrina en fármacos pediculicidas se detectó un uso cada vez más frecuente e intenso de estos productos en niños, en muchos casos estimulado por autoridades escolares. En este trabajo se presentan resultados que permitirán reducir el riesgo toxicológico del abuso de pediculicidas a través del manejo de la resistencia:

- 1.- Activos alternativos: se encontró que los piojos resistentes a permetrina son también resistentes a otros insecticidas piretroides pero no al carbaryl.
- 2.- Sinergistas: Para la cepa resistente a permetrina VB (GR=23) se observó que el butóxido de piperonilo revierte significativamente la resistencia con factor de sinergismo de 9.
- 3.- Formulaciones mejoradas: El reemplazo de coadyuvantes en una crema enjuague comercial con permetrina produjo un aumento de efectividad medida como TV50 en cepas de piojos resistentes en 10 veces.

De lo expuesto se concluye que la resistencia a insecticidas del *P. capitis* es un indicador de riesgo toxicológico por abuso de pediculicidas y que dicho riesgo puede reducirse por el uso de activos alternativos, sinergistas y formulaciones más efectivas.

Financiamiento: Interbelle Cosmetics, Agencia Nacional de Promoción Científica.

CORRELACIÓN ENTRE LAS TÉCNICAS DE INMUNODIFUSIÓN RADIAL Y NEFELOMETRÍA EN LA CUANTIFICACIÓN DE COMPLEMENTOS C3 Y C4 Y DE RIA Y EIA EN LA DE HORMONAS TIROIDEAS

(A CORRELATION BETWEEN RADIAL IMMUNODIFFUSION, AND NEPHELOMETRY FOR THE QUANTIFICATION OF C3, AND C4 COMPLEMENTS, AND A CORRELATION BETWEEN THE RIA AND EIA PROCEDURES FOR THE QUANTIFICATION OF THYROID HORMONES)

A.M. Avagnina(*); R.A. Nobile(*); C.M. López (**); Urssi (*); M.G. Vidaña(*); N. Nuñez (*); S. Alvarez (*); V.M. Di Sisto(*); O.E. Roses (**)
(*) Hosp. Naval "Ciruj. My. Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 - (1405) Buenos Aires
(**)Cát. de Toxicología y Química Legal - Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 - (1113) Buenos Aires

Los costos cada vez más crecientes para determinados reactivos y equipos han llevado a los laboratorios a desarrollar metodologías alternativas de menor costo y dificultad operativa.

Tal como lo indica el título, se han estudiado las correlaciones entre distintas técnicas para los analitos C3, C4 y hormonas tiroideas (T3, T4, T4L y TSH):

- Complementos C3 y C4: Se estudiaron los valores de C3 y C4 en 34 muestras apareadas por inmunodifusión radial (Reactivos Kallestadt N° 536 y 537 respectivamente) y por inmunonefelometría (Reactivos Sanofi Diagnostic Pasteur, Cat. N°562 y 563 respectivamente) e Inmu-

nonfelómetro SANOFI QM300.

- Hormonas tiroideas: Se estudiaron los valores de T3, T4, T4L y TSH en 26 muestras apareadas mediante las técnicas de RIA e EIA. En RIA y EIA se usaron para cada determinación los reactivos e instrumental que se detallan:

Para RIA: T3: reactivo Kallestadt Cat.838; T4: Kallestadt Cat. 846; T4L: DPC Cat. CON6; TSH: Kallestadt Cat. 1293; Instrumental: Packard Cobra 5000.

Para EIA: Todos reactivos Boehringer T3 Cat. 1360868; T4 Cat. 1359436; T4L Cat. 1364316; TSH Cat. 1488635; Instrumental: Boehringer ES300.

Los resultados obtenidos indican un coeficiente de correlación "r" de 0.88 para C3 y de 0.84 para C4 con $P < 0.01$ y $P < 0.01$ respectivamente y para hormonas tiroideas lo que sigue a continuación, con las respectivas "P": T3: $r = 0.990$; T4: $r = 0.994$; T4L: $r = 0.998$ y TSH: $r = 0.932$. En todos los casos $P < 0.001$

Conclusiones: Se ha establecido una buena correlación entre las técnicas de inmunodifusión o nefelometría (inmunonefelometría) para cuantificar complementos C3 y C4 entre RIA EIA para las hormonas tiroideas T3, T4, T4L y TSH.

Eso prevé y permitirá trabajar con técnicas alternativas de menor costo y complejidad en el desarrollo de nuestro programa.

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DEL PLOMO: 1.- VALORES DE REFERENCIA DE C3 Y C4 PARA VARONES CLÍNICAMENTE SANOS NO EXPUESTOS LABORALMENTE AL METAL

(ON LEAD IMMUNOTOXICOLOGY - I. C3 AND C4 REFERENCE VALUES FOR CLINICALLY HEALTHY MALE SUBJECTS WITH NO WORK-INDUCED EXPOSURE TO LEAD)

A.M. Avagnina(*); C.M. López(**); A. Genre(*); M.L. Urssi(*); C. Lenzken(**); G. Vidaña(*); E.C. Villamil(**); O.E. Roses(**)

(* Hospital Naval "Cir. Mayor Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 - (1405) Buenos Aires

(**) Cátedra de Toxicología y Química Legal - Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 - (1113) Buenos Aires

La determinación de valores de referencia para un analito obtenido por una determinada técnica es de importancia para la interpretación de resultados obtenidos con poblaciones expuestas a sustancias que alteran esos analitos.

Se estudió una población de 126 sujetos varones de entre 17 y 51 años, con serología y hematología normales, plombemias inferiores a 33 $\mu\text{g}\%$ y sin historia de exposición a metales pesados.

Se cuantificaron complementos C3 y C4 por inmunodifusión radial (Reactivos Kallestadt, Cat. N° 536 y 537 respectivamente).

Ni los valores obtenidos "tal cual", ni sus raíces cuadradas, ni los cuadrados o sus logaritmos se adaptaron aceptablemente ($P < 0.05$) a la distribución normal (Gauss) sino las raíces cúbicas. A dichos valores se les halló $\bar{x} \pm 2SD$ y a los límites obtenidos se los elevó al cubo. Los resultados obtenidos fueron:

C3: 66 (71/61) y 179 (189/170) mg/dl

C4: 14 (13/15) y 41 (39/43) mg/dl

(entre paréntesis están indicados los límites de seguridad 90%)

Conclusiones: los valores de referencia para C3 y C4 en varones clínicamente sanos no expuestos laboralmente al metal son los siguientes:

C3: 66 a 179 mg/dl

C4: 14 a 41 mg/dl

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DE PLOMO: 2.- VALORES DE REFERENCIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS G, A Y M PARA VARONES CLÍNICAMENTE SANOS NO EXPUESTOS LABORALMENTE AL METAL

(ON LEAD IMMUNOTOXICOLOGY - II. IgG, IgA, AND IgM REFERENCE VALUES FOR CLINICALLY HEALTHY MALE SUBJECTS WITH NO WORK-INDUCED EXPOSURE TO LEAD)

A.E. Piñeiro(*); L.L. Schelotto(**); C. Lenzken(*); E. Lockhart(**); C.M. López(*); R.A. Nóbile(**); E.C. Villamil(*); O.E. Roses(*)

(* Cátedra de Toxicología y Química Legal - Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 - (1113) Buenos Aires

(**) Hospital Naval "Cir. Mayor Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 - (1405) Buenos Aires

Los valores de referencia para sujetos clínicamente sanos deberían ser revisados cada 5 a 10 años. En tal sentido algunos de nosotros efectuamos una comunicación en 1988 sobre estos mismos analitos.

Para las determinaciones de IgG, IgA e IgM se estudiaron poblaciones de 74, 74 y 124 sujetos varones de entre 17 y 53 años de edad con serología y hematología normales, plombemias inferiores a 33 $\mu\text{g}\%$ y sin historia de exposición a metales pesados.

Las determinaciones se efectuaron por inmunodifusión radial con reactivos marca Kallestadt, Cat. N° 520, 519 y 521, para IgG, IgA e IgM respectivamente.

Los valores obtenidos (sin transformación alguna) se ajustaron aceptablemente ($P < 0.05$) a la distribución normal (Gauss). Los mismos fueron:

para IgG: 569 (664/474) a 1744 (1645/1839) mg/dl

para IgA: 64 (50/78) a 399 (385/413) mg/dl

para IgM: 84 (74/94) a 240 (230/250) mg/dl

Entre paréntesis se indican los límites de seguridad 90%.

Conclusiones: Los valores de referencia de IgG, IgA e IgM para varones clínicamente sanos no expuestos laboralmente al metal son los

siguientes: IgG: 569 a 1744 mg/dl IgA: 64 a 399 mg/dl IgM: 84 a 240 mg/dl

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DE PLOMO: 3.- VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS (T3, T4, T4L Y TSH) PARA SUJETOS VARONES NO EXPUESTOS LABORALMENTE AL METAL

(ON LEAD IMMUNOTOXICOLOGY - III. T3, T4, T4L, AND TSH THYROID HORMONES REFERENCE VALUES FOR CLINICALLY HEALTHY MALE SUBJECTS WITH NO WORK-INDUCED EXPOSURE TO LEAD)

A.E. Piñero(*); N.A. Nuñez(**); D.E. González(*); S. Alvarez(**); C.M. López(*); R.A. Nóbile(**); E.C. Villaamil(*); O.E. Roses(*)
 (*) Cát. de Toxicología y Química Legal – Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 – (1113) Buenos Aires
 (**) Hosp. Naval "Ciruj. My. Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 – (1405) Buenos Aires

Conocer los parámetros de determinados grupos poblacionales resulta de primordial importancia para la evaluación de la alteración de los mismos ante diversas noxas. En la determinación de los valores de referencia para hormonas tiroideas (T3, T4, T4L y TSH) se recurrió a la técnica de enzimo-inmunoanálisis, utilizando reactivos marca Boehringer, Cat. N° 1360868, 1359436, 1364316, 1488635 y como instrumental un Boehringer AS300. Las poblaciones estudiadas eran varones de entre 22 y 52 años, poseían serología negativa, hematología normal, plumbemia menor de 33 µg% e historia que excluía la exposición laboral a metales pesados. El número de los integrantes (para el mismo orden de analitos indicado más arriba) fue de: 60, 61, 60 y 61 sujetos. Los valores obtenidos para cada uno de los analitos se ajustaron aceptablemente ($P < 0.05$) a la distribución normal (Gauss), según el siguiente detalle: a) T3, T4 y T4L: con valores obtenidos sin ningún tratamiento matemático; b) TSH: con raíces cuadradas de los valores obtenidos. De acuerdo con la distribución antes mencionada, $\bar{X} \pm 2SD$ resulta para T3, T4, T4L y TSH (en ésta última elevada al cuadrado):

T3: 98 (91/105) a 179 (172/186) ng/dl T4: 48 (4/5.6) a 8.8 (8.4/9.2) µg/dl
 T4L: 0.68 (0.61/0.75) a 1.44 (1.37/1.51) ng/dl
 TSH: 0.45 (0.34/0.58) a 2.79 (2.59/3.10) µU/ml

(entre paréntesis se indican los límites de seguridad 90% para cada extremo de los valores)

Conclusiones: Los valores de referencia de hormonas tiroideas (T3, T4, T4L y TSH) para sujetos varones no expuestos laboralmente al metal, se tienen los siguientes:

T3: 98 a 179 ng/dl T4L: 0.68 a 1.44 ng/dl
 T4: 4.8 a 8.8 µg/dl TSH: 0.45 a 2.79 µU/ml

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DE PLOMO: 4.- RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE COMPLEMENTOS C3 Y C4 Y LA PLOMBEMIA EN POBLACIONES MAYORITARIAMENTE EXPUESTAS AL PLOMO

(ON LEAD IMMUNOTOXICOLOGY - IV. A RELATIONSHIP BETWEEN PLUMBEMIA AND C3 AND C4 COMPLEMENT LEVELS AMONG MOSTLY LEAD-EXPOSED POPULATIONS)

C.M. López(*); L.L. Urssi (**), A.E. Piñero(*); A.M. Avagnina(**); G. Vidaña(**); S. Alvarez (**); P.N. Quiroga(*); E.C. Villaamil (*); O.E. Roses (*)

(*) Cát. de Toxicología y Química Legal – Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 – (1113) Buenos Aires
 (**) Hosp. Naval "Ciruj. My. Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 – (1405) Buenos Aires

Diversos autores han consignado correlaciones diversas entre C3 y C4 y la plumbemia (Pbs). Intentar dilucidar tales diferencias es el objetivo de la presente. La población estudiada constaba de 74 sujetos de entre 18 y 53 años, en su mayoría (64) con historia de exposición laboral al plomo y no a otros metales pesados. La cuantificación de C3 y C4 se hizo por inmunodifusión radial, con reactivos Kallestadt, Cat. N° 536 y 537 respectivamente. Las Pbs se efectuaron por absorción atómica, atomización en llama (técnica de García Fernández y col.) en EAA marca Varian mod. 400. Se obtuvieron los siguientes resultados: para C3: Pbs 50 – 80 µg/dl; r: 0.58; $P < 0.02$; Pbs 80 – 101 µg/dl; r: -0.89; $P < 0.05$ y para C4: Pbs 7 – 245 µg/dl; r: -0.102 (no se calculó P por lo bajo del coeficiente r)

Conclusiones: Los valores de C3 en relación con la Pbs fueron divididos en rangos. La evolución del coeficiente "r" muestra que cuando la Pbs es baja, tiende a ser negativos y de baja significación estadística. A partir de 33 µg/dl "r" se positiviza con valor bajo y de baja significación estadística. En el rango 50-80 µg/dl "r" es apenas aceptable pero de alta significación estadística. Esta correlación se torna posteriormente negativa, con un "r" < 0.89 (muy bueno) y alta significación estadística ($P < 0.05$).

Con los valores de C4 no pueden realizarse especulaciones semejantes a aquellas de la C3, ya que la correlación es pobre, negativa y P poco significativa. La fluctuación de valores, en especial de la C3, explicaría la discordancia de correlaciones obtenidas por otros autores que no han realizado la tarea de dividir en bandas de plumbemia los valores correspondientes al complemento.

Desde el punto de vista del laboratorio clínico y su relación con la medicina laboral, resulta importante destacar que un incremento de C3 puede deberse a una impregnación plúmbica y así enmascarar el descenso de valores de la misma por otras noxas.

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DE PLOMO: 5.- RELACIÓN ENTRE LAS INMUNOGLOBULINAS G, A Y M Y LA PLOMBEMIA EN POBLACIONES MAYORITARIAMENTE EXPUESTA AL PLOMO

(ON LEAD IMMUNOTOXICOLOGY - V. A RELATIONSHIP BETWEEN PLUMBEMIA AND G, A, AND M IMMUNOGLOBULINES AMONG MOSTLY LEAD-EXPOSED POPULATIONS)

A.E. Piñero (*); E. Lokhardt (**); P.N. Quiroga (*); L. Schellotto (**); C.M. López(*); E.C. Villaamil (*); O.E. Roses (*)
 (*) Cát. de Toxicología y Química Legal – Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 – (1113) Buenos Aires
 (**) Hosp. Naval "Ciruj. My. Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 – (1405) Buenos Aires

La discordancia entre las correlaciones de IgG, IgA e IgM y plumbemia (Pbs) es llamativo según los distintos autores.

La población estudiada fue de 70 sujetos varones de entre 21 y 53 años de edad en su mayoría (60) expuestos laboralmente al plomo y no a otros metales pesados.

La cuantificación de las inmunoglobulinas se realizó por inmunodifusión radial con reactivos Kallestadt, Cat. N° 552, 551 y 521 para IgG, IgA e IgM respectivamente. Las Pbs se efectuaron por absorción atómica, nebulización en llama, por la técnica de García Fernández y col. En EAA marca Varian mod. 400. Se obtuvieron los siguientes resultados: para IgG: Pbs 7 – 245 µg/dl, r: -0.11 (Σ); Pbs 69 – 101 µg/dl, r: -0.62, P < 0.05; para IgA: Pbs 7 – 245 µg/dl, r: 0.053 (Σ); para IgM: Pbs 7 – 245 µg/dl, r: 0.037 (Σ); Pbs 33 – 53 µg/dl, r: 0.46 (Σ); Pbs 34 – 68 µg/dl, r: 0.59, P < 0.01; Pbs 69 – 101 µg/dl, r: -0.82, P < 0.01.

(Σ) Indica que no se ha calculado P por lo bajo del coeficiente r

Conclusiones: Las correlaciones IgG/Pb son siempre negativas, pero se hacen más aceptables con P < 0.05 en la franja de 69 – 101 µg/dl, mientras que las IgA/Pb son muy bajas con una P también muy baja, lo que no permite sacar conclusiones. Las correlaciones IgM/Pb presentan características interesantes, según sean los valores de plumbemia. Son aceptables en el rango 34 – 68 y muy buenas en el de 69 – 101 µg/dl, ambos con alta significación estadística. El último rango presenta correlación negativa. De todo lo expuesto se desprende la necesidad de efectuar análisis seriados y tener en cuenta que los valores de IgM pueden no ser buenos indicadores de efecto, ya que a valores relativamente bajos de Pbs la correlación positiva puede enmascarar noxas y que la correlación se hace negativa en forma abrupta a partir de los 69 µg/dl.

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA.

INMUNOTOXICOLOGÍA DE PLOMO: 6.- RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS (T3, T4, T4L Y TSH) Y LA PLOMBEMIA EN POBLACIONES MAYORITARIAMENTE EXPUUESTA AL PLOMO

(LEAD IMMUNOTOXICOLOGY: VI.- RELATIONSHIP BETWEEN PLUMBEMIA AND THYROID HORMONES (T3, T4, T4L AND TSH) AMONG MOSTLY LEAD-EXPOSED POPULATIONS)

A.E. Piñeiro(*); E. Lokhardt(**); P.N. Quiroga (*); L. Schellotto (**); C.M. López(*); E.C. Villaamil (*); O.E. Roses (*)
 (*) Cát. de Toxicología y Química Legal – Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA) - Junín 956 – (1113) Buenos Aires
 (**) Hos. Naval "Ciruj. My. Pedro Mallo" - Patricias Argentinas 351 – (1405) Buenos Aires

Las correlaciones entre hormonas tiroideas y plumbemia (Pbs) han sido tema de discusión entre diversos autores y revisten gran importancia en medicina laboral. La población estudiada fue de 76 sujetos varones de entre 20 y 54 años, en su mayoría (62) expuestos laboralmente al plomo. La cuantificación de las hormonas se realizó por EIA con reactivos Boehringer, Cat. N° 1360868, 1359436, 1364316 y 1488635 para T3, T4, T4L y TSH respectivamente. La lectura se efectuó con el dispositivo Boehringer ES300.

Las Pbs se efectuaron por absorción atómica, atomización en llama, técnica de García Fernández y col. en un EAA Varian 400.

Los valores de Pbs que correspondían a cada analito se dividieron, dentro de lo posible, en franjas limitadas por apreciación visual, con los resultados siguientes:

Hormona	Rango de plumbemia	r	P
T3	33 – 96 µg/dl	0.69	< 0.001
	50 – 96 µg/dl	0.74	< 0.001
	8 – 245 µg/dl	0.49	< 0.001
T4	33 – 96 µg/dl	0.81	< 0.001
	50 – 96 µg/dl	0.78	< 0.01
T4L	70 – 96 µg/dl	0.61	< 0.05
	33 – 96 µg/dl	0.68	< 0.001
TSH	50 – 96 µg/dl	0.75	< 0.001
	60 – 96 µg/dl	0.78	< 0.01
	82 – 245 µg/dl	-0.52	> 0.2

Conclusiones: Podemos considerar que los incrementos de las cuatro hormonas (tres de las cuales depende de la TSH) se deben a un mecanismo de descontrol del feed back negativo de la TSH debido a la competición del plomo con la dopamina en el mecanismo de regulación del eje hipotálamo hipofisario hasta un punto en que la acción tóxica del plomo predominaría en la liberación de la TSH.

Este trabajo se ha llevado a cabo con fondos provenientes del subsidio FA108 (UBA) y de la FUSANA

TOXICIDAD DE *NOSTOC AFF. MINUTUM* (CYANOPHYTA), UTILIZANDO *DUNALIELLA SP.* (CHLOROPHYTA) COMO BIOINDICADOR.

(TOXICITY OF *NOSTOC AFF. MINUTUM* (CYANOPHYTA), BY USING *DUNALIELLA SP.* (CHLOROPHYTA) AS BIOINDICATOR)

D.M. González¹, E.G. Aguilar¹, R.O. Echenique² y H.J. Silva¹.

1. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera. 5700-San Luis.

TE 0652 23789 interno 112. Fax 0652 31301. 2. Dpto. Científico de Ficológia. Facultad de Cs. Naturales y Museo.

Universidad Nacional de La Plata. Paseo de Bosque s/n. 1900-La Plata

En la búsqueda de una prueba sencilla para evaluar los posibles efectos tóxicos o deletéreos de metabolitos de cianobacterias y habiendo obtenido resultados alentadores en el uso de *Dunaliella sp.* como bioindicador frente a *Microcystis aeruginosa*, alga *Cyanophyta* potencialmente tóxica, en esta oportunidad se prueba *Dunaliella sp.* como bioindicador frente a una cepa de *Nostoc aff. minutum* aislado localmente. *Nostoc* es una *Cyanophyta* para la cual existen algunas evidencias bibliográficas de su posibilidad de producir hepatotoxinas del tipo de las "microcistinas". La experiencia se planificó en cuatro grupos: 1. Grupo control (C): se cultivó *Dunaliella sp.* en medio BW3; 2. Grupo control positivo (D): se cultivó *Dunaliella sp.* en presencia de una concentración tóxica de Dicromato de Potasio (4 µg/ml); 3. Grupo muestra (Nf): se cultivó *Dunaliella sp.* en presencia de biomasa liofilizada de *Nostoc* obtenida en condiciones de fijación de N₂ atmosférico y 4. Grupo muestra (Nnf): se cultivó *Dunaliella sp.* en presencia de biomasa liofilizada de *Nostoc* obtenida en condiciones de no fijación de N₂ atmosférico. Composición química de la biomasa cianobacteriana (% del peso seco): Carbohidratos 1,9; Proteína soluble 35 y Proteína cruda 45,6. La evolución de los cultivos se observó mediante recuento de células de *Dunaliella sp.* Se trabajó por duplicado y las conclusiones presentadas aquí son el resultado de dos experiencias llevadas a cabo en condiciones semejantes.

RESULTADOS: Se encontraron resultados reproducibles, observándose una marcada disminución en el recuento de células en los grupos muestra Nf y Nnf respecto al C, haciéndose cero entre los 2 y 6 días.

CONCLUSION: Estos y otros resultados comunicados con anterioridad nos indican la posibilidad del uso de *Dunaliella sp.* como bioindicador de toxicidad de algas *Cyanophyta* potenciales productoras de toxinas como es el caso de la cepa de *Nostoc aff. minutum* que presentamos aquí.

MONITOREO DE ARSENICO EN AGUAS SUBTERRANEAS DE SAN LUIS. DELIMITACION DE ZONA "HACRE"

(ARSENIC MONITORING IN UNDERGROUND WATERS OF SAN LUIS. DELIMITATION OF THE ZONE "HACRE")

N.H.Ferrúa¹, D.M. González², J.A. Cid³ y R.Torres⁴

^{1,2} Toxicología y Química Legal. ³ Ética y Legislación Farm. Facultad de Qca., Bqca. y Farmacia.

Universidad Nacional de San Luis. 5700-San Luis. TE 0652 23789 interno 112. Fax 0652 31301

⁴ Departamento de Medicina Forense. Superior Tribunal de Justicia. Provincia de San Luis.

Se realiza el presente trabajo con el objeto de conocer las concentraciones actuales (1998) de Arsénico en aguas de fuentes subterráneas usadas para consumo humano y animal en la provincia de San Luis. Si bien existe bibliografía Toxicológica que cita a nuestro país como poseedor de una zona "HACRE", en nuestra provincia no se han publicado reportes al respecto. Con el fin de llevar a cabo un monitoreo de Arsénico se realizó un muestreo en localidades del norte, centro y sur de la provincia, desde napas de distintas profundidades y en un período desde Febrero de 1998 en adelante. Las determinaciones de Arsénico se realizaron por duplicado utilizando el método de Vasac-Se-divec. Nuestros resultados indican que las aguas de consumo humano del norte y centro de la provincia contienen As en niveles bastante mas bajos que los fijados por el Código Alimentario Argentino para agua potable. Pero la zona del sur provincial, aproximadamente por debajo del paralelo 34° un alto número de muestras arrojaron valores superiores a 0.05 ppm, alcanzando en un caso un valor de 0,70 ppm en el paraje Alto Negro aledaño al poblado denominado Varela.

Los resultados presentados constituyen una primera etapa de una propuesta continua de trabajo ya que pensamos que es necesario la confrontación de estos hallazgos con la evaluación clínica de la población expuesta al consumo de estas aguas.

ENSAYO COMPARATIVO DE MOLIBDENOSIS EN RATAS CON DOS TIPOS DE SALES.

(COMPARATIVE ASSAY ON DIETARY MOLYBDENUM IN RATS WITH TWO KINDS OF SALT)

J. J. Brem; D. O. Pochon y H. E. Trulls.

Cátedra de Física Biológica-Facultad de Cs.Vet. UNNE. Sgto. Cabral 2139 (3400) Corrientes.

Tel. (0783)-34372.E-mail: fisbiol@vet.unne.edu.ar.

Un alto contenido de molibdeno en la dieta del rumiante ocasiona una serie de disturbios metabólicos conocidos con el nombre de "Molibdenosis", "Hipocuprosis secundaria" o "Deficiencia secundaria de cobre". La toxicidad ha sido adjudicada a las especies químicas de la serie de los tiomolibdatos, especialmente tetratiomolibdatos, producidos a nivel ruminal por reacción del Mo con sulfuros formados por acción bacteriana sobre los compuestos azufrados de la dieta. Estos compuestos serían los responsables del bloqueo de la absorción del cobre a nivel digestivo así como también la utilización de lo absorbido en los tejidos sistémicos, explicando la mayor resistencia de los herbívoros monogástricos respecto a los rumiantes que pastorean en el mismo tipo de praderas. El objetivo del trabajo fue demostrar los efectos comparativos del Heptatiomolibdato de Amonio (HMo) y Tetratiomolibdatos (TTMo) sobre el metabolismo del cobre en este modelo experimental. Se tomó como referencia de toxicidad aquellos parámetros que se ven seriamente comprometidos en esta patología, como ser: evolución de la ganancia de peso corporal, determinación del hematocrito (anemia) y niveles de molibdeno hepático y de cobre en sangre e hígado. Se trabajó con 33 ratas machos de la cepa Wistar de 85 días de edad, agrupadas en lotes: Testigo, TTMo y HMo con igual número de animales; la duración del ensayo fue de 43 días. El consumo de la dieta y bebida fue "ad libitum" y el control de peso efectuado dos veces por semana. Al final de cada prueba todos los animales fueron sangrados para la determinación de la cupremia y hematocrito; realizada la necropsia se retiró el hígado para el análisis de cobre y molibdeno. Los animales recibieron una dieta especialmente preparada con un 70% de leche de vaca (entera en polvo) y 30% de harina de maíz. Se normalizaron sus tenores de cobre con 98 mg de sulfato de cobre y de hierro con 145 mg de Citrato férrico por kilogramo de alimento. La cuantificación química del mismo, dados en ppm, arrojó valores de Cobre: 5,1; Molibdeno: 0,40 y Hierro: 33. Uno de los lotes recibió TTMo, sintetizados in-vitro, en dosis de 5mg/100ml en el agua de bebida, sometiéndolos a una dieta con 40 ppm de Mo. Otro lote fue suministrado con HMo en dosis de 18,4 mg/100ml en el agua de bebida, exponiéndolos a una dieta con 200 ppm de Mo. Ambas dosificaciones fueron diariamente preparadas y controlado su consumo. La cuantificación del cobre sérico se efectuó por espectrofotometría a 480 nm mediante el método de la batocuproína con desproteinización previa con ácido tricloroacético y el hematocrito según técnica del tubo capilar, con centrifugado a 12.000 rpm durante 5 minutos y lectura en ábaco. Las concentraciones de cobre y molibdeno hepático se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica y sus valores dados en ppm. Todos los animales tratados con TTMo desarrollaron gradualmente una sintomatología clínica similar: hacia la primer semana comenzaron con defecaciones blandas que se transformaron en diarreas hasta el final del ensayo; los otros 2 lotes no mostraron estos síntomas. La pérdida del peso corporal en TTMo fue progresiva, con diferencias muy significativas. Fueron obtenidos valores promedios de hematocrito (39,3; 29,3 y 37,1%), cobre plasmático (72,0; 23,8 y 64,2 ug/dl) y cobre hepático (43; 13 y 35 ppm) para lotes Testigos, TTMo y HMo, respectivamente. Ambos lotes tratados presentaron elevados niveles de Mo hepático respecto a los testigos. Se concluye que, bajo nuestras condiciones de ensayo, el TTMo provocó efectos clínicos (diarreas y pérdida de peso corporal) y bioquímicos (bajas concentraciones de cobre sérico y hepático, aumento de Mo en el hígado), buscados en este modelo experimental, cosa que ocurrió en el lote con HMo, a pesar de las altas concentraciones de Mo observadas en el hígado.

Efecto de la incorporación de Zn y Cu sobre el desarrollo embrionario temprano

(Zn and Cu incorporation effect on early embryonic development)

T.M. Fonovich, F. Naab, A. Burlón, M. Buhler, M.E. Caraballo¹, M.D. Carattino, M.A. Cardona, J. Davidson², M. Davidson², M.E. Debray, D. Hojman,

J.M. Kesque¹, A.J. Kreiner, G. Levinton¹, M.J. Ozafrán¹, A.M. Pechén³, R. Rey¹, M.F. Salfity, J.A. Schuff¹, P. Stoliar, M.E. Vásquez¹.

Escuela de Ciencia y Tecnología. Universidad Nacional de General San Martín. Alem 3901. (1653) Villa Ballester.

e-mail: Teresa.Fonovich@unsam.edu.ar

¹Comisión Nacional de Energía Atómica. ²Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,

Universidad de Buenos Aires. ³Universidad Nacional del Comahue.

Hemos demostrado anteriormente la incorporación de elevadas concentraciones de cinc (Zn) en ovarios de hembras de sapo bufo arena-
rum, mantenidas en cautiverio durante 30 días a orillas del río Reconquista.

En el presente trabajo se estudió el desarrollo embrionario de ovocitos obtenidos de hembras controles, sometidos a distintos tratamientos luego de la inseminación: sol. Ringer, agua de río diluida al medio (río $_$) y agua de río filtrada y diluida al medio (río F $_$). Se midieron las concentraciones de Zn y cobre (Cu) en los embriones por el método PIXE. Se estudió también la recuperación de grupos de embriones tratados transfiriéndolos a sc. Ringer a distintos tiempos y evaluando tanto su desarrollo como la concentración de metales. En río $_$ se obser-

vó hasta un 30% de inhibición (muerte) del desarrollo embrionario, para los estadios estudiados durante 7 días posteriores a la inseminación. En río F _ la inhibición fue drástica a partir del estadio de "tubo neural" (95%). En todos los casos se observaron malformaciones en los embriones tratados sobrevivientes. La concentración de Zn descendió desde 1,8 a 1,1 ug/mg proteínas en los embriones incubados en río _ cuya mortalidad se mantuvo constante entre 3 y 7 días de desarrollo. Los embriones tratados de igual forma durante 24 hs y transferidos luego a sc. Ringer mostraron en cambio un aumento en el % de inhibición a iguales estadios estudiados, a la vez que exhibieron concentración constante de Zn. Las curvas que expresan la concentración de Cu a lo largo del desarrollo mostraron un patrón similar. En río F _ se observó una alta mortalidad para bajas incorporaciones de Zn y Cu, la misma obedecería a una mayor biodisponibilidad de otras sustancias, distintas de los metales en estudio. Las concentraciones de Zn y Cu en el agua de río sin diluir estuvieron siempre por debajo de nuestro límite de detección (20 pg/mg). Las concentraciones de Zn y Cu incorporadas en los embriones incubados en río _ provocan alteraciones en el desarrollo y muerte de los mismos.

ESTUDIO DE LA GENOTOXICIDAD DE COLORANTES DE USO INDUSTRIAL: NARANJA II Y NEGRO ACIDO 10

(GENOTOXICITY STUDY OF DYES COMMONLY USED IN INDUSTRIES: ORANGE II AND ACID BLACK)

L.C. López, M. Bassi, E. Tzicas, M. J. Cutini, F. Maestrini y J. Moretton

Laboratorio de Genotóxicos. Cátedra de Higiene y Sanidad Facultad de Farmacia y Bioquímica Junín 956 4° piso 1113 Ciudad de Buenos Aires.

Varios de los colorantes utilizados habitualmente en la industria textil, en la del cuero, en las imprentas, en las industrias de plásticos y en los laboratorios han mostrado distintos grados de toxicidad tanto para el ser humano como para el resto de la biota de los ecosistemas. Durante la producción, el fraccionamiento y el uso los colorantes pueden estar en estrecho contacto con los operarios o ser volcados, intencional o accidentalmente, al ambiente. Para evaluar el riesgo laboral y ambiental de estos compuestos se debe contar con información acerca de distintos aspectos relacionados con la toxicidad, entre ellos la posibilidad de inducir daños al material genético.

En el presente trabajo se estudió, mediante el ensayo de Ames, la mutagenicidad de dos colorantes de amplio uso, el Naranja II (ácido benzeno sulfónico 4-[(2-hidroxi-1-naftalen)-azo] sal sódica) y el Negro Acido 10 (ácido-2,7-naftalen disulfónico-4-amino-5-hidroxi-3-[(4 dinitrofenil) azo] 6-(fenil azo) sal sódica), ambos de producción nacional. Soluciones acuosas con concentraciones entre 0,01 y 20 mg/ml de colorantes se pusieron en contacto con células de *Salmonella typhimurium* cepas TA98 y TA100 siguiendo la técnica de incorporación en placa descrita por Maron y Ames. Los ensayos se repitieron con el agregado de fracción microsomal de hígado de rata (S9mix) obtenida a partir de animales pretratados con fenobarbital y b-naftoflavona.

Los resultados obtenidos mostraron que al ensayar las concentraciones indicadas de Naranja II no se detectó mutagenicidad en el sistema de Ames. Por su parte el Negro Acido 10 indujo un número significativamente elevado de colonias revertantes en las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella* sin y con el agregado de fracción microsomal. Este resultado indica que dicho compuesto induce tanto corrimientos en el marco de lectura como sustitución de pares de base en la molécula de ADN.

DETECCIÓN DE GENOTOXICIDAD EN EFLUENTES DE UNA PLANTA DE GALVANOPLASTIA.

(DETECTION OF GENOTOXICITY IN WASTE WATERS FROM AN ELECTROPLATING INDUSTRY)

M. Bassi, L.C. López, y J. Moretton

Laboratorio de Genotóxicos. Cátedra de Higiene y Sanidad Facultad de Farmacia y Bioquímica Junín 956 4° piso 1113 Ciudad de Buenos Aires.

La legislación argentina, siguiendo las directivas de la OMS, caracteriza a los residuos industriales peligrosos de acuerdo a sus efectos biológicos. Entre dichos efectos se considera la genotoxicidad cuya determinación es de especial importancia cuando los residuos se liberan, sin previo tratamiento, a cursos de agua o a colectores cloacales. En el presente trabajo se analiza la genotoxicidad de muestras de aguas residuales de un grupo de industrias dedicadas a la galvanoplastia. Esta actividad se realiza principalmente en empresas pequeñas y medianas y está ampliamente distribuida en el área urbana de Buenos Aires. Las muestras analizadas contenían como contaminantes principales sales de Cr, Ni y Cu en concentraciones variables siempre superiores a las exigidas por la legislación vigente.

Se seleccionaron para la detección de efectos genotóxicos dos sistemas biológicos, el de *Salmonella typhimurium* con agregado de fracción microsomal (ensayo de Ames) que permitió determinar la inducción de mutaciones y el de raíz de *Allium cepa* con el que se pudieron detectar las aberraciones cromosómicas generadas por las muestras.

El ensayo de Ames se realizó siguiendo la metodología de incorporación en placa descrita por Maron y Ames. Las muestras de agua fueron esterilizadas por filtración. Los resultados obtenidos no mostraron efectos mutagénicos con las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium*. El ensayo con *Allium cepa* se realizó de acuerdo a lo descrito por Rank y Nielsen que, básicamente, consistió en permitir el crecimiento de las raíces de *Allium cepa* en soluciones con distintas concentraciones del efluente. En dichas raíces se determinó el índice mitótico y se analizaron las aberraciones cromosómicas en células del meristema apical. Los resultados obtenidos mostraron una alta frecuencia de aberraciones tipo puente y fragmentos que indicaron un efecto clastogénico.

ESTUDIO QUÍMICO Y ECOTOXICOLÓGICO DE AGUAS DE LA CUENCA MATANZA-RIACHUELO

(CHEMICAL AND ECOTOXICOLOGICAL STUDY OF MATANZA-RIACHUELO BASIN)

A. Magdaleno², M. Bassi¹, L.C. López¹, S. Arreghini^{2*}, L. De Cabo³, C. Salinas² y J. Moretton¹

¹Laboratorio de Genotóxicos. Cátedra de Higiene y Sanidad Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Junín 956 4° piso (1113)

Ciudad de Buenos Aires. ²Depto. de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.

³Museo Argentino de Ciencias Naturales "Bernardino Rivadavia". * Becaria CIC.

El objetivo de este trabajo fue analizar muestras de agua del río Matanza-Riachuelo mediante ensayos ecotoxicológicos y relacionar los resultados obtenidos con los índices de calidad de aguas calculados a partir de los parámetros físico-químicos y con la concentración de metales pesados detectados en dichas muestras.

Las muestras de agua se tomaron en 1997, mensualmente, en tres sitios representativos del estado del colector principal en las cuencas alta, media y baja. En dichas muestras se efectuaron determinaciones de temperatura, oxígeno disuelto, DBO, nitrógeno amoniacal y cloruros para el cálculo del Índice de Calidad de Aguas (ICA) según Berón, L. También se determinó, por absorción atómica, la concentración de metales pesados (Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Pb) totales y disueltos. Los ensayos ecotoxicológicos se llevaron a cabo utilizando el alga ver-

de *Selenastrum capricornutum* y las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium*, con las metodologías descritas por Miller y col. y Maron y Ames, respectivamente.

Los ICA mostraron grados de contaminación elevado a muy elevado en los tres sitios, sin presentar variaciones significativas a lo largo del año. En lo referente a la concentración de metales pesados, si bien se observaron variaciones temporales, muchos de ellos superaron los niveles guía establecidos en la ley 24.051.

Los ensayos con algas fueron sensibles a la presencia de contaminantes disueltos en el agua. El ensayo de Ames no mostró efectos mutagénicos en las aguas crudas ni en los extractos obtenidos de las mismas lo que indicó que no se generó actividad genotóxica en la compleja mezcla de contaminantes orgánicos e inorgánicos.

Los resultados obtenidos mostraron la importancia de relacionar las pruebas químicas y biológicas para determinar adecuadamente la calidad de aguas.

ANALISIS DEL RIESGO DERIVADO DE DOS ENTERRAMIENTOS DE RESIDUOS DE AGROQUIMICOS EN EL CUY, RIO NEGRO.

(ENVIRONMENTAL AND HEALTH EFFECTS ARISING FROM AGROCHEMICAL WASTE BURIED IN EL CUY, RIO NEGRO. A RISK ASSESSMENT STUDY)

A. Pechén de D'Angelo¹, N.C. Rubio¹, V. Kirs¹, G.D. Castro², A.M.A. Delgado de Layño², M.H. Costantini², O. Roses³, C.A. Parica⁴ y J.A. Castro².

¹ Departamento de Química, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue. Buenos Aires 1400, 8300 Neuquén, Neuquén.

² Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX)-CITEFA/ CONICET. Zufriategui 4380, 1603 Villa Martelli, Buenos Aires.

³ Cátedra de Toxicología y Química Legal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 958, 1113 Buenos Aires.

⁴ Instituto Antártico Argentino. Cerrito 1248, 1010 Buenos Aires.

En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos de las pericias realizadas en la causa judicial originada en una denuncia por delitos contra el medio ambiente. Las mismas conciernen al enterramiento clandestino de residuos de agroquímicos en un paraje semidesértico de la provincia de Río Negro. Un total de dieciocho muestras representativas de lo encontrado en las excavaciones fue analizado por cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (GC/MS). En todos los casos se pudo constatar la presencia de pesticidas parcialmente degradados junto con sustancias propias de la formulación del producto técnico. En ninguno se observó la presencia de metales pesados. Por otra parte se realizaron mediciones de residuos de plaguicidas sobre tierra de los pozos y el paraje circundante, con el objeto de monitorear el proceso de limpieza y descontaminación del área (análisis de algunos pesticidas organofosforados por GC con detección NPD). En base a datos geológicos e hidrográficos de la zona, se analiza el riesgo potencial para la salud y el medio ambiente.

RABDOMIÓLISIS AGUDA POR ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE DICAMBA EN DOS PACIENTES ATENDIDOS EN ROSARIO

(RHABDOMYOLYSIS AFTER ACUTE SKIN EXPOSURE TO DICAMBA. REPORT OF TWO CLINICAL CASES)

Piola, J.C. Prada DB, Ezpeleta D.

Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños, Alvear 858, PB A, (2000) Rosario, Santa Fe, E-mail: sertox@usa.net

Los herbicidas del tipo del dicamba son usados para control de malezas de hojas anchas. Son formulados como ésteres o sales, conteniendo a veces hasta 50% de ingrediente activo. Han sido reportados debilidad muscular y neuropatía periférica luego de exposición ocupacional. Se considera que el dicamba tiene baja toxicidad aguda en el hombre.

El objeto de esta presentación es mostrar dos cuadros clínicos severos provocados por la exposición accidental percutánea al dicamba en dos pobladores rurales jóvenes atendidos en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Alvarez (HECA) de Rosario, en 1993.

Ambos pacientes, de 24 y 20 años, desarrollaron cuadros clínicos similares, mialgias intensas y generalizadas, sudoración profusa y gran decaimiento. Presentan cifras muy elevadas de transaminasas (superior a 28.000 UI) y CPK por lo que se caracteriza al cuadro como rhabdomiólisis. Ambos requieren internación en UTI, uno de ellos hace insuficiencia renal aguda que requiere diálisis renal. Ambos evolucionan lentamente. Durante su internación refieren haber atravesado un campo recientemente fumigado con MISIL® en Zavalla, Provincia de Santa Fé, mojándose las ropas y no habiéndose lavado ni en ese momento ni en días posteriores. Las muestras tomadas al ingreso fueron procesadas en dos sistemas cromatográficos: HPLC con sistema de bomba cuaternaria con detector de arreglo de diodos y cromatografía gaseosa con detector de captura electrónica. Se usó como patrón un producto comercial por no disponer en el momento de standard puro. Ambos cromatogramas muestran pico compatible con dicamba. Posteriormente estos estudios fueron confirmados con un GC/MS. Se discuten dificultades diagnósticas, características toxicocinéticas y compatibilidad del cuadro con dicha exposición, resaltando estos hallazgos por la escasa información sobre cuadros similares.

INTOXICACIONES LABORALES POR PLOMO ATENDIDAS EN ROSARIO, 1990-1998.

(OCCUPATIONAL CHRONIC LEAD POISONING IN ROSARIO, ARGENTINA, 1990-1998)

Piola JC, Prada DB.

Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños, Alvear 858, PB A, (2000) Rosario, Santa Fe, E-mail: sertox@usa.net

La intoxicación por plomo es la enfermedad laboral de origen tóxico más frecuente en nuestro medio. En este trabajo se muestra el perfil de los 139 pacientes intoxicados por plomo atendidos en nuestro servicio entre 1990 y 1998 (54% de los intoxicados crónicos atendidos en ese período). El 99.28 % de los pacientes son de sexo masculino y el 78.4% tiene entre 20 y 49 años (33.8% entre 30 y 39 años, 22.3% entre 20 y 29 años y 22.3% entre 40 y 49 años). En los meses de enero, febrero, marzo, mayo, junio y noviembre son más frecuentes las primeras consultas que en el resto de los meses. El promedio anual de pacientes atendidos es de 15, considerando 1998 como si hubiese finalizado. (1990=14; 1991=20; 1992=26; 1993=29; 1994=18; 1995=15; 1996=11; 1997=4; 1998=2). El cuadro clínico es asintomático en el 38.1% de los pacientes (sólo presentan alteraciones de sus marcadores bioquímicos) y el 45.3% presenta síntomas ligeros, 15.8% síntomas moderados y solo un paciente presentó un cuadro grave (0.72%). En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes son varias en el 77.9% o predominan los síntomas neurológicos en el 15.1% o gastrointestinales en el 7%. Es frecuente la ausencia de medidas protectoras mínimas, el comer o fumar en los lugares de trabajo y el cambiar de trabajos siempre relacionados con el plomo. La mayoría de los pacientes son trabajadores en la industria de acumuladores Pb-ácido y algunos chatarrereros, pintores y soldadores o manipuladores del plomo o sus sales. En nuestra serie, el marcador bioquímico que mejor se relaciona con la exposición laboral es el plomo en san-

gre. Creemos que la disminución en las intoxicaciones laborales por plomo en nuestro medio que observamos en los últimos años puede deberse a la situación de crisis de la industria del acumulador (actualmente la mayoría se importa) y al cambio de atención por las ART, más que a una mayor o mejor actitud preventiva.

INFLUENCIA DE MEDIDAS REGULATORIAS EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR TALIO Y PARATHION EN ROSARIO.

(THE INFLUENCE OF REGULATORY MEASURES IN THE MORBILITY AND MORTALITY DUE THALIUM AND PARATHION IN ROSARIO, ARGENTINA)

Piola JC, Prada DB.

Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños, Alvear 858, PB A, (2000) Rosario, Santa Fe, E-mail: sertox@usa.net

La expansión en el uso de plaguicidas en los últimos 50 años ha sido acompañado por la introducción de regulaciones tendientes a garantizar la seguridad de usuarios, consumidores y medioambiente. En nuestro país las medidas regulatorias de prohibición de productos de toxicidad inaceptable han sido tomadas con excesivo retraso respecto a países del primer mundo. El objeto de este trabajo es mostrar la disminución o supresión de las intoxicaciones por talio y parathion atendidas en Rosario luego de las medidas de prohibición del uso de dichos plaguicidas. En una revisión sobre 1343 intoxicaciones agudas con plaguicidas (IAP) atendidas en Rosario entre 1977 y 1985 el 25.5 % corresponden a pacientes con intoxicación con raticidas a base de talio (variando desde 32.6% en 1977 hasta 7.1% en 1985) y prácticamente desaparecen después de esa fecha. (La última intoxicación registrada ocurre en 1990). Nueve de los 10 casos letales por IAP entre 1977 y 1985 y 8 de 11 casos letales por IAP en el período 1990-1994 corresponden a intoxicación por parathion. La última intoxicación por parathion registrada en nuestro servicio corresponde a 1995. (La letalidad representa una base para calcular la frecuencia de intoxicaciones: de acuerdo a dos estimaciones extremas el número de intoxicados por parathion en estos períodos en Rosario sería entre 850 y 8500 intoxicados, sin contar que pueden existir otros casos fuera de nuestros registros). Las intoxicaciones por talio representaron un problema sanitario severo no sólo por su elevada incidencia sino también por la complejidad de los cuadros clínicos y la dudosa eficacia de las medidas terapéuticas disponibles. La gravedad de las intoxicaciones por parathion determinó la inclusión de variantes en el tratamiento. En las 2 situaciones consideradas la prohibición de su uso determinó un rápido descenso en la morbilidad y mortalidad y las sustancias alternativas a su uso (anticoagulantes y otros COFA), si bien no son inocuas, tienen un margen de seguridad más aceptable incluyendo el uso inapropiado (para intentos de suicidio o en accidentes).

MALFORMACIONES ESQUELETICAS PRODUCIDAS POR ALBENDAZOLE SULFOXIDO EN FETOS DE RATAS

SKELETAL MALFORMATIONS PRODUCED BY ALBENDAZOLE SULFOXIDE IN RAT FETUSES

A. Felipe, H. Solana, M. Teruel y C. Lanusse.

Lab. de Farmacología y Embriología. Fac. de Cs. Veterinarias UNCPBA (7000) Tandil. Argentina. hsolana@vet.unicen.edu.ar

Albendazole sulfóxido (ABZSO) es un antihelmíntico de amplio espectro usado tanto en medicina humana como veterinaria. Presenta, además, efectos teratogénicos en diversas especies y se especula que al interferir directamente con la formación del huso mitótico en células embrionarias de rápida división podría ser responsable de la aparición de malformaciones. El objetivo del presente trabajo fue analizar las malformaciones esqueléticas generadas por ABZSO en fetos de ratas Wistar. La droga fue administrada mezclada con el alimento balanceado en polvo a seis grupos de animales durante 10 días (entre los días 6 y 15 de preñez), a razón de 0 (Control), 2.5, 5, 10, 20 y 30 mg/kg/día. Las madres fueron sacrificadas en el día 20 de preñez. Las malformaciones esqueléticas de los fetos (n: 15 por grupo) fueron determinadas utilizando una técnica de clarificación consistente en maceración con KOH 1% y tinción con rojo de alizarina S. El grupo de 2.5mg/kg no mostró alteraciones esqueléticas. En el 50% de los fetos del grupo de 5 mg/kg se observó ausencia de osificación de metacarpales y metatarsales. Esta alteración se presentó en el 100% de los fetos de 10 y 20mg/kg. El 60% del grupo de 10mg/kg presentó, además, premaxilares cortos, el 40% mostró cuerpos vertebrales sin osificar y un 20% osificación parcial del íleon. El 66,5% de los fetos del grupo 20mg/kg presentaron menor tamaño del fémur, húmero y premaxilar, 44,5% falta de osificación en vértebras, 22,3% ausencia de la porción escamosa del temporal, atlas y axis. La dosis de 30mg/kg provocó reabsorción embrionaria total. Estos resultados demuestran la necesidad de controlar estrictamente el momento y la dosis de ABZSO utilizada para evitar efectos nocivos sobre la población en que se emplea.

LA CONSULTA TOXICOLÓGICA EN ANIMALES MASCOTA

(THE CONSULTATION TOXICOLOGY IN PETS)

María Rosa González Negri, Elda Guadalupe Cargnel

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires. Gallo 1330 Cap. Fed. CP 1425. Tel.: 962-6666/2247.

El motivo del trabajo es demostrar la importancia y utilidad del asesoramiento telefónico que brinda la Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez ante consultas toxicológicas de urgencia en animales domésticos, principalmente mascotas, efectuadas por Médicos Veterinarios o por particulares.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se tomaron los datos de los 3 últimos años (1995 a 1997) exclusivamente de un total de 117.037 de consultas telefónicas. De ellas, 696 correspondieron a urgencias toxicológicas en animales (0,59% del total). Se evaluaron los tipos de especies animales, el agente tóxico involucrado, el tipo de asesoramiento recibido, el consultante (Médico Veterinario o particular), el momento del día en el que son más frecuentes los accidentes, la frecuencia de la consulta según los meses y las estaciones del año y el tipo de tratamiento indicado en cada oportunidad (específico o inespecífico).

RESULTADOS: De las 696 consultas, 598 fueron sobre perros (en su mayoría cachorros). Los agentes involucrados con más frecuencia fueron los plaguicidas (91,5%). Los consultantes fueron: 78 % Veterinarios y 22 % particulares. Los meses de mayor número de consultas fueron los de verano. Sólo en el 7 % de los casos se indicó tratamiento específico.

CONCLUSIONES: El Centro de Intoxicaciones, si bien es un Servicio que responde a la urgencia toxicológica para el ser humano, puede brindar asesoramiento Profesional Médico Veterinario, ya que no existen servicios de Toxicología Veterinaria de urgencia que funciona durante las 24 hs. Se obtuvo una efectividad de respuesta del 90 % en este tipo de consultas. Es importante poner en conocimiento de todos

los Médicos Veterinarios la existencia de esta alternativa de consulta rápida y efectiva que constituye una herramienta fundamental dentro de las urgencias veterinarias, que brinda apoyatura toxicológica y farmacológica.

BOTULISMO DEL LACTANTE. Estudio epidemiológico de los años 1992-1997.

(INFANT BOTULISM: Epidemiological Study from 1992 to 1997)

M. Ryczel, S. García, E. De Titto

Dirección de Promoción y Protección de la Salud. MSAS. Av. 9 de Julio 1925, Piso 12. (1332) Ciudad de Buenos Aires. Telefax (01) 379-9133/34.

ANTECEDENTES: El botulismo del lactante es una enfermedad a menudo grave, que cursa con parálisis flácida descendente simétrica, y una muy lenta recuperación de la función muscular. Se ha asociado también al síndrome de muerte súbita. El agente productor es el *Clostridium botulinum* (C.b.), que coloniza el intestino del lactante produciendo allí la neurotoxina.

El hallazgo de C.b en la miel de abeja y de caña ha permitido postular como medida de prevención de la enfermedad, evitar a los lactantes menores de un año, la ingesta de miel de abeja o de caña, o de alimentos endulzados con ellos. A la fecha existen varios proyectos de normatización de rotulado de miel y sus subproductos, que incluyen dicha recomendación.

OBJETIVO: El presente trabajo intenta sustentar dichos proyectos normativos con información estadística actualizada sobre incidencia de la enfermedad.

POBLACIÓN Y METODOS: Se analizaron los datos correspondientes a casos confirmados por estudio de materia fecal de muestras remitidas entre julio de 1992 y octubre de 1997, desde centros de salud a tres Laboratorios: Servicio de Bacteriología Sanitaria del Instituto Nac. de Microbiología "Carlos G. Malbrán", Lab. de la Cátedra de Microbiología de la Fac. de Ciencias Médicas de la Univ. Nac. de Cuyo, y Fac. de Química, Bioquímica y Farmacia de la Univ. Nac. de San Luis. Los mismos han sido procesados en orden a determinar la frecuencia de aparición de la enfermedad en relación con la edad de los pacientes, la época del año y la provincia de origen.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: De los 96 casos registrados la media de edad fue de 3,5 meses, la mediana de 3 y el modo de 2 (rango de 0,5 a 13). En el total de los casos no se observó una variabilidad estacional significativa. El año 1996 registra el mayor número de casos para un período, con un promedio de 3 casos mensuales. La procedencia de los casos corresponde a 13 jurisdicciones distintas, sin embargo, el 74% provienen de Mendoza, San Luis, Neuquén, Bahía Blanca y Ciudad de Buenos Aires. El SINAVE registró 82 casos de botulismo del adulto en el período 1993-1997, de los cuáles 65 (79,27 %) corresponden a Prov. de Buenos Aires, Mendoza, Neuquén y San Luis.

Agradecemos la colaboración de los Laboratorios mencionados por facilitarnos los datos

PERCEPCIÓN DEL RIESGO DERIVADO DE LA UTILIZACIÓN DOMÉSTICA DE PLAGUICIDAS. Un estudio en la Ciudad de Buenos Aires.

(RISK PERCEPTION DERIVATIVE FROM THE DOMESTIC PESTICIDES USE. A study in Buenos Aires City)

M. Amable, A. Dígón, S. García, M. Hansen

Dirección de Promoción y Protección de la Salud. MSAS. Av. 9 de Julio 1925, Piso 12. (1332) Ciudad de Buenos Aires. Telefax (01) 379-9133/34.

ANTECEDENTES: Los países desarrollados reportan una incidencia de intoxicaciones con pesticidas mucho mayor en el público en general que en la población expuesta a tareas agropecuarias, y manifiestan una preocupación cada vez mayor por los efectos crónicos de dicha exposición. Varios estudios han demostrado que la principal exposición de la población estadounidense a los plaguicidas ocurre en el hogar (se utilizan en el 90 % de los hogares). A la fecha resulta difícil, con la información disponible, elaborar un cuadro de situación de nuestro país, aunque algunos datos aislados permiten suponer una tendencia similar.

OBJETIVOS: a) Evaluar el grado de información y conocimiento que posee la población sobre los riesgos derivados del uso doméstico de plaguicidas, b) Determinar que valoración de toxicidad realiza, c) Obtener información sobre modalidades de uso de plaguicidas.

POBLACIÓN Y METODOS: Se realizó una encuesta en el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires a través de la modalidad de entrevistas telefónicas, aplicando un cuestionario estructurado, a una muestra aleatoria de 250 hogares de la población abonada a los servicios telefónicos.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: El 75,6 % de la población estudiada manifiesta utilizar al menos un producto para eliminar algún tipo de plaga. Los insectos más combatidos son las cucarachas (60 % de los casos), y los mosquitos (48,4%). Como productos más peligrosos fueron considerados los hormiguicidas (40,8%) y los cucarachicidas (39,6%), y como menos peligrosos los espirales (49,2%) y los champúes pediculicidas (27,6%). A pesar de ello, ante otra pregunta el 84 % de los encuestados dijo desconocer la diferencia de toxicidad entre los productos. Al momento de comprar un pesticida, el criterio de compra más relevante es la eficacia. El grado de toxicidad aparecía en un segundo plano, no como determinante sino como un criterio optimizador. Las precauciones de uso más recordadas fueron las relacionadas con los niños (fuera de su alcance, y usar sin chicos) en un 79,8 %. El 64,8% pudo nombrar de manera espontánea al menos un síntoma de intoxicación, aunque inespecífico. No hubo ninguna respuesta que hiciera alusión a efectos crónicos

ZONACION DE UN RIO URBANO CONTAMINADO (RIO RECONQUISTA, BUENOS AIRES, ARGENTINA)

[POLLUTED URBAN RIVER ZONATION (RECONQUISTA RIVER, BUENOS AIRES, ARGENTINA)]

S. Arreghini¹; L. de Cabo^{2a}; A. Corujeira Gallo²; A. Rendina⁴ y A. F. de Iorio⁴

1 Becaria Comisión de Investigaciones Científicas; 2 Universidad Católica Argentina, Fac. Ciencias Fisicomatemáticas e Ingeniería, Lab. Ambiental; Av. Alicia Moreau de Justo 1500 Cap. Fed.; 3 Museo Argentino Ciencias Naturales B. Rivadavia; 4 Univ. Buenos Aires, Fac. Agronomía, Depto. Química

La cuenca del Río Reconquista tiene una superficie de 167.000 ha, y una población que supera los 3.000.000 de personas. Se pretende zonificar la cuenca teniendo en cuenta variables fisicoquímicas.

Se realizaron cuatro campañas estacionales en 8 puntos: Cañada de Arias (E1) (afluente del Arroyo Choza), Arroyo Choza (E2) y Arroyo Durazno (E3) tributarios del Río Reconquista que desembocan en el Embalse Roggero (E4); y en el curso principal, Puente Cascallares (5km; E5), Gorríti (20km; E6), San Martín (38km; E7) y Bancalari (46km; E8). Se midieron: oxígeno disuelto (OD), alcalinidad, amonio, fósforo reactivo soluble (PRS), cloruros, nitratos, sulfatos, sólidos suspendidos y carbono orgánico particulado (COP). Estos parámetros están expresados en ppm. En el análisis de componentes principales los tres primeros ejes explicaron el 73,26% de la varianza total. E1, E3, E4

y E5 presentan los mayores niveles de OD y los menores de amonio, PRS y COP (OD: 1.1 a 10; amonio: 0.18 a 1.51; PRS: 0.32 a 1.24; COP: 0.39 a 3.95). E7 y E8 se agruparon por poseer comportamiento opuesto al del grupo anterior (OD: 0.2 a 0.4; amonio: 6.8 a 15.28; PRS: 1.18 a 3.73; COP: 4.26 a 7.12). Mientras que E2 y E6 resultaron intermedios (OD: 0.4 a 4.4; amonio: 2.56 a 10.26; PRS: 0.51 a 4.16; COP: 1.17 a 3) y con los mayores valores de nitritos (0.08 a 0.4).

Los niveles de OD, amonio, PRS, COP y nitritos en el embalse parecen no diferenciarse de los de E3 pero sí de los de E2 (receptora de efluentes de industrias lácteas, 6040 m³/día) revelando un efecto dilutorio del embalse sobre E2.

Los parámetros fisicoquímicos diferencian tres zonas con decreciente calidad del agua: en la cuenca alta, media y baja. Esta zonificación refleja el uso de la tierra. La cuenca alta es un área predominantemente agrícola, por lo que es de esperar niveles altos de OD y una baja contaminación orgánica expresada por amonio, PRS y COP. En la cuenca media se observa un aumento en la contaminación orgánica dado en especial por la industria cárnica, que vierte al río más de 5600 m³/día; E2, si bien está ubicada en la cuenca alta, su calidad de agua es similar a la de la cuenca media debido a la elevada descarga de la industria láctica. Las peores condiciones se encuentran en la cuenca baja dado que soporta a más de 500.000 hab. sin servicio cloacal y más de 5600 m³/día de descargas de la industria alimenticia.

Agradecimiento: A Prefectura Naval Argentina (Zona Tigre) por el apoyo logístico.

PRESENCIA DE METALES PESADOS EN PLANTAS Y SU RELACION CON EL CONTENIDO EN EL SEDIMENTO

(HEAVY METALS PRESENCE IN PLANTS AND ITS RELATION WITH METAL CONTENT IN SEDIMENTS)

S. Arreghini¹; L. de Cabo^{2,3}; A. Corujeira Gallo²; A. Rendina⁴ y A. F. de Iorio⁴

¹Becaria Comisión de Investigaciones Científicas; ²Universidad Católica Argentina, Fac. Ciencias Fisicomatemáticas e Ingeniería, Lab. Ambiental; Av. Alicia Moreau de Justo 1500 Cap. Fed. ³Museo Argentino Ciencias Naturales B. Rivadavia;

⁴Univ. Buenos Aires, Fac. Agronomía, Depto. Química

La cuenca del Río Reconquista tiene una superficie de 167.000 ha, con una población que supera los 3.000.000 de personas y recibe descargas provenientes de terrenos cultivados, efluentes domésticos e industriales. Las áreas estudiadas representan diferentes usos de la tierra, las nacientes E1 (Ao. Durazno) con actividad predominantemente agrícola y la desembocadura E2 (Tigre) con actividad industrial y último receptor de los efluentes tóxicos de aguas arriba. El objetivo del estudio es denotar la presencia de metales pesados en la vegetación acuática arraigada y su relación con el contenido de los mismos en las distintas fracciones del sedimento.

Se realizaron cuatro campañas en los sitios mencionados, se colectaron ejemplares de *Schoenoplectus californicus* y los sedimentos donde estaban arraigados. El contenido de metales pesados en plantas se realizó por mineralización húmeda con HNO₃ y HClO₄ y en los sedimentos según el esquema secuencial de Tessier. Las determinaciones se hicieron por Absorción Atómica y horno de grafito. Los niveles de metales pesados están expresados en ppm.

Los contenidos de metales en plantas de E1 (N=12) fueron 3 (DS=1,1) de Cr; 174,6 (DS=65,9) de Zn y 6,5 (DS=2) de Pb. En plantas de E2 (N=12): 3,1 (DS=1,7) de Cr; 234,7 (DS=99,5) de Zn y 10 (DS=2,7) de Pb. Se encontraron diferencias significativas en el contenido medio de Pb en plantas entre ambas estaciones (p=0,0022).

En sedimentos los valores de Cr total fueron: 24-37 en E1 y 176-278 en E2; el contenido de Pb total: 45-135 en E1 y 141-247 en E2; el contenido de Zn total: 60-174 en E1 y 324-342 en E2.

El Cr y el Pb están asociados principalmente a las fracciones residual y materia orgánica (poco accesibles para las plantas) en E1 y E2, en E2 además es importante la fracción asociada a óxidos de Fe y Mn, (E2: 58,7 Cr y 56 Pb y E1: 3,3 Cr y 17 Pb) (accesible para las plantas en condiciones reductoras). El contenido de Zn total y el asociado a todas las fracciones, excepto intercambiable, en E2 es superior al de E1. A pesar de hallar mayores concentraciones aún en fracciones accesibles: óxidos de Fe y Mn (E1: 13 y E2: 161) y carbonatos (3 en E1 y 20 en E2) no se observan diferencias significativas (p=0,057) en los contenidos de Zn en plantas.

Agradecimiento: A Prefectura Naval Argentina (Zona Tigre) por el apoyo logístico.

CRITERIO DE SALUD AMBIENTAL (OMS) Nº 168 - CRESOLES

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (WHO) Nº 168 - CRESOLS

RESUMEN

1. Identidad, propiedades y métodos analíticos

Los cresoles son fenoles sustituidos isoméricos con un sustituyente metilo en una de las posiciones orto, para o meta respecto al grupo hidróxilo. El cresol comercial, conocido también como ácido cresílico, contiene los tres isómeros con pequeñas cantidades de fenol y xilenoles. Sin embargo, los productos comerciales, conocidos como "ácidos cresílicos", contienen hasta un 30% de xilenol y un 60% de C9-fenoles. Físicamente, los cresoles consisten en un sólido cristalino blanco o un líquido amarillento y tienen un fuerte olor a fenol. Son altamente inflamables y se disuelven en agua, etanol, éter, acetona e hidróxidos alcalinos. Los cresoles sufren reacciones de sustitución electrofílica en la posición orto o para libre en relación con el grupo hidróxilo. Asimismo, experimentan reacciones de condensación con aldehídos, cetonas o dienos.

La presencia de cresoles tanto en medios naturales como biológicos puede ser determinada usando varios métodos. Los más corrientes son la cromatografía de gases con detector de ionización de llama (GC-FID), la cromatografía de gases con espectro-fotometría de masas (GC-MS) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El muestreo de los cresoles en la atmósfera puede realizarse pasando aire a través de células de absorción, utilizando hidróxido de sodio o adsorbentes sólidos.

2. Usos, fuentes y niveles de exposición

Los cresoles ofrecen gran variedad de usos como solventes o desinfectantes, o como intermedios en la producción de muchas otras sustancias. Estos compuestos son utilizados principalmente en la producción de perfumes, antioxidantes, tintes, plaguicidas y resinas. Los cresoles orto- y para- se utilizan en la producción de aceites lubricantes, combustibles para motores y polímeros de caucho, mientras que el meta-cresol interviene en la fabricación de explosivos.

Los cresoles y sus derivados se encuentran naturalmente en los aceites de diversas plantas (tales como flores de *Yucca gloriosa*, jazmín, *Lilium longiflorum* var. *eximium*, coníferas, roble y sándalo) y como producto de combustión de los incendios naturales y la actividad volcánica. El para-cresol está presente en la orina de animales y del hombre. Comercialmente, los cresoles son generados como subproductos de la destilación fraccional de petróleo crudo y alquitranes de hulla. Asimismo, se producen pequeñas cantidades en caños de escape de vehículos, incineradores municipales de desechos y mediante la combustión del carbón y de la madera. El

humo de cigarrillo también contiene cresoles. No se conoce la producción mundial de cresoles; el total registrado en los Estados Unidos en 1990 ascendió a 38 300 toneladas.

El transporte de cresoles en el medio ambiente se realiza en la fase vapor de la atmósfera, y de la atmósfera a las aguas superficiales y al suelo por el lavado de las lluvias. Debido a su volatilización, su adherencia a sedimentos y su biodegradación, los cresoles se encuentran sólo en pequeñas cantidades en el agua. Su movilidad en suelos va de leve a alta, según el coeficiente (K_{oc}) de sorción del suelo. Se han detectado cresoles en aguas subterráneas, lo cual sugiere que algún grado de lixiviación debe ocurrir en el suelo.

La exposición a los cresoles puede ocurrir a través del aire, del agua o de los alimentos. En 32 sitios identificados de los Estados Unidos se halló una concentración atmosférica mediana de o-cresoles de 1,59 µg/m³ (0,359 partes por mil millones). En los Estados Unidos, las concentraciones en aguas superficiales van de niveles inferiores al umbral de detección a 77 µg/litro (STORET, 1993). En el Japón, se hallaron niveles de 204 µg/litro en un río contaminado por efluentes industriales. En aguas residuales, ha sido posible detectar concentraciones de hasta 2100 µg/litro para el o-cresol y de 1200 µg/litro para m- y p-cresoles combinados. En el agua de lluvia, las concentraciones van de 240 a 2800 ng/litro para el o-cresol y de 380 a 2000 ng/litro para p- y m-cresoles combinados. También se han detectado cresoles en alimentos y bebidas. En bebidas alcohólicas se determinaron concentraciones del orden de 0,01-0,2 mg/litro. En el humo de tabaco, esta cantidad es de 75 µg para un cigarrillo americano sin filtro (85 mm). La exposición de la población general a los cresoles puede darse por inhalación, por el agua potable, por la ingestión de alimentos y bebidas, y por contacto cutáneo. En general, la falta de datos adecuados de seguimiento impide realizar estimaciones cuantitativas de la ingesta diaria de cresol por estas vías. Se han señalado niveles de exposición ocupacional de hasta 5,0 mg/m³.

3. Cinética y metabolismo

Los cresoles se absorben a través de los tractos respiratorio y gastrointestinal y por contacto con la piel. Si bien el índice y la magnitud de la absorción no han sido estudiados específicamente, diversos estudios han probado que la absorción gastrointestinal y dérmica es rápida y extensa. Los cresoles se distribuyen a todos los principales órganos. Su principal vía metabólica es la conjugación con ácido glucurónico y sulfato inorgánico; las vías metabólicas secundarias incluyen la hidroxilación del anillo de benceno y la oxidación de cadena lateral. La principal vía de eliminación es la excreción renal en forma de conjugados.

4. Efectos en mamíferos de laboratorio; sistemas in vitro

La intoxicación aguda con cresoles es poco probable, debido a la baja presión de vapor de estos compuestos. Se han señalado concentraciones letales medias en ratas de 29 mg/m³ para o- y p-cresoles y de 58 mg/m³ para m-cresoles. En ratas, los valores orales DL50 notificados han sido de 121, 207 y 242 mg/kg de peso corporal para o-, p- y m-cresoles, respectivamente. Las comparaciones entre especies revelan que los tres isómeros son más tóxicos en ratones que en ratas y que la toxicidad aumenta con la concentración. La exposición cutánea puede provocar toxicidad sistémica y muerte. Los valores dérmicos DL50 en conejos fueron de 890, 2830, 300 y 2000 mg/kg de peso corporal para cresoles o-, m-, p- y combinados, respectivamente. En ratas, se registraron valores dérmicos DL50 de 620, 1100, 750 y 825 mg/kg de peso corporal para o-, m-, p- cresoles y dicresol, respectivamente.

Los cresoles ocasionan graves irritaciones dérmicas y oculares en conejos, ratas y ratones.

La exposición por breves periodos a mezclas inhaladas de aerosoles y vapores de o-cresol provocó irritación del tracto respiratorio, pequeñas hemorragias pulmonares, pérdida de peso corporal y degeneración de músculo cardíaco, hígado, riñón y células nerviosas. La exposición oral por breves periodos (28 días) a dosis diarias de unos 800 mg/kg de peso corporal o más produjo pérdida de peso corporal, alteración del peso de los órganos y cambios histopatológicos en los tractos respiratorio y gastrointestinal de las ratas. Más graves fueron los efectos constatados en ratones expuestos a una administración similar de dosis de 1500 mg/kg de peso corporal; a concentraciones más elevadas, la muerte fue causada por la exposición a o-, m- y p-cresoles, mas no por exposiciones a mezclas de isómeros.

Una exposición más prolongada de ratas, de hasta 4 meses, a vapores de o-, m- y p-cresol provocó pérdida de peso, reducción de la actividad locomotriz, cambios hepáticos e inflamación de membranas nasales y piel. La exposición oral de ratones, ratas y hámsters por periodos de hasta 13 semanas ocasionó muerte, temblores, pérdida de peso corporal, alteraciones hematológicas, aumento del peso de los órganos e hiperplasia del epitelio nasal y del cardíaco.

La exposición oral y por inhalación a isómeros del cresol da lugar a ciclos estruales prolongados y modificaciones histo-patológicas del útero y los ovarios de ratas y ratones. No se observaron efectos sobre la espermatogénesis en ratas y ratones. En ratas y conejos expuestos a o- y p-cresoles se registraron efectos embriotóxicos moderados; no obstante, sólo se han señalado anomalías menores del desarrollo relacionadas con el tratamiento. Ciertos indicios de genotoxicidad han sido constatados in vitro como consecuencia del tratamiento con o- y p-cresoles, pero no con m-cresol. No se obtuvieron resultados positivos en estudios in vivo; sin embargo, se observaron indicios de actividad promotora en la piel. No se han notificado

estudios de carcinogenicidad para ninguno de los isómeros del cresol.

5. Efectos en la especie humana

La ingestión de cresoles provoca quemaduras de boca y esófago, dolores abdominales y vómitos. Los tejidos y órganos afectados por la ingestión de cresoles son la sangre y los riñones, aunque también se han señalado efectos en los pulmones, el hígado, el corazón y el sistema nervioso central.

En casos graves, puede producirse coma y muerte. La exposición cutánea ha ocasionado graves quemaduras de piel, cicatrices, toxicidad sistémica y muerte.

En el medio laboral, la exposición a los cresoles suele producirse por contacto cutáneo. La exposición aguda puede dar por resultado graves quemaduras, anuria, coma y muerte. Existen muy pocos datos sobre sus efectos en la reproducción, y ninguno sobre la carcinogenicidad en el ser humano.

6. Efectos en otros organismos

Las observaciones en microorganismos, invertebrados y peces han revelado que los cresoles pueden suponer un riesgo para organismos diferentes de los mamíferos en puntos específicos con altas concentraciones de cresol, pero no en el medio ambiente en general.

7. Conclusión y recomendaciones

En las concentraciones normalmente halladas en el medio ambiente, los cresoles no presentan un riesgo significativo para la población general. Con todo, pueden darse efectos adversos en personas que padecen de insuficiencia renal o de una deficiencia enzimática específica, así como en condiciones de alta exposición.

Los cresoles pueden suponer un riesgo para microorganismos, invertebrados y peces en puntos específicos con una alta concentración de cresoles, pero no en el medio ambiente en general.

Al no disponerse de datos sobre las consecuencias de una exposición crónica, no existe una información adecuada que permita evaluar el riesgo carcinogénico de los cresoles.

Partiendo de los resultados de estudios subcrónicos, puede establecerse un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de 50 mg/kg de peso corporal al día para los tres isómeros del cresol. Se ha recomendado un factor de incertidumbre 300, que se descompone así: 10 por la variación entre especies; 10 por la falta de estudios de toxicidad crónica y por la posible actividad genotóxica y promotora de los cresoles; y 3 por la variación dentro de la misma especie basada en el metabolismo completo y rápido. Por consiguiente, puede establecerse para los cresoles una ingesta diaria admisible de 0,17 mg/kg de peso corporal.

CRITERIO DE SALUD AMBIENTAL (OMS) Nº 179 - MORFINA

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (WHO) Nº 179 - MORPHOLINE

RESUMEN Y EVALUACION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Propiedades físicas y químicas

La morfolina (1_oxa_4_azaciclohexano) es un líquido incoloro, oleoso, higroscópico y volátil que desprende un característico olor a amina ("a pescado"). Es totalmente miscible en agua, así como en numerosos disolventes orgánicos, y parcialmente soluble en soluciones acuosas alcalinas. Se trata de una base, y el pKa del ácido conjugado es de 8,33.

En consecuencia, el coeficiente de reparto octanol/agua depende del pH (log Po_o -2,55 a pH 7, y -0,84 a pH 10; 35 oC). La presión de vapor de las soluciones acuosas de morfolina es casi como la del agua.

La morfolina puede sufrir diversas reacciones. Se comporta químicamente como una amina secundaria. En condiciones ambientales y fisiológicas, como resultado de la reacción de las soluciones de nitrito o de óxidos de nitrógeno gaseosos con las soluciones diluidas de morfolina, se forma N-nitrosomorfolina (NMOR), conocido carcinógeno para los animales.

Los niveles de óxido de nitrógeno (NO) pueden ser importantes en la nitrosación. Las condiciones de nitrosación, en particular el pH, tienen una considerable influencia.

2. Métodos analíticos

La morfolina se puede determinar mediante cromatografía de gases (GC) en columnas empacadas o capilares, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía iónica.

Entre los detectores utilizados cabe citar el detector de ionización por conductor, el detector de fotometría de llama, el detector selectivo de nitrógeno (NSD), y la espectrometría de masas y el analizador de energía térmica (TEA) para la GC, y el detector de UV y el TEA para la HPLC. Para determinar cantidades ínfimas hay que recurrir a la derivatización.

El método de elección es el que respecta a sensibilidad es al parecer la GC combinada con el TEA, previa transformación por derivatización en NMOR (límite de detección de 2_3 µg/kg en diversas matrices). Las bajas concentraciones de morfolina en el aire se pueden determinar mediante GC y NSD.

3. Fuentes de exposición humana y ambiental

Se estima que cada año se producen industrialmente en todo el mundo unas 25 000 toneladas de morfolina, pero no se conoce con detalle la producción de algunos países.

El principal proceso de producción utilizado para su obtención es al parecer la reacción de dietilenglicol

con amoníaco en presencia de hidrógeno y de catalizadores. La morfolina es una sustancia química que puede utilizarse con muy diversos fines, pero no se conocen todos sus posibles usos.

Es importante como producto intermedio en la industria del caucho, como inhibidor de la corrosión, y en la síntesis de abrillantadores ópticos, protectores de cultivos, colorantes y medicamentos.

La morfolina se utiliza como disolvente de una amplia variedad de productos orgánicos, entre ellos resinas, colorantes y ceras.

Se puede utilizar como catalizador. La morfolina se usa aún en algunos países para elaborar productos cosméticos y de tocador.

En algunos países se usa también en varias aplicaciones relacionadas directa o indirectamente con los aditivos alimentarios.

La exposición humana y ambiental se debe a emisiones tanto gaseosas como acuosas, y es también el resultado directo de alguno de sus usos, por ejemplo como componente de productos cosméticos y de ceras.

Las emisiones más importantes son resultado probablemente de su fabricación y de su uso en la industria química (sobre todo en la producción y el uso de productos químicos derivados del caucho) y como agente anticorrosión.

Se ha detectado morfolina en muchos tipos de alimento y de tabaco.

En estos casos el origen del producto podría ser la parafina empleada para proteger la fruta o en determinados envases, pero a veces no se puede establecer su procedencia.

4. Transporte, distribución y transformación en el medio ambiente

La morfolina es químicamente estable en la biosfera, aunque sufre nitrosación química y biológica, transformándose así en NMOR.

La morfolina es por naturaleza biodegradable. Así es en las condiciones reinantes en las plantas de fangos activados que funcionan correctamente. No obstante, en condiciones no idóneas probablemente no se produce una degradación importante. El tiempo medio de retención del sólido en las plantas de fangos activados tiene una importancia crucial y debe ser superior a ocho días para que se produzca una degradación fiable de la morfolina.

No se dispone de datos suficientes sobre la bioacumulación de morfolina en organismos acuáticos y terrestres. Según el coeficiente de reparto n_ooctanol/agua del producto (log Po_o = -2,55 a pH 7), no debería producirse bioacumulación.

Como es un importante producto químico industrial con una amplia gama de aplicaciones, es previsible la

presencia de morfolina o de sus derivados en numerosos efluentes industriales.

Usada como inhibidor de la corrosión en el agua de calderas, aparece en los efluentes de éstas, incluidos los de las centrales eléctricas en que se utiliza morfolina. Su uso en la fabricación de aditivos del caucho da lugar a la liberación de una cantidad indeterminada de morfolina a la hidrosfera y la geosfera como consecuencia del desgaste de los neumáticos y de la eliminación de neumáticos usados.

Componente de parafinas y abrillantadores, la morfolina se libera al medio ambiente por volatilización. Es adsorbida rápidamente por la humedad, y el principal compartimiento de posible acumulación de la morfolina es, por tanto, la hidrosfera.

No obstante, los datos limitados disponibles parecen indicar que el producto no se acumula en la hidrosfera.

La incineración es el método preferido de eliminación de la morfolina no diluida, pero a veces es necesario controlar las emisiones de óxido de nitrógeno para respetar las reglamentaciones en materia de medio ambiente.

Por lo que se refiere a los efluentes acuosos, el tratamiento de fangos activados es suficiente, a condición de que la planta sea cuidadosamente controlada (véase más arriba).

5. Niveles ambientales y exposición humana

No hay datos disponibles sobre los niveles de morfolina en el aire ambiental y de locales cerrados y en el agua de bebida. Hay datos limitados sobre su presencia en aguas naturales, y se carece de información sobre su presencia en el suelo.

A tenor de los datos disponibles, la fuente principal de exposición de la población general a la morfolina son los alimentos, que pueden estar contaminados como consecuencia del tratamiento directo de la fruta con parafinas contenedoras de morfolina a efectos de conservación, de los tratamientos a base de vapor empleados durante la elaboración de los alimentos, y del uso de material de envasado con morfolina.

No obstante, los datos cuantitativos disponibles acerca de la contaminación de los alimentos por morfolina y NMOR son limitados. Por ejemplo, en productos lácteos preenvasados se han hallado valores comprendidos entre 5 y 77 µg/kg de morfolina y de hasta 3,3 µg/kg de NMOR.

La concentración de morfolina en diversas muestras de alimentos (pescado, carne, productos vegetales, bebidas) no rebasaba por lo general el valor de 1 mg/kg. Se han detectado niveles más altos (hasta 71,1 mg/kg) en frutos cítricos en el Japón.

En un estudio realizado en Italia trabajando con un límite de detección de 0,3 µg/kg no se halló NMOR en una serie de alimentos.

Los datos disponibles no permiten hacer una estimación de la ingesta de morfolina y NMOR a través de los alimentos.

Se ha detectado morfolina en tabaco de cigarrillos

a una concentración de 0,3 mg/kg, y en tabaco en polvo y tabaco mascable a concentraciones de hasta 4,0 mg/kg. En otras ocasiones se ha notificado el hallazgo de nitrosomorfolina a niveles de hasta 0,7 mg/kg en el tabaco en polvo.

En estos casos el producto provenía probablemente de la parafina de los envases utilizados.

Se ha detectado NMOR en algunos productos cosméticos y de tocador, como por ejemplo champús y maquillaje de ojos, así como en artículos de goma, tales como chupetes y tetillas de biberón, a niveles de hasta 3,5 mg/kg.

En varias industrias puede darse una exposición ocupacional a la morfolina, pero se dispone de pocos datos sobre la exposición de trabajadores al producto. Todos los valores notificados son inferiores a 3 mg/m³. Se ha detectado la exposición ocupacional a NMOR en la industria del caucho, donde se han hallado concentraciones de hasta 250 µg/m³.

Los datos actualmente disponibles permiten hacerse una idea del riesgo potencial de exposición humana, pero no estimar con exactitud los niveles de exposición de las poblaciones general y laboral a la morfolina y la NMOR.

6. Cinética y metabolismo en animales de laboratorio y en el hombre

La morfolina se absorbe por vía oral, por vía cutánea y por inhalación.

En la rata, tras su administración oral o intravenosa, la morfolina se distribuye rápidamente y se concentra sobre todo en el intestino y el músculo.

En el conejo, la morfolina administrada por vía intravenosa o por inhalación se concentra preferentemente en los riñones, y en menor medida en los pulmones, el hígado y la sangre.

La morfolina no se une de forma importante a las proteínas del plasma. Se han notificado semividas plasmáticas de 115 (rata), 120 (hámster) y 300 minutos (cobayo).

La morfolina se excreta principalmente inalterada por vía renal en diversas especies. Al cabo de un día de su administración, se halló en la orina el 70%-90% de la morfolina.

La neutralización de la morfolina acelera su excreción. Un pequeño porcentaje se excreta a través del aire espirado y de las heces.

Estudios realizados en la rata, el ratón, el hámster y el conejo muestran que la morfolina se elimina casi enteramente en su forma no metabolizada. En el cobayo, puede darse una reacción de N-metilación seguida de N-oxidación, metabolizándose así hasta un 20% de la dosis administrada.

En presencia de nitrito, la morfolina se puede transformar en NMOR tanto in vitro como in vivo.

En función de la dosis, entre el 0% y el 12% de la morfolina administrada a ratas junto con nitritos puede sufrir nitrosación.

La inmunoestimulación, que entraña la activación de macrófagos, puede aumentar el grado de nitrosación.

7. Efectos en mamíferos de laboratorio y en sistemas de pruebas in vitro

En lo que respecta a la toxicidad aguda, la DL50 de la morfina administrada oralmente es de 1,9 g/kg de peso corporal y 0,9 g/kg de peso corporal en la rata y el cobayo, respectivamente.

Las ratas que recibieron morfina neutralizada (1 g/kg de peso corporal) sobrevivieron. Tras administración interperitoneal, la DL50 fue de 0,4 g/kg de peso corporal en el ratón y de 0,1 _ 0,4 g/kg de peso corporal en la rata.

En los experimentos de exposición por inhalación, la DL50 fue de aproximadamente 8 g/m³ en la rata y de entre 5 y 7 g/m³ en el ratón.

Por vía cutánea la DL50 en el conejo fue de 0,5 ml/kg de morfina no diluida.

La intoxicación aguda por morfina se caracteriza por la aparición de hemorragia gastrointestinal y diarrea tras la exposición oral, y de irritación y hemorragias en la nariz, la boca, los ojos y los pulmones tras la inhalación.

En un estudio realizado durante 30 días con ratas a las que se administraron con sonda dosis de 0,16 _ 0,8 g/kg de peso corporal, se observaron efectos tóxicos graves y mortalidad a todas las dosis empleadas.

En el cobayo se observó también toxicidad grave y mortalidad a todas las dosis en el margen de 0,09 a 0,45 g/kg de peso corporal.

Se ha notificado la aparición de alteraciones de la función pulmonar en la rata tras la exposición a morfina por inhalación durante cortos periodos (7,2 g/m³, 4 h/día, 4 días y 1,63 g/m³, 4 h/día, 5 días/semana, 30 días).

La mortalidad en la rata osciló entre 0% y 100% según el nivel de exposición (0,36 _ 18,1 g/m³, 6 h/día, 9 días). La toxicidad por inhalación dependía de la dosis, observándose diversos grados de irritación local (ojos, boca, nariz, pulmones) y hemorragias a los niveles más altos de exposición.

En un estudio se detectó un aumento de la función de la glándula tiroidea, y en otro necrosis del hígado y de los túbulos renales, como resultado de la exposición por inhalación.

Un estudio de 90 días de duración reveló que la morfina administrada por vía oral (0,2 _ 0,7 g/kg de peso corporal al día) durante ese espacio de tiempo puede reducir el aumento del peso corporal y la función renal en el ratón.

Se ha notificado la aparición de hiperplasia del epitelio del estómago anterior en el ratón como resultado de la exposición oral a morfina (0,28 _ 0,5 g/kg de peso corporal al día) durante 672 días.

En un estudio de 13 semanas sobre los efectos de su inhalación, la morfina (0,09 _ 0,9 g/m³, 6 h/día, 5 días/semana) causó lesiones dosis dependientes de la mucosa nasal y neumonía a los niveles de exposición más altos (0,36 y 0,9 mg/m³).

Un cierto número de parámetros no variaron en respuesta al tratamiento cuando se utilizaron 0,09 g/m³; esta concentración puede considerarse el nivel

sin efectos adversos observados (NOAEL) en las condiciones de exposición por inhalación subcrónica.

La morfina no diluida y no neutralizada es altamente irritante para los ojos y la piel, probablemente a causa de sus propiedades alcalinas.

La dilución y la neutralización de su pH pueden reducir considerablemente su toxicidad tóxica. La morfina (2%) no indujo sensibilidad en el cobayo al aplicar el método modificado de Buehler.

La morfina no indujo la aparición de mutaciones en bacterias o levaduras, con o sin activación metabólica (salvo en un caso a una concentración muy alta). Se obtuvieron resultados negativos en el ensayo realizado por mediación de un huésped.

La morfina no indujo reparación del ADN en hepatocitos primarios de rata, así como tampoco un aumento importante del intercambio de cromátides hermanas en células ováricas de hámster chino.

Se consideró que la morfina tenía efectos ligeramente mutagénicos en el ensayo con células L5178Y de linfoma de ratón.

El producto aumentó los focos de tipo III en el ensayo de transformación de células malignas BALB/3T3, lo que no ocurrió con la morfina neutralizada.

La morfina no causó ni mutaciones puntuales ni aberraciones cromosómicas en embriones de hámster expuestos in utero.

No se observó ningún aumento de la incidencia de tumores en ratas sometidas a niveles de hasta 0,5 g/m³ de morfina por inhalación durante 104 semanas, así como tampoco en ratones que ingirieron oleato de morfina al 1% con el agua de bebida durante 96 semanas.

En un estudio de larga duración realizado con un grupo de 104 ratas que recibieron 1000 mg de morfina/kg dieta, se observaron tres casos de carcinoma de células hepáticas, dos de pulmón y uno de angiosarcoma (no especificado), así como dos gliomas malignos, mientras que en un grupo testigo de 156 ratas no se observaron tumores.

No se detectaron tumores en hámsters sometidos a idénticas condiciones.

La morfina administrada al mismo tiempo que nitrato da lugar a resultados positivos en el ensayo realizado por mediación de un huésped, probablemente debido a la formación de NMOR.

La ingestión simultánea de morfina y nitrato indujo la aparición de tumores hepáticos y pulmonares en la rata y de tumores hepáticos en el hámster, probablemente a causa de la formación endógena de NMOR.

La NMOR es mutágena en bacterias y levaduras; se notificaron resultados ligeramente positivos en lo que respecta al intercambio de cromátides hermanas en células CHO, así como a la aparición de mutaciones en células L5178Y de linfoma de ratón. La NMOR es carcinógena en el ratón, la rata, el hámster y diversos peces, y produce tumores de hígado y de pulmón en el ratón; de hígado, riñón y vasos sanguíneos en la rata; de hígado y de las vías digestivas y respiratorias superiores en el hámster, y de hígado en peces.

8. Efectos en el hombre

No se han descrito casos de intoxicación aguda o de efectos a corto o largo plazo de la exposición a morfina en la población general.

En informes sobre la exposición ocupacional a la morfina se ha descrito el fenómeno conocido como visión azul o glaucopsia, así como algunos casos de irritación de la piel y del tracto respiratorio, pero sin hacer mención de las concentraciones atmosféricas de morfina.

Se señaló que el número de aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica de trabajadores expuestos durante 3 a 10 años a concentraciones de morfina de 0,54 _ 0,93 mg/m³ no diferían significativamente del número hallado en los testigos.

La morfina no diluida es muy irritante para la piel; una solución diluida (1/40) tuvo efectos moderadamente irritantes.

No se ha investigado el potencial carcinógeno de la morfina en poblaciones humanas expuestas.

9. Efectos sobre otros organismos en el laboratorio y en el terreno

Entre los microorganismos acuáticos estudiados, determinadas cianobacterias (*Microcystis*) y algas verdes unicelulares (*Scenedesmus*) son al parecer las especies más sensibles según se desprende de los valores de la toxicidad liminal (empleando como criterio la inhibición del crecimiento de la población) notificados (duración de la exposición: 8 días): 1,7 mg/litro para *Microcystis*, y 4,1 mg/litro para *Scenedesmus*.

Bacterias aerobias tales como *Pseudomonas* resultaron ser mucho más resistentes: la toxicidad liminal a las 16 horas y la NOEC para el crecimiento de la población se han cifrado, respectivamente, en 310 y 8700 mg/litro.

No obstante, una concentración de 1000 mg/litro inhibía la respiración y la actividad deshidrogenasa (hasta un 20%) en fangos activados de plantas de tratamiento industrial.

Entre los protozoos acuáticos analizados hasta ahora, la mayor sensibilidad corresponde a ejemplares de los géneros *Entosiphon* y *Chilomonas* (con toxicidades liminales de 12 y 18 mg/litro, respectivamente, para la inhibición del crecimiento de la población). En *Daphnia*, la CE a las 24 horas (E = inmovilización) se ha establecido en valores comprendidos entre 100 y 120 mg/litro.

Los valores notificados para la CL₅₀ a las 48 _ 96 horas en peces estudiados en agua dulce, salobre o marina fueron \geq 180 mg/litro, y la especial más sensible en este sentido es la trucha arco iris.

No se dispone de datos sobre los efectos a largo plazo en invertebrados y vertebrados acuáticos.

La información sobre la toxicidad de la morfina en organismos silvestres del suelo es casi inexistente, pues se limita a una CE a los 3 días de aproximadamente 400 mg/litro para la inhibición de la germinación en la lechuga.

10. Evaluación de los riesgos para la salud humana y de los efectos en el medio ambiente

10.1 Evaluación de los efectos en la salud humana

La principal vía de exposición de la población general a la morfina es el consumo de alimentos contaminados. También puede contribuir a la exposición general la contaminación del tabaco y de los productos derivados del tabaco, así como de los artículos cosméticos y de tocador y de los productos de goma. En numerosas industrias se da una exposición ocupacional a la morfina; el compuesto es absorbido por inhalación y por vía cutánea.

No hay datos suficientes para determinar el grado de exposición de la población general.

Los datos disponibles sobre la exposición ocupacional al producto también son limitados.

La morfina no es altamente tóxica en condiciones de exposición aguda. La DL₅₀ tras administración oral es de 1 a 1,9 g/kg de peso corporal en la rata y de 0,9 g/kg de peso corporal en el cobayo.

Se han notificado CL₅₀ de 7,8 mg/m³ (rata) y 4,9 _ 6,9 mg/m³ (ratón).

En las condiciones de exposición por inhalación de corta y larga duración, los efectos críticos son al parecer la irritación de los ojos y las vías respiratorias.

Puede considerarse que el NOAEL corresponde a una concentración de 90 mg/m³ en las condiciones en que se llevó a cabo el experimento de 13 semanas en la rata (6 h/día, 5 días/semana).

En un estudio de larga duración (104 semanas) sobre los efectos de la inhalación del producto se observó una mayor incidencia de inflamación de la córnea y de inflamación y necrosis de la cavidad nasal en ratas sometidas a 540 mg/m³.

A concentraciones de 36 y 180 mg/m³ se observó también una mayor incidencia de irritación de los ojos y de la cavidad nasal.

Las exposiciones altas a la morfina causan lesiones graves del hígado y los riñones en la rata y el cobayo. Se ha notificado la aparición de degeneración grasa del hígado en la rata como resultado de la ingestión diaria de morfina (0,5 g/kg de peso corporal) durante 56 días.

En el ratón la administración de una sal de morfina y ácido oleico en el agua de bebida a una dosis de aproximadamente 0,7 g/kg de peso corporal al día durante 13 semanas dio lugar a una hinchazón turbia de los túbulos proximales renales.

Se observó una disminución del aumento del peso corporal en los ratones hembra del experimento de administración prolongada (672 días) de una dieta con dosis comprendidas entre 0,05 y 0,4 g de morfina (en forma de sal del ácido oleico).

A los niveles que según se ha notificado alcanza actualmente la exposición ocupacional y ambiental, no parece que la morfina entrañe ningún riesgo importante de efectos tóxicos sistémicos.

Pueden aparecer efectos locales (irritación) en los ojos y las vías respiratorias en las exposiciones ocupacionales y accidentales no controladas a altas concen-

traciones de morfolina transmitida por el aire, y el contacto con morfolina líquida (incluso diluida) puede causar irritación cutánea.

La morfolina no parece tener efectos mutágenos o carcinógenos en los animales. No obstante, fácilmente puede nitrosarse y convertirse en NMOR producto mutágeno y carcinógeno en varias especies de animales de experimentación.

En la rata, la morfolina ingerida secuencialmente con nitrito dio lugar a un aumento de los tumores, sobre todo de carcinoma hepatocelular y de sarcomas del hígado y los pulmones.

Así pues, por prudencia, conviene considerar que la exposición a la morfolina aumenta el riesgo de carcinogénesis en las poblaciones expuestas.

10.2 Evaluación de los efectos en el medio ambiente

Habida cuenta de los muy limitados conocimientos respecto a la exposición ambiental, así como de la carencia de datos sobre los efectos de la exposición de larga duración en el agua y la exposición de corta y larga duración en el medio terrestre, por el momento no es posible hacer una evaluación rigurosa de los riesgos.

Sobre la base de las propiedades conocidas de la morfolina, de la información ecotoxicológica disponible y de los escasos datos sobre su concentración en el medio ambiente, es posible extraer algunas conclusiones.

Debido a la alta hidrosolubilidad de la morfolina y a su baja volatilidad (en condiciones ambientales), su principal sumidero ambiental es la hidrosfera.

La morfolina es por naturaleza biodegradable y, aunque la degradación es lenta, no hay datos que lleven a pensar que se acumula en la hidrosfera. Su bioacumulación es improbable.

Hay relativamente pocos datos sobre la toxicidad de la morfolina en organismos silvestres. No obstante, parece improbable que los niveles actuales de emisión de morfolina puedan causar daños importantes en un radio de acción amplio. Restan por evaluar los efectos locales, como por ejemplo los debidos a emisiones industriales o a la morfolina liberada por el desgaste de los neumáticos.

La contaminación de algunos alimentos, como el pescado, por morfolina puede deberse a contaminación ambiental, pero ello no es seguro.

La conversión de la morfolina en NMOR es la principal causa de inquietud, sobre todo en relación con las poblaciones de vertebrados. Se ha notificado la presencia de NMOR en aguas residuales industriales y en el suelo próximo a una fábrica.

La presencia de morfolina en agua destinada a transformarse por elaboración en agua de bebida suscita preocupación.

11. Conclusiones y recomendaciones

La morfolina no entraña riesgos de toxicidad para el hombre a los niveles habituales de exposición, pero

hay que tener en cuenta que puede transformarse en el carcinógeno NMOR.

No hay ningún indicio de que a los niveles actuales de exposición la morfolina entrañe un riesgo sustancial para la biota en el medio ambiente.

11.1 Recomendaciones para la protección de la salud humana

- a) En la medida de lo posible debe evitarse la exposición humana a la morfolina.
- b) Debe evitarse que los alimentos se contaminen durante su envasado y elaboración.
- c) Se evitará que contengan morfolina los productos de goma con los que el hombre haya de tener contacto directo.
- d) No debe emplearse morfolina en la preparación de productos cosméticos o de tocador.
- e) Los efluentes industriales deben ser objeto de un riguroso tratamiento para evitar la contaminación por morfolina del agua de bebida.
- f) Habida cuenta de la formación del carcinógeno NMOR es necesario replantearse los actuales límites de exposición ocupacional.

11.2 Recomendaciones para la protección del medio ambiente

Debe evitarse que las plantas de tratamiento de efluentes sufran derrames y sobrecargas.

11.3 Recomendaciones para ulteriores investigaciones

Deben emprenderse estudios sobre los siguientes temas:

- a) toxicidad reproductiva en mamíferos;
- b) toxicidad a largo plazo en mamíferos;
- c) efecto de la exposición de mamíferos a niveles bajos de morfolina, con y sin nitrito y nitrato;
- d) transnitrosación por NMOR in vivo e in vitro;
- e) biodegradación en condiciones anaerobias, sobre todo en condiciones favorecedoras de la reducción de nitratos;
- f) catálisis microbiana de la N_nitrosación en condiciones realistas;
- g) niveles ambientales de morfolina en las aguas subterráneas, el suelo y los ríos a partir de los cuales se obtenga agua de bebida;
- h) niveles ambientales de morfolina en torno a las fábricas productoras y procesadoras de morfolina;
- i) metabolismo y toxicocinética en el hombre, como parte del desarrollo de métodos para la vigilancia biológica de la morfolina;
- j) vigilancia de los niveles de morfolina y de NMOR en los alimentos, el agua de bebida y el aire de locales cerrados;
- k) se deben reunir y poner a disposición datos sobre la exposición ocupacional.

CRITERIO DE SALUD AMBIENTAL (OMS) Nº 185 - ACIDO ANHIDRIDO CLORIDRICO

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA (WHO) Nº 185 - CHLORENDIC ACID AND ANHUDRIDE

RESUMEN Y EVALUACION; CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Resumen y evaluación

1.1 Propiedades físicas y químicas

El ácido cloréndico (calidad comercial, 99,5%) y el anhídrido cloréndico (calidad técnica, 97%) son productos cristalinos blancos estrechamente relacionados entre sí.

Estructuralmente son muy parecidos a los insecticidas clorados derivados del ciclodieno. Calentado en un sistema abierto, el ácido cloréndico pierde agua y forma anhídrido cloréndico.

Este puede hidrolizarse rápidamente y transformarse en ácido cloréndico. Los puntos de fusión van de 208 oC (para el ácido) a 235 oC (para el anhídrido).

1.2 Producción y uso

El ácido cloréndico y el anhídrido cloréndico se utilizan principalmente como reactivos piroretardantes en resinas poliestéricas y agentes ablandantes para sistemas eléctricos y pinturas, y en resinas reforzadas con fibra de vidrio para equipo de procesos químicos. En la industria textil se utilizaron en el pasado en el acabado de alfombras y tejidos de lana.

La producción mundial total de ácido cloréndico y anhídrido cloréndico se sitúa actualmente en torno a las 4000 toneladas por año.

1.3 Transporte, distribución y transformación en el medio ambiente

El ácido cloréndico puede liberarse por degradación hidrolítica de poliésteres y como producto de la oxidación de los insecticidas clorados derivados del ciclodieno.

La radiación ultravioleta degrada el ácido cloréndico, cuya semivida es de 16 días en una capa sólida fina y de 5 días en solución acuosa.

En el suelo la semivida oscila entre 140 y 280 días. El ácido cloréndico es bastante persistente en el suelo, aunque los datos disponibles a este respecto son insuficientes.

No se dispone de datos sobre el potencial de bioacumulación y bioamplificación. Asimismo, se carece de datos sobre el destino final de los productos de reacción entre otros en la eliminación de desechos y la incineración.

La exposición al anhídrido cloréndico entraña probablemente también la exposición al ácido cloréndico, debido a la hidrólisis del primero.

1.4 Niveles medioambientales y exposición humana

En el lixiviado de vertederos se ha encontrado ácido cloréndico a concentraciones de hasta 455 mg/litro.

1.5 Cinética y metabolismo en animales de laboratorio

Tras la administración a ratas de ácido cloréndico radiomarcado por vía oral e intravenosa, la sustancia se distribuyó velozmente por todo el organismo y se metabolizó con rapidez.

Más del 90% se excretó en las primeras 24 horas en las heces, principalmente en forma conjugada. Sólo entre el 3% y el 6% se excretó en la orina. Las concentraciones más altas de la sustancia radiomarcada se hallaron en el tejido adiposo, el hígado, los riñones, la sangre entera y los pulmones.

En un estudio de alimentación con sonda en ratas se obtuvieron resultados parecidos con el anhídrido cloréndico. La semivida del compuesto marcado en este estudio fue inferior a dos días, salvo en la grasa, donde ascendió a 22,5 días.

No se dispone de datos sobre la cinética tras la exposición cutánea o respiratoria.

1.6 Efectos en mamíferos de laboratorio y en sistemas de pruebas in vitro

La toxicidad oral aguda del ácido cloréndico es baja; la DL50 en la rata es de 1770 mg/kg de peso corporal. Para el anhídrido cloréndico, la DL50 por vía oral en las ratas es de 2480 mg/kg de peso corporal.

La DL50 aguda por vía cutánea del anhídrido cloréndico crudo en el conejo es de > 3000 mg/kg de peso corporal.

En las ratas, la CL50 del ácido cloréndico por inhalación de polvo durante cuatro horas es de > 0,79 mg/litro.

El ácido y el anhídrido cloréndico provocan irritación cutánea y grave irritación de los ojos y de las vías respiratorias en el conejo. El anhídrido cloréndico produce sensibilización de la piel en el cobayo, mientras que una prueba con ácido cloréndico fue negativa.

En un estudio de alimentación de ratones de 13 semanas de duración en el que se utilizó ácido cloréndico se halló un nivel sin efectos observados (NOEL) de 2500 mg/kg de alimento (equivalente a 250 mg/kg de peso corporal); en un estudio de alimentación análogo realizado con ratas el NOEL fue de 1250 mg/kg de alimento (equivalente a 62,5 mg/kg de peso corporal). A dosis más altas la disminución del crecimiento fue significativa y se observaron cambios microscópicos en el hígado.

En un estudio de alimentación de 90 días en ratas con anhídrido clorédico, el NOEL fue de 125 mg/kg de peso corporal por día, y en otro estudio de tres semanas con administración por vía cutánea el NOEL ascendió a 100 mg/kg de peso corporal por día (aparte de la irritación de la piel). En un estudio de inhalación de polvo en ratas durante 28 días no se pudo establecer ningún NOEL.

Un estudio de teratogenicidad en la rata con anhídrido clorédico, administrado mediante alimentación con sonda a dosis de hasta 400 mg/kg de peso corporal en los días 6 a 15 de la gestación, reveló toxicidad materna pero no efectos teratógenos.

Se determinó el potencial mutagénico del ácido clorédico en cinco cepas de *Salmonella typhimurium* en presencia y ausencia de un sistema de metabolismo exógeno.

Con dosis de hasta 7690 µg/placa se obtuvieron resultados negativos.

Una prueba de mutación en células de linfoma de ratón en ausencia de un sistema de metabolismo exógeno fue positiva. Las dosis utilizadas fueron de 1300 a 1700 µg/ml. La dosis más alta resultó ser citotóxica.

El ácido clorédico dio resultados positivos en una prueba de transformación con células BALB/c_3T3 sin activación metabólica, y negativo en una prueba de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en machos de *Drosophila melanogaster*. El ácido clorédico no estimuló la síntesis replicativa del ADN tras la aplicación oral o subcutánea de 450 ó 900 mg/kg de peso corporal a ratas F₃₄₄.

En pruebas realizadas en cinco cepas de *Salmonella typhimurium* y una de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* con dosis de hasta 7500 µg/placa, el anhídrido clorédico no resultó potencialmente mutagénico.

El compuesto no indujo mutaciones directas en un ensayo con células de linfoma de ratón, y no tuvo efectos en una prueba de transformación con células BALB/3T3.

En células humanas WI₃₈ produjo un grado significativo de síntesis no programada de ADN. En una prueba de dominancia letal en ratones, se les expuso a dosis únicas de hasta 223 mg de anhídrido clorédico/kg de peso corporal, seguidas de un periodo de reproducción de siete semanas. Sólo se observó una disminución estadísticamente significativa del índice de fecundidad, respecto de los testigos, en todas las hembras que se aparearon con machos tratados durante la semana 5, y en las que se aparearon con machos tratados una dosis media durante la semana 4. No se detectaron efectos en el número de implantaciones, resorciones o huevos muertos. Se concluyó que esta prueba daba resultados negativos, si bien el diseño del estudio era inadecuado.

El potencial carcinogénico del ácido clorédico se determinó en ratas F₃₄₄/N a dosis de 620 y 1250 mg/kg de alimento (equivalentes a 31 y 62,5 mg/kg de peso corporal). Además de algunas modificaciones no neoplásicas significativas en varios órganos, como la

degeneración quística y alteraciones celulares focales, y de una hiperplasia del conducto biliar en el hígado, se observaron aumentos de la incidencia de adenomas hepatocelulares en los machos tratados, y de adenomas y carcinomas hepatocelulares, significativos a las dosis más altas, en las hembras.

Además, en los machos se detectaron ligeros aumentos de los adenomas de células acinosas del páncreas y de los adenomas de alveolos/bronquiolos en el pulmón.

En ratones B6C3F1 alimentados con dietas que contenían 620 y 1250 mg de ácido clorédico por kg de alimento (equivalentes a 62 y 125 mg/kg de peso corporal) se observó una mayor incidencia de necrosis y alteraciones mitóticas en el hígado.

Con ambas dosis se observó un aumento de los adenomas y carcinomas hepatocelulares en los machos. En las hembras se halló una mayor incidencia de adenomas o carcinomas de los alveolos/bronquiolos.

Se realizaron estudios para investigar los mecanismos de carcinogénesis mediante una valoración del potencial iniciador/facilitador, el modelo de hepatectomía parcial y el modelo neonatal. Las pruebas indicaron que el ácido clorédico tiene actividad facilitadora.

1.7 Efectos en el ser humano

No se dispone de datos sobre los efectos en el ser humano.

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

Se ha notificado que a 250 mg/litro el ácido clorédico tiene efectos tóxicos sobre las algas. Entre los efectos señalados figuran la inhibición de la actividad de la microfauna, la menor producción de oxígeno y la merma de la respiración.

Para las algas expuestas a 125 mg de ácido clorédico/litro y para las expuestas al anhídrido clorédico no se han notificado efectos tóxicos. Los efectos tóxicos observados en las algas se han atribuido a la modificación del pH más que a la toxicidad directa del ácido clorédico.

A valores de pH bajos el ácido clorédico está en forma no ionizada, forma que puede tener efectos tóxicos directos.

Se han señalado efectos del ácido clorédico sólo sobre una especie de planta terrestre. Tras la exposición a 0,1 mg/litro o más, se observó una inhibición tanto del crecimiento como de la germinación de las semillas, mientras que la exposición a 0,01 mg/litro no produjo ningún efecto.

La CL50 a las 48 horas para *Daphnia magna* fue de 110,7 mg de anhídrido clorédico/litro, y la CL50 a las 96 horas para la trucha arco iris y para *Lepomis macrochirus* fue de 422,7 mg/litro.

Los efectos potenciales del anhídrido clorédico sobre los organismos en el medio ambiente no pueden

evaluarse en ausencia de datos sobre las concentraciones y los procesos que determinan el destino de este compuesto en los compartimientos ambientales.

2. Conclusiones

La base de datos sobre el ácido cloréndico y el anhídrido cloréndico dista mucho de ser completa. Para varios estudios el Grupo de Trabajo no dispuso de la versión integral de los informes (sino sólo de resúmenes).

En particular, no hay datos sobre el destino final de las sustancias en sí ni de los productos a que dan lugar, ni tampoco sobre el potencial de bioacumulación y bioamplificación. Además, se carece de datos sobre la exposición de seres humanos y de organismos en el medio ambiente.

Las dos sustancias parecen tener una toxicidad aguda y subaguda baja por vía oral, pero son irritantes de la piel, los ojos y las vías respiratorias.

Los resultados de estudios de toxicidad / carcinogenicidad de larga duración con administración de ácido cloréndico a ratas y ratones llevan a concluir que el ácido cloréndico provoca tumores en ambos, por lo que se considera que tiene un potencial carcinógeno.

Sin embargo, vista la falta de datos, no es posible hacer una evaluación cabal de la peligrosidad para el ser humano y el medio ambiente.

La base de datos actual es insuficiente para respaldar el uso comercial del ácido cloréndico y del anhídrido cloréndico.

3. Recomendaciones

3.1 Protección de la salud humana y del medio ambiente

- a) La exposición de la población general al ácido cloréndico, al anhídrido cloréndico y a los productos de ellos derivados debe reducirse al mínimo.
- b) El ácido cloréndico y el anhídrido cloréndico deben utilizarse sólo en sistemas cerrados para evitar la exposición al vapor y al polvo. Los trabajadores que

producen y manipulan estas sustancias deben estar debidamente adiestrados en los procedimientos de seguridad, y se les debe proteger de la exposición con los adecuados medios técnicos de control y con medidas apropiadas de higiene industrial.

- c) La eliminación del ácido y el anhídrido cloréndico y de sus productos residuales debe efectuarse por métodos que aseguren que la población general no quede expuesta y que la exposición del medio ambiente sea mínima.

3.2 Nuevas investigaciones

- a) La base de datos debería completarse con información adecuada sobre:
 - i) el destino final de estas sustancias como tales y de sus productos de reacción;
 - ii) el potencial de bioacumulación y de bioamplificación;
 - iii) la exposición humana y ambiental.
- b) Deberían realizarse estudios sobre los productos de combustión de los materiales preparados o tratados con el ácido o el anhídrido, su toxicidad por inhalación, y su potencial de contaminación del medio ambiente.
- c) Las concentraciones de ácido y anhídrido cloréndico en los compartimientos ambientales deberían medirse, o por lo menos predecirse con ayuda de los modelos disponibles.
- d) Deberían obtenerse datos sobre la presencia de aberraciones cromosómicas mediante un estudio de análisis de la metafase. Se necesitarán algunos datos sobre la mutagenicidad in vivo antes de poder efectuar una evaluación cabal de la peligrosidad.
- e) Debería realizarse un estudio de reproducción de tres generaciones.
- f) Debería clarificarse el mecanismo carcinogénico de ambas sustancias.

Las instrucciones para los autores de contribuciones a esta revista, aparecen en el primer número de cada año.