

# *Acta Toxicológica Argentina*

---

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina  
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 23  
Suplemento  
Diciembre 2015

Acta Toxicológica Argentina es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Integra el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través de SciELO Argentina. Tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, resúmenes de tesis, cartas al editor y noticias.



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)

Adherida a la IUTOX

*Acta  
Toxicológica  
Argentina*

## Asociación Toxicológica Argentina

### Comisión Directiva

#### Presidente

Susana Isabel García

#### Vicepresidente

Mirtha Nassetta

#### Tesorero

Augusto Piazza

#### Secretaria

Edda Cristina Villaamil Lepori

#### Vocales

Adriana Inés Haas

Adolfo Rafael de Roodt

Gabriela Fiorenza Bianccuci

#### Vocales Suplentes

Aldo Sergio Saracco

Adriana Ángela Pérez

Diana Mary González

#### Comité Científico

Nélida Cristina Rubio

Silvia Cristina Cortese

María Graciela Bovi Mitre

Ricardo Antonio Fernández

Adriana Silvia Ridolfi

#### Órgano de Fiscalización

Mirta E. Ryczel

Jorge Rubén Zavatti

Daniel Armando Mendez

#### Tribunal de Honor

José A. Castro

María Rosa Llorens

Jorge Scagnetti

### Acta Toxicológica Argentina

#### Director

Adolfo R. de Roodt, *FMed, UBA; MSAL de la Nación*

#### Comité de Redacción

Adriana S. Ridolfi, *Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA*

Aldo S. Saracco, *Fac. Ciencias de la Salud, UM; MSAL Gob. de Mendoza*

Ricardo A. Fernández, *Hosp. Infantil Municipal, Cba; FMed, UCCor*

Susana I. García, *FMed, UBA; PRECOTOX, MSAL de la Nación*

Valentina Olmos, *Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA*

#### Comité de apoyo

Jorge Zavatti, *Dto. de Control Ambiental, Aluar*

Marta D. Mudry, *FCEyN, IEGEBA, UBA, CONICET*

Mirtha Nassetta, *ISEA, Univ. Nac. de Córdoba*

Vanessa Oliveira, *FMed, UBA; ProNCEZ, MSAL de la Nación*

#### Comité Editorial

Alejandro Alagón, *Universidad Autónoma de México, México*

José A. Castro, *CITEFA, CONICET, Argentina*

Fernando Díaz Barriga, *Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México*

Heraldo N. Donnenwald, *Universidad Favaloro, Argentina*

Gina D'Suze, *IVIC, Venezuela*

Amalia Laborde, *Universidad de la República, Uruguay*

Bruno Lomonte, *Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica*

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia*

Estela Giménez, *Universidad de Buenos Aires, Argentina*

Nelly Mañay, *Universidad de la República, Uruguay*

José M. Monserrat, *Universidad de Río Grande, Brasil*

Irma R. Pérez, *Universidad Autónoma de México, México*

Haydée N. Pizarro, *CONICET, Argentina*

María del C. Ríos de Molina, *Universidad de Buenos Aires, Argentina*

María M. Salseduc, *Laboratorios Bagó, Argentina*

Carlos Sèvcik, *IVIC, Venezuela*

## **INDICE**

### **(CONTENTS)**

Resúmenes de las presentaciones del XIX Congreso Argentino de Toxicología, I Jornadas de la Asociación Latinoamericana de Mutagénesis, Carcinogénesis y Teratogénesis Ambiental (ALAMCTA)

Resúmenes de conferencias, mesas redondas, simposio y taller..... 7

Resúmenes de las presentaciones en póster ..... 35

Instrucciones para los autores ..... 87

Índice de autores ..... 99

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio [www.bireme.br](http://www.bireme.br)

Acta Toxicológica Argentina está indexada en el Chemical Abstracts. La abreviatura establecida por dicha publicación para esta revista es Acta Toxicol. Argent.

Calificada como Publicación Científica Nivel 1 por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), en el marco del Proyecto Latindex



# **XIX CONGRESO ARGENTINO DE TOXICOLOGÍA**

## **I Jornadas de la Asociación Latinoamericana de Mutagénesis, Carcinogénesis y Teratogénesis Ambiental (ALAMCTA)**

**Buenos Aires, 16 al 18 de septiembre de 2015**

### **PRESIDENTE**

*Adriana S. Ridolfi*

### **PRESIDENTE HONORARIO**

*Wilner Martínez- López*

### **VICE-PRESIDENTE**

*Marta A. Carballo*

### **SECRETARIO**

*María L. Oneto*

### **PROSECRETARIO**

*Amelia Pauca*

### **TESORERO**

*Patricia N. Quiroga*

### **PROTESORERO**

*Adriana Piñeiro*

### **VOCALES**

*Marcela M. López Nigro*

*Marta D. Mudry*

*Claudia P. Lamenza*

*Gerardo D. Castro*

*María T. Yanicelli*

*María F. Simoniello*

*Cecilia Sarasino*

*Mariano Díaz*

### **COMITÉ CIENTÍFICO**

*José A. Castro*

*María I. Díaz Gómez*

*Mirtha Nassetta*

*Marta M. Salseduc*

*Aldo S. Saracco*

*Marta D. Mudry*

*Marta A. Carballo*

*Adolfo De Roodt*

*Edda C. Villaamil Lepori*

# Aupiciantes



## RESÚMENES DE CONFERENCIAS, MESAS REDONDAS, SIMPOSIO Y TALLER

---

### CONFERENCIAS

#### **Situación actual de la investigación del cáncer en México, la necesidad urgente de un Programa Nacional para la Investigación del Cáncer** **Current status of cancer research in Mexico, the urgent need of a National Program for Cancer Research**

Herrera, Luis A.

Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida San Fernando 22, México, D.F., 14080, MÉXICO. (+5255) 56280425.  
herreram@biomedicas.unam.mx

El cáncer es un grave problema de salud pública en México. Se estima que uno de cada tres mexicanos será diagnosticado con algún tipo de esta enfermedad a lo largo de su vida. El cáncer es una enfermedad sumamente compleja de origen multifactorial. Algunos tipos de cáncer tienen un fuerte componente genético mientras que otros están más determinados por factores ambientales. Para confrontar a esta enfermedad desde su origen hay que generar el conocimiento básico para entenderla a fondo. Solo de esta manera podremos empezar a innovar en el área clínica y con ello dar seguimiento a la difusión de información crucial para la identificación de factores de riesgo, la detección oportuna de marcadores y la implementación de tratamientos específicos o incluso dirigidos. Para este fin es necesario trabajar de manera conjunta, persiguiendo objetivos específicos comunes que permitan a la investigación realizada en nuestro país tener el impacto suficiente para mejorar la situación nacional con respecto a la incidencia y la mortalidad que se registran anualmente a causa del cáncer. El objetivo de este Programa Nacional es impulsar la investigación científica para ampliar el conocimiento acerca del cáncer en México, con el fin de desarrollar e implementar nuevas técnicas de detección, diagnóstico y tratamiento, para lo cual habrá que: 1) Impulsar programas y proyectos de investigación científica

enfocados en los principales tipos de cáncer que se presentan en México. 2) Promover la creación de Unidades de Oncología Molecular en distintas zonas del país para la detección de mutaciones accionables que permitan asegurar la detección temprana, diagnóstico y tratamiento del cáncer. 3) Fortalecer y mejorar la implementación de los registros regionales del cáncer, que incluyan información sobre las mutaciones accionables más importantes detectadas en la población mexicana. 4) Implementar programas de formación de recursos humanos en investigación del cáncer.

#### **Uso de la cilia primaria en la detección de aneugénicos** **Primary cilia and the detection of aneugens**

Olivero, Ofelia A.

Laboratory of Cancer Biology and Genetics, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA  
oliveroo@exchange.nih.gov

La cilia primaria tiene su origen en los centrosomas como organela sensorial que comunica estímulos externos hacia el interior de la célula. Típicamente una célula en etapa de envejecimiento producirá una cilia primaria. Numerosos estudios vinculan defectos en la morfología y fisiología de la cilia primaria con patologías humanas, como la diabetes y serias afecciones renales, entre otras. Dentro de los agentes reconocidos como aneugénicos la zidovudina (AZT), posee además otras características como la de inducir inestabilidad cromosómica mediante la amplificación del número de centrosomas. En la presente contribución se ha desarrollado un nuevo ensayo con el objeto de reconocer agentes con capacidad aneugénica, basado en la capacidad de los agentes de producir múltiple centrosomas y consecuentemente múltiples cilias. Células epiteliales humanas de retina inmortalizadas mediante hTERT se expusieron a 20  $\mu$ M AZT por 4 días consecutivos, con el fin de inducir múltiples centrosomas. A continuación las células se cultivaron sin suero con el propósito de inducir senescencia, y

la consecuente formación de cilias primarias por los centriolos. Las células fueron luego teñidas para visualizar cilias, utilizando el anticuerpo contra tubulina acetilada, centrosomas por medio de anticuerpos contra pericentrina y ADN empleando el colorante intercalar DAPI. El conteo de 100 células por tratamiento se efectuó bajo microscopio de fluorescencia. Los resultados revelaron que el tratamiento con AZT indujo 21% de células con centrosomas múltiples, comparado con 0% en las células control. Las células tratadas con AZT exhibieron un 33,5% de cilias múltiples comparadas con un 5,6% en las células control (independientemente del número de células con centrosomas múltiples). La morfología ciliar reveló que existían dos tipos de organelas, una cilia robusta y de tamaño normal y otras pequeñas e incipientes. Este ensayo puede utilizarse en la validación de agentes sospechosos de tener propiedades aneugénicas.

## Animales venenosos ponzoñosos en Argentina

### Venomous and poisonous animals in Argentina

de Roodt, Adolfo R.

Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación, Ministerio de Salud de la Nación. Primera Cátedra de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

La Argentina a pesar de su latitud posee una fauna de animales venenosos ponzoñosos significativa, responsable de una importante cantidad de accidentes anuales que pueden causar incapacidad o muerte. La variedad de animales venenosos, sus tipos de venenos y características epidemiológicas de los envenenamientos sumado a la accesibilidad a los centros de salud, influyen en el desenlace de los accidentes. Las serpientes, los himenópteros y los arácnidos (arañas y escorpiones) son los que más muertes producen, siendo en todos los casos los mecanismos fisiopatológicos del envenenamiento muy diferentes. Las serpientes causan diferentes cuadros de envenenamiento: hemohistotóxico (*Bothrops*), neurotóxico y miotóxico (*Crotalus*) o neurotóxico (*Micrurus*). Lo mismo sucede con las arañas que pueden producir cuadros neurotóxicos (*Latrodectus* y *Phoneutria*) o hemohistotóxicos (*Loxosceles*). Los escorpiones de importancia médica pertenecen al género *Tityus* y producen cuadros neurotóxicos, siendo

los animales venenosos que mayor cantidad de accidentes producen. Los himenópteros, principalmente abejas del género *Apis*, seguidos de avispas y hormigas son responsables de accidentes de diferente gravedad, tanto por anafilaxia como por envenenamiento. Producen tantas muertes como las serpientes, sin embargo la comunicación de sus accidentes no es obligatoria. Otros causantes de envenenamientos son los lepidópteros, habiendo sido la oruga de *Lonomia obliqua* (veneno hemorrágico) responsable de varios óbitos.

Otros animales responsables de accidentes de diferente gravedad son coleópteros del género *Paederus*, miriápodos, diferentes tipos de bagres y rayas (principalmente pero no exclusivamente fluviales), que generan lesiones locales dolorosas, en ocasiones de larga resolución y excepcionalmente cuadros más graves. Dentro de los invertebrados marinos se destacan por el número y características de las lesiones que producen las medusas de los géneros *Olindias* y *Liriope*. El estudio de los envenenamientos por estos animales o de la fisiopatología de los envenenamientos en Argentina es escaso o en muchos casos, existiendo además, un sub-registro de estos accidentes. En los últimos años se avanzó en el estudio epidemiológico y en la capacitación sobre esta problemática. Esto debe mantenerse y reforzarse para hacer más eficiente el trabajo preventivo, la planificación de producción y distribución de antivenenos y la aplicación de tratamientos adecuados en cada caso, dada la emergencia médica que constituyen la gran mayoría de los envenenamientos por estos animales.

## Tóxicos ambientales y salud Environmental toxicants and health

Gonsebatt, María E.<sup>1</sup>; Veloz Martínez, Guadalupe<sup>2</sup>; Robles Morales, Rogelio<sup>2</sup>; Maciel-Ruiz, Jorge A.<sup>1</sup>; Ramos Chávez, Lucio A.<sup>1</sup>; Nelson Mora, Janikua F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Biomédicas, A.P. 70228, Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F. Tel: 52-55-5622-9179. margen@unam.mx; jmaciellp@outlook.com; larch\_chral@yahoo.com.mx; janikuanelson@gmail.com. <sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital de Gineco Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Seris y Antonio Valeriano S/N, Azcapotzalco, 02990, México, D.F. Tel: 52-55-57245900 ext 23615.

dralupitaveloz@gmail.com  
rroblesmd@gmail.com

En muchas enfermedades el ambiente parece

jugar un papel importante pero la relación causa-efecto es compleja. Esto sucede generalmente cuando la exposición ambiental ocurrió en generaciones anteriores o durante la gestación o es intermitente.

Esta caracterización requiere de biomarcadores y de modelos experimentales que permitan entender de qué manera la exposición gestacional pudo haber influenciado el desarrollo de padecimientos que ocurren en los primeros años de vida. Ignoramos también, si la exposición gestacional a la contaminación aérea elevada en partículas e hidrocarburos se puede asociar con el desarrollo de enfermedades respiratorias y neurológicas en niños. Existen evidencias que sugieren que la exposición gestacional a metales y al arsénico afecta el desempeño verbal y la memoria en los niños. En nuestro grupo de trabajo estudiamos el efecto en el recién nacido de la exposición gestacional a la contaminación aérea de la C. de México y en un modelo de ratón, el efecto del arsénico inorgánico a través del agua de bebida. Nuestros resultados sugieren que los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el aire de la ciudad de México, produce en los recién nacidos, niveles más elevados de aductos en ADN que en sus madres y estamos investigando si esta exposición se traduce en indicadores de las enfermedades que manifestarán en la niñez. Las Naciones Unidas predicen que para el 2050 el 70% de la población mundial vivirá en ambientes urbanos con niveles elevados de partículas e hidrocarburos. Ello sugiere que la exposición gestacional a estos agentes alcanzará a un número mayor de individuos. Por otro lado, nuestros resultados sugieren que la exposición gestacional a arsénico inorgánico en ratones, alteró el transporte de cistina/glutamato en el sistema nervioso central lo que se asoció a la pérdida de memoria y aprendizaje. Estos resultados sugieren mecanismos por los cuales podrían ocurrir las alteraciones observadas en las poblaciones expuestas.

Agradecimientos: PAPIIT IN207611 y 208914; CONACYT 219887 y 251299 y PROTEGE.

## MESAS REDONDAS

### Cáncer y epigenética

Coordina: Wilner Martínez- López

### Metilación diferencial en el ADN de leucocitos de pacientes con cáncer de

### mama: nuevo abordaje en la búsqueda de marcadores de riesgo Differential DNA methylation in leucocytes of breast cancer patients: new approach in the search for risk markers

Cappetta, Mónica<sup>1</sup>; Brignoni, Lucía<sup>1</sup>; Artagaveytia, Nora<sup>2</sup>; Stefansson, Olafur<sup>3</sup>; Esteller, Manel<sup>3</sup>; Bertoni, Bernardo<sup>1</sup>; Berdasco, María<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Gral. Flores 2125, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup>Departamento Básico de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital de Clínicas "Manuel Quinte-la", Av. Italia S/N, Montevideo, Uruguay. <sup>3</sup>Programa de Biología y Epigenética del Cáncer (PEBC), Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Cataluña, España.

monicac@fmed.edu.uy

El cáncer es la enfermedad humana compleja asociada con defectos epigenéticos mejor caracterizada. Los cambios epigenéticos ocurren en todos los tipos de cáncer e incluyen alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y cambios de expresión de ARNs no codificantes. Hoy existe suficiente evidencia que las alteraciones epigenéticas y sus variaciones interindividuales influyen sobre el riesgo a cáncer y podrían emplearse como biomarcadores.

Con el fin de detectar marcadores epigenéticos de riesgo para cáncer en sangre en la población uruguaya, buscamos detectar metilación diferencial en el ADN de leucocitos en pacientes con cáncer de mama esporádico en un estudio caso-control mediante dos metodologías complementarias. En un trabajo previo cuantificamos el nivel global de citosinas metiladas, y confirmada la existencia de diferencias en niveles genómicos de metilación entre pacientes y controles, buscamos localizar las regiones con metilación diferencial sitio-específica empleando la plataforma Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Mediante el análisis de más de 485.000 sitios CpG detectamos un panel de 77 sitios CpGs diferencialmente metilados en sangre de pacientes con cáncer de mama, que incluye genes previamente asociados a cáncer como CYFIP1, MAP3K6 y MIB2. Este panel fue validado en un muestreo independiente de tejidos de mama de pacientes con cáncer de mama de origen europeo. El panel descrito no solo diferencia leucocitos de pacientes con cáncer de mama esporádico de controles, sino tam-

bién tiene la potencialidad de diferenciar tejido mamario sano del tumoral incluso en casos de cáncer familiar.

Describimos por primera vez un grupo de marcadores epigenéticos candidatos en sangre periférica asociados a tumores sólidos en la población uruguaya. La validación de estos resultados en un muestreo mayor e independiente en un futuro próximo, abrirá las puertas a la evaluación de paneles de biomarcadores propios de nuestra población.

### **Ancestralidad, metilación del ADN y cáncer en el Uruguay** **Ancestry, DNA methylation and cancer in Uruguay**

Bertoni, Bernardo

Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Gral. Flores 2125, CP 11800. Montevideo, Uruguay.

[bbertoni@fmed.edu.uy](mailto:bbertoni@fmed.edu.uy)

El cáncer es una enfermedad compleja que ha demostrado tener una multiplicidad de factores involucrados. Estos varían desde el estilo de vida y exposición a factores de riesgo, así como los genéticos y por último los epigenéticos. Sin embargo, existen algunos tipos de cáncer que son muy comunes en una población. El melanoma y cáncer de mama tienen una alta incidencia entre las poblaciones europeas o eurodescendientes, pero no en poblaciones africanas o asiáticas. Datos recientes indican que existe una metilación del ADN diferencial entre las poblaciones mencionadas. Por otra parte, el Uruguay es un país mestizado con aportes europeos, africanos y nativo americanos en una proporción de 84%, 6% y 10%, respectivamente. Esto plantea la pregunta de cómo afecta la estructura genómica, producto del mestizaje, el patrón de metilación del ADN y si esto se vincula con el cáncer. Para este estudio tomamos 49 individuos afectados por melanoma esporádico y 73 no afectados, y, por otra parte, 179 mujeres con cáncer de mama esporádico y 209 mujeres controles. Se determinó el nivel de metilación global en leucocitos mediante el análisis de 5mC por HPLC y se analizaron 59 marcadores genéticos informativos de ancestralidad. Los análisis estadísticos incluyeron el cálculo de mestizaje individual por Structure 2.3, los test de Man-Whitney-Wilcoxon y regresión logística.

En los pacientes con cáncer observamos una hipometilación del ADN en leucocitos ( $p < 0,001$ ) y una correlación negativa entre la ancestralidad africana y la metilación global en pacientes ( $p < 0,005$ ).

Estos resultados sugieren que la estructura genómica, producto del mestizaje, es un factor que afectaría el patrón de metilación del ADN en los pacientes con cáncer. En las poblaciones latinoamericanas el grado de mestizaje es un factor que debería considerarse en los estudios epigenéticos.

### **Modificaciones de cromatina en el cáncer. Apuntando a remodeladores de cromatina para terapia contra el cáncer**

#### **Chromatin modifications in cancer. Targeting chromatin remodelers for cancer therapy**

[Martínez-López, Wilner](#); Hernández, Paola; Alem, Diego

Epigenetics and Genomic Instability Laboratory, IIBCE, Montevideo – Uruguay.

[wilner\\_martinez@yahoo.com](mailto:wilner_martinez@yahoo.com)

The dynamic chromatin organization can regulate transcriptional activation in eukaryotic genes through epigenetic modifications such as DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling complexes, among others. Epigenetic gene regulation can also contribute to generate genetic alterations during cancer development. Besides, the reversible nature of epigenetic aberrations has led to the emergence of the epigenetic therapy field. Mainly demethylating agents as well as histone deacetylase inhibitors (HDACi) are in use in clinical trials and few of them just approved to be used in specific cancer treatments. The underlying mechanisms of HDACi sensitization to classical cancer treatments has been related to increased acetylated lysine in histone tails. In this respect, we have been studied, in human bladder cancer derived cell lines, the sensitization to etoposide treatment by using the HDACi sodium butyrate. Cell survival assays, cell cycle analysis by flow cytometry as well as the measurement of genetic damage by comet assay were carried out to determine the effect of different concentrations of sodium butyrate (1mM and 5mM) in the sensitization to etoposide. Contrary to expectations, 1mM of Sodium Butyrate was more effective in sensitizing cell lines to etoposide treatment

evidenced through comet assay. Flow cytometry analysis showed that the higher dose of sodium butyrate produce a cell cycle delay respect to the lower dose which could explain the refractory effect as topoisomerase II, the etoposide target, is expressed in cycling cells. Therefore, it is of the utmost importance to properly know the target for chemotherapy as well as the appropriate dose of HDACi to obtain the desired effect on tumor cells with the epigenetic therapy. On the other hand, we are also testing new synthesized HDACi derived from phenazines, made at the Chemical Medicine Group from our Faculty of Sciences, as well as new ATP-dependent chromatin remodeler inhibitors.

### **Fosforilación de la histona H2AX en interfase y metafase** **H2AX phosphorylation in interphase and metaphase**

Di Tomaso, María V.; Liddle, Pablo; Basso, Silvia

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. Avenida Italia 3318 (1600) +2 487 16 16 – 135 / +2 487 16 57.

marvi@iibce.edu.uy

An early event of the DNA damage response involves the nucleosome H2AX phosphorylation on serine 139 (so-called  $\gamma$ H2AX) immunodetected as foci in interphase nuclei. Albeit a predominance of  $\gamma$ H2AX-foci in euchromatin has been postulated, foci positioning when DNA insult occurs in early-S euchromatic or late-S heterochromatic replicating regions has not been extensively explored. More recently,  $\gamma$ H2AX-signals on mitotic chromosomes of asynchronously growing cell-cultures were observed. However,  $\gamma$ H2AX-signals on metaphase spreads have been not analyzed.

To map DNA-damage regarding interphase replicating compartments, the distribution of  $\gamma$ H2AX-foci induced by bleomycin (BLM) was analyzed in CHO9 interphase nuclei by delineating euchromatic (H3K4me3+) and replicating 5-ethynyl-2'-deoxyuridine positive (EdU+) regions. Moreover, a quantitative analysis of  $\gamma$ H2AX-signals on  $\gamma$ H2AX-immunolabeled cytocentrifuged metaphase spreads was performed, analyzing  $\gamma$ H2AX-signal distributions of CHO9 chromosomes harboring homologous regions both in control and BLM-treated cultures.

In interphase nuclei, quantification of overlapping pixels in binary masks revealed a colo-

calization between  $\gamma$ H2AX-foci and EdU+ domains both in early- and late-S nuclei, indicating that primary damage distribution is modulated by DNA synthesis. A repeated localization of  $\gamma$ H2AX-foci in replicating/non-replicating interfaces was also observed, reflecting short-range chromatin migration following DNA insult. In metaphase spreads of controls, uniform distribution of  $\gamma$ H2AX-signals between chromosomes was detected. Signals increased in chromosomes after BLM-exposure and the distribution differed between chromosomes and chromosome- regions, decreasing at centromeres and increasing towards telomeres. Both basal and BLM-induced  $\gamma$ H2AX-signal distributions were statistically equal between homologous chromosome regions, putting forward their dependence on chromatin structure and their independence of the karyotype position.

We thank PEDECIBA Postgraduate Program and the National Agency of Investigation and Innovation (ANII) for financial support.

## **TOXICOLOGÍA CLÍNICA I:**

### **“Compartir experiencias: puntos de encuentro que enriquecen”**

Coordinan: Mariano Díaz y Claudia Lamenza

### **Intoxicación por cafeína en un neonato prematuro** **Caffeine intoxication in a premature neonate**

Di Nardo, Victoria<sup>1</sup>; Yohena, Isabel<sup>1</sup>; Zanardi, Jorge<sup>1</sup>; Scarlato, Eduardo<sup>1</sup>; Olszak, Diego<sup>2</sup>; Atensio, Marita<sup>2</sup>; Fiardi, Susana<sup>2</sup>; Coral, Gabriela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División Toxicología Hospital de Clínicas “José de San Martín” Av. Córdoba 2351, 4º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1120AAR). TEL: 5950-8804/5950-8806. <sup>2</sup>División Neonatología Hospital de Clínicas “José de San Martín” Av. Córdoba 2351, 4º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1120AAR). TEL: 5950-8804/5950-8806.

toxicología@hospitaldeclinicas.uba.ar

La cafeína se utiliza para la prevención y tratamiento de la apnea del prematuro. Esta es ampliamente utilizada. Durante el tratamiento no se realiza de forma rutinaria en las unidades de cuidados intensivos neonatales el dosaje del fármaco. Sin embargo una sobredosis de cafeína puede ser peligrosa por los efectos adversos de la droga. Presentamos el caso

de un prematuro de 28 semanas de gestación que se encontraba en tratamiento con cafeína a dosis de 20 mg/kg/día para el tratamiento de su apnea que luego se descende a 10 mg/kg/día. Durante los tres días siguientes recibe dicha dosis. En esta instancia se evidencia un deterioro del ritmo diurético del paciente. Luego el paciente evoluciona con agitación, irritabilidad, temblor, taquicardia, taquipnea, alteración de los electrolitos, hiperglucemia y acidosis metabólica. Se inició tratamiento sintomático, basándose éste en la hidratación endovenosa, corrección de la acidosis con bicarbonato y de la hiperglucemia del paciente con mejoría clínica del paciente. Se realizó el dosaje en sangre luego de 72 hs el cual arrojó un valor de 23 mcg/d.

Si bien no se realiza de forma rutinaria el dosaje de cafeína, en ciertas situaciones como ante el deterioro de la función renal sería una práctica útil para el monitoreo de la dosis.

### **Alcalosis respiratoria e hipocalcemia: una causa tóxica no contemplada en el manejo clínico**

#### **Respiratory alkalosis and hypocalcemia: a toxic cause not contemplated in clinical management**

Trapassi, Horacio<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica (CIAAT) Neuquén. Departamento de Salud Ambiental. Ministerio de Salud Neuquén. Gregorio Martínez 65 (8300). Neuquén Capital. Tel: (0299)4436899. <sup>2</sup>Toxicología Comahue. Servicio Privado de Toxicología Médica. Roca 109 (8300). Neuquén Capital. Tel: (0299) 154092210 / 4427772. htrapassi@gmail.com

Las intoxicaciones son patologías frecuentes, especialmente en el mundo laboral. Pese a ello, muchas veces se subestiman o no incluyen dentro de los diagnósticos diferenciales. Se reporta el caso de un varón de 22 años de edad, sin antecedentes patológicos, trabajador del petróleo en "Vaca Muerta", Neuquén. Durante su tarea (limpieza interior de un contenedor de arena de hidrofractura) estuvo 1 hora sin protección respiratoria y presentó mareos, cefalea, mialgias, taquipnea y confusión sin pérdida de conciencia. Tras 8 horas de iniciado el cuadro, y sin mediar tratamiento, fue trasladado a un Centro Asistencial de su ciudad natal. Allí presentó espasmo carpopedal, trismus, y contractura de músculos cervicales. Administraron oxígeno con máscara sin reser-

vorio. En sangre arterial se constató alcalosis respiratoria pura (pH 7,65 / pCO<sub>2</sub> 15,5 mmHg) y calcio total de 7,9 mg/dl. Se administró calcio endovenoso, con reversión del cuadro. Se internó en Terapia Intensiva, donde se midió un valor de vitamina D sérica por debajo de la referencia (controles posteriores: normales) y se realizó estudio fosfo-cálcico, renal y paratiroideo que fueron normales. Se otorgó alta con diagnóstico de intoxicación por hidrocarburos y se derivó a Endocrinología para seguimiento. El paciente consultó por su cuenta a Toxicología. Se asumió el cuadro como hipocalcemia y tetania por alcalosis respiratoria, resultante de taquipnea por hipoxia histotóxica, por posible intoxicación con sulfuro de hidrógeno. Se descartó daño de órganos blanco mediante estudios de imagen y funcionales. Conclusión: si bien el manejo de urgencia fue suficiente para resolver la hipocalcemia, al no contemplar su origen tóxico se orientó el seguimiento en forma errónea, pudiendo retrasar el diagnóstico y manejo adecuado de secuelas potencialmente graves. En la práctica clínica, la etiología tóxica sigue siendo poco contemplada, lo que puede retrasar manejo adecuado de pacientes y aumentar los gastos en salud.

### **Ingesta accidental de cáusticos de uso industrial. A propósito de dos casos**

#### **Accidental ingestion of caustic industrial use. Two case report**

Docampo, Cynthia<sup>1</sup>; Voitzuk, Ana<sup>1</sup>; Greco, Vanina<sup>1</sup>; Gastaldi, Pablo<sup>1</sup>; De Santi, Omar<sup>1</sup>; Reynoso, R.<sup>2</sup>; Meseres, G.<sup>2</sup>; Bigliardi, R.<sup>2</sup>

Centro Nacional de Intoxicaciones <sup>1</sup>Servicio de Endoscopia Pediátrica. <sup>2</sup>Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas". Pte Illia y Av. Marconi. El Palomar. CP: 1684. Bs As. Argentina. Tel / Fax: (011)-4658-7777. [cniposadas@intramed.net](mailto:cniposadas@intramed.net)

**Introducción:** la ingesta accidental de cáusticos en pediatría continúa siendo un grave problema. La mayoría de los casos son por trasvasado del producto a botellas de bebidas. Actualmente la gravedad del cuadro se debe al uso de productos industriales. **Objetivo:** presentar dos casos de ingesta de álcalis y ácidos de uso industrial y su evolución. Enfatizar las medidas de prevención. **Casos clínicos:** caso 1: paciente masculino de 4 años de edad que ingresa al servicio de Emergencias por ingesta accidental de un desengrasante alcalino industrial, trasvasado en botella de agua mineral. Fórmula: hidróxido de sodio al 35%, me-

tasilicato de sodio 1-5% y gluconato de sodio 1-5%. Presenta sialorrea serosanguinolenta, boca y fauces edematizadas, lesiones blanco negruzcas y lengua depapilada. VEDA: lesiones Grado II en esófago, compromiso gástrico, lesiones GIII. Se realiza tratamiento con corticoides, antibióticos, omeprazol y analgésicos. Evolucionó con estenosis que requirió dilataciones y reestenosis. Actualmente con sonda para alimentación y colocación de stent. Caso 2: paciente de 8 años de edad que ingiere un trago de un ácido para limpieza de motores, trasvasado en botella de bebida energizante. Fórmula: ácido clorhídrico 10% y ácido fosfórico 5%. Presenta vómitos, dificultad respiratoria, erosión en lengua y fauces, sialorrea, lesiones eritematosas longitudinales en lengua depapilada. VEDA: lesiones en esófago G II A y II B, en toda su extensión, estómago GI. Medicado con omeprazol, antibióticos y sucralfato. Videodeglución a los 15 días: retraso en la evacuación gástrica. Se realiza a los 30 días segunda VEDA: leve eritema en esófago, a 18 cm. estenosis puntiforme, se coloca sonda tutora y para alimentación. Se inicia dilatación con bujías. Conclusión: cada consulta debe ser la oportunidad para recordar las medidas de prevención. Implementar campañas de prevención y concientizar a la población respecto de la peligrosidad del trasvasado y uso de productos industriales en el domicilio, es de gran relevancia si consideramos la gravedad de este tipo de intoxicaciones.

## Juego de niños Child's play

Flores Blasco, Adriana G.

Hospital P. Materno-Infantil. Salta. Sarmiento 1300. (C. P 4400).  
Teléfono/Fax 03874325000 interno 562.

[Toxicología\\_salta@yahoo.com.ar](mailto:Toxicología_salta@yahoo.com.ar)

Introducción: el riesgo de los niños de enfrentar eventos tóxicos es mayor en ciertos ámbitos. Primer caso: en Talavera, Chaco salteño, dos niños de 5 y otro de 4 años, consultan por presentar decaimiento y vómitos. Se diagnostica gastroenteritis y se medica con metoclopramida. Desmejoran, y se agrega al cuadro clínico rigidez de nuca, alteración de conciencia, trismus, convulsiones. Se indica diazepam, fenitoína y derivación en dos oportunidades. En González se rescata antecedente de juego con una planta, cortando los tallos de la misma con la boca bebiendo el

jugo. Son derivados al Hospital de Niños de Salta. Ingresan, a los tres días del inicio de la enfermedad, con sensorio alternante, mirada ausente y somnolencia. Examen físico: midriasis, rubicundez, taquicardia, HTA. Laboratorio: hipoglucemia en dos de los niños y aumento de CPK como los hallazgos más significativos. Tratamiento: hidratación EV, corrección de hipoglucemia. Identificación de la planta: flía Solanáceas, género *Brunfelsia*, especie *grandiflora*. Alta a las 48 hs. Se indican pautas de alarma en el hogar y estrategias preventivas con los referentes locales. Segundo caso: niña de 4 años, etnia wichi procedente de Santa Victoria Este; al bajar del catre a jugar, es atacada por una yarará, en dorso de pie derecho. Derivada a Aguaray, donde recibe 6 frascos de suero. A las 72 hs es derivada a Salta, por probable sobreinfección. Ingresada desnutrida, pálida, en dorso de pie derecho edema violáceo, flictenas que se ulceran en días posteriores. Laboratorio: coagulación y función renal normal, hipoproteínea, transaminasas elevadas. Se aísla *Salmonella* entérica en hemocultivo. Tratamiento ATB, úlceras cicatrizan lentamente. Se descarta TBC por epidemiología. Alta a los 20 días.

Conclusión: si bien la curiosidad y el juego son una característica propia del niño, muchas veces son situaciones que ponen en riesgo su vida. El interrogatorio minucioso, sigue siendo el pilar para el abordaje diagnóstico.

Agradecimientos: A la ATA, a la Dra. Fátima Castro de J. V. González. Salta y al Dr. Javier Schambler de .C. I. F. Salta.

## Botulismo en herida, diagnóstico poco pensado Wound botulism, little thought diagnosis

Saracco, Aldo S.; Bomparola, Sergio

Cátedra Toxicología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Mendoza. Boulogne Sur Mer 683, (5547) Mendoza, Argentina, Tel: 261 4202017.

[aldo.saracco@um.edu.ar](mailto:aldo.saracco@um.edu.ar)

El botulismo en herida (BH) es una forma rara de presentación de botulismo humano, producto de toxina sintetizada in situ por bacilos del género *Clostridium*, microorganismo, que se distribuye ampliamente en suelo, predominando en Argentina la especie *C. botulinum*. Intoxicación neuroparalítica grave, caracterizada por presencia de parálisis flácida simétrica y descendente, de lenta instalación, precedida de efectos periféricos similar a los observados en el botulismo alimentario, sin las

manifestaciones gastrointestinales descritas en esos brotes; en paciente lúcido, portador de herida traumática reciente, de apariencia benigna, salvo sobreinfección, donde se asocia fiebre y leucocitosis. Epidemiológicamente, las notificaciones por botulismo del lactante (BL) y alimentario (BA) son más frecuentes, registrándose en la última década, en Mendoza, 101 casos de BL; 15 casos de BA y 3 casos de BH, situación que conlleva baja sospecha diagnóstica existente.

**Objetivo:** comunicar tres casos de intoxicación por BH y la importancia de su diagnóstico para el tratamiento oportuno.

**Casos clínicos:** pacientes de 12, 22 y 30 años, que consultan por trastornos agudos de visión, deglución y debilidad muscular, con antecedentes de heridas postraumáticas de  $\pm 10$  días de evolución. Ingresan lúcidos, afebriles, con dificultad para mantener erecta la cabeza, ptosis palpebral bilateral, visión borrosa, diplopía, disfagia, voz nasal y marcada fatiga muscular de predominio proximal, que afecta progresivamente a músculos respiratorios, en distinto grado. Tras las primeras pruebas clínicas la sospecha fue: miastenia gravis; Sínd. de Eaton-Lambert; Sínd. de Miller Fisher; botulismo. Por evolución y antecedente, se orienta diagnóstico a BH, confirmado por EMG y laboratorio. Sólo un caso recibió antitoxina botulínica. Requiriendo ambos pacientes adultos ingreso a UTI y ARM. La menor, y adulto que recibe tratamiento antidótico, evolucionaron favorablemente, salvo el tercer caso que continúa en rehabilitación.

**Conclusión:** ante paciente con disfunción inicial de pares craneales y presencia de parálisis flácida simétrica y descendente, con herida postraumática reciente, debe sospecharse BH, siendo el laboratorio específico, la opción válida para confirmar diagnóstico y decidir conducta terapéutica adecuada.

Agradecimientos al Departamento de Epidemiología y Departamento de Toxicología del Ministerio de Salud del Gobierno de Mendoza.

## **Intoxicación con ácido valproico (AV). Alternativas terapéuticas Valproic acid poisoning. Therapeutic alternatives**

Fernández, Ricardo A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Toxicología Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo 1290, B° Gral. Paz. CP 5000. Teléfono: ++54-351-4142121. <sup>2</sup>Servicio de Toxicología Hospital Infantil Mu-

nicipal. Lavalleya 3050.B° Alta Córdoba. CP 5000. Teléfono: ++54-351-4142121

rfernandez@campus1.uccor.edu.ar

ricardoantoniofernandez@yahoo.com.ar

El aumento de la frecuencia de consumo de AV, en todas las edades de la vida, ha incrementado la ocurrencia de intoxicaciones intencionales y no intencionales, ocasionando cuadros que pueden comprometer la vida de los pacientes.

Se presenta el caso de una mujer de 14 años, quien consulta por ingesta de 10 g de AV (220 mg/kg/dosis), con fines autolesivos. La ingesta, según relato de la paciente, ocurrió cuatro horas antes de la consulta. Al ingreso se presenta con leve sopor, sin compromiso hemodinámico. Se le realizaron determinaciones de: Gases en sangre, uremia, creatininemia, ionograma, enzimas hepáticas, amoniemia, pruebas de coagulación, glucemia, recuento de eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas, todos dentro de límites de la normalidad, al igual que el registro electrocardiográfico realizado a su ingreso. Los niveles de AV en suero a las cinco horas de la ingesta fueron de 460  $\mu\text{g/ml}$ , rango terapéutico 50 a 100  $\mu\text{g/ml}$ . La paciente se trató con múltiples dosis de carbón activado (MDCA), que por negarse a tomarlo fue administrado por sonda nasogástrica, con buena evolución clínica y caída de niveles a 90  $\mu\text{g/ml}$ , veinte horas posteriores a la ingesta. Dos meses después, repite intoxicación con AV, con igual dosis, 10 g en única toma, con niveles séricos de AV de 450  $\mu\text{g/ml}$ , seis horas después, volviéndose a tratar con MDCA, esta vez vehiculizada en gaseosa cola dietética, presentando buena evolución clínica y de niveles de AV, que caen a 95  $\mu\text{g/ml}$ .

La presentación del caso sirve para analizar y discutir aspectos relevantes al tratamiento. La administración de L-Carnitina, la utilización de MDCA y la potencial aplicación de medidas de remoción extracorpórea se discuten en la presentación, analizando la evidencia actual disponible.

Al reconocer la intoxicación con AV, como una condición potencialmente letal, resulta imprescindible aplicar estrategias adecuadas en su manejo.

## **Injuria miocárdica en la intoxicación por monóxido de carbono Myocardial injury in carbon monoxide poisoning**

Di Nardo, Victoria; Cortese, Silvia; Neira, Alejandra;  
Vega, Alejandra

TOXIMED ARGENTINA. Paraguay 2342, 1° piso "A" (CP 1115). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Teléfono: (+ 54 11) 1544125202  
[dra.s.cortese@gmail.com](mailto:dra.s.cortese@gmail.com)

La intoxicación por monóxido de carbono (CO) es una causa común de morbi - mortalidad a nivel mundial. Mientras que las secuelas neurológicas por intoxicación con CO han sido bien descritas, las manifestaciones cardiovasculares actualmente comienzan a ser reportadas. Nuestro objetivo es describir la frecuencia de injuria miocárdica asociada a la intoxicación por CO. Para esto se realizó un estudio prospectivo en el cual se incluyeron 200 pacientes diagnosticados y tratados por intoxicación con CO atendidos por el servicio de Toximed en el período comprendido entre junio del 2014 hasta julio 2015. Tenemos que el 56 % de los pacientes atendidos fueron mujeres, se incluyeron niños en el estudio. Las edades se encontraban comprendidas entre: 10 meses a 79 años. 5 pacientes presentaron alteraciones en el ECG siendo: infradesnivel del ST en 2 pacientes, T negativas en 1 paciente, Bloqueo AV en 1 paciente y en el restante arritmia ventricular. El 12,5 % de los pacientes presentaron troponina positiva (Troponina T, Troponina I, Troponina ultrasensible). Sólo 23 % de los pacientes con troponina positiva presentó alteración del ecocardiograma. Por lo tanto la injuria miocárdica en el contexto de intoxicación por CO es frecuente, ésta se puede evidenciar por marcadores miocárdicos y/o alteraciones del ECG. Los pacientes ingresados en el hospital por intoxicación por CO deben tener un ECG basal y marcadores cardíacos. La injuria miocárdica se asocia más frecuentemente al deterioro del sensorio, al tiempo de exposición y al sexo masculino.

**Compuestos organofosforados (COFA). Protocolo de actuación en intoxicación aguda grave. Compartimos experiencia de la utilización del mismo en el Centro Provincial de Referencia en Toxicología de la Provincia de Buenos Aires**  
**Protocol for the treatment of severe acute poisoning. We share our experience in using the protocol at de Toxicology Reference Centre of the Province of Buenos Aires**

Remes Lenicov, Mariana; Schiaffino, Mariela

Servicio de Toxicología del Hospital "Sor María Ludovica" .Calle 14 N° 1631-La Plata-Provincia de Buenos Aires-(CP 1900) TE: 0800 222 9911 – (221)4515555.  
[toxicolaplata@gmail.com](mailto:toxicolaplata@gmail.com)

Para principios de la década del '70, el Dr. Rodriguez Lenci, desde el Centro de Toxicología de La Plata, propone un nuevo protocolo de asistencia que ha resultado efectivo a través de los años. Este protocolo consta de una prueba diagnóstica y terapéutica basado en la respuesta de la frecuencia cardíaca a la aplicación de 1 mg EV de Sulfato de Atropina. Esta prueba se realiza en todo paciente con presunción de intoxicación aguda por inhibidores de la colinesterasa, si ésta es positiva se comienza con la atropinización rápida que es un proceso de administración repetida de Sulfato de Atropina, hasta provocar intoxicación atropínica con el objetivo de evitar los efectos colinérgicos derivados de la acción del Organofosforado. En un paciente bien atropinizado la frecuencia cardíaca se eleva un 50 % sobre la basal para la edad. Lograda la atropinización se prosigue con infusión continua de atropina durante 4 o 5 días según gravedad clínica, manteniendo la FC 50% sobre la basal para la edad. Disminuímos la dosis progresivamente a medida que el COFA va dejando de hacer efecto y aparecen signos de intoxicación moderada por atropina.

Instauramos un registro de seguimiento de pacientes críticos en otros Hospitales hace 3 años, con el objeto de conocer la causa de las evoluciones tórpidas de algunos de los pacientes intoxicados graves por COFA, a fin de recabar información del estado clínico y dosificación de atropina. Así pudimos llegar a la conclusión de que de 59 pacientes a los cuales se les instauró el protocolo de actuación, 33 (56 %) cumplieron con las indicaciones dadas, de los cuales 24 (73 %) evolucionaron favorablemente sin complicaciones, en contraposición con los pacientes que no siguieron el protocolo, de los cuales sólo 2 (7,6 %) evolucionaron sin complicaciones. Los datos obtenidos reafirman la confiabilidad de la aplicación estricta del protocolo de actuación en intoxicación aguda grave por COFA que nuestro Servicio continúa implementando desde hace más de 40 años.

## MUTAGÉNESIS/ANTIMUTAGÉNESIS

Coordina: Marcela González Cid

### Efecto radioprotector de compuestos tiólicos

#### Radioprotective effect of thiol compounds

De Luca, Julio C.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Veterinaria "Fernando Noel Dulout" (IGE-VET). Facultad de Ciencias Veterinarias. [UNLP]. 60 y 118 s/n. CC. 296. 1900 La Plata. <sup>2</sup>CONICET

[jdeluca@fcv.unlp.edu.ar](mailto:jdeluca@fcv.unlp.edu.ar)

El principal efecto de las radiaciones ionizantes en las células vivas es la inducción de especies reactivas de oxígeno, a través de la radiólisis del agua. Los radioprotectores son distintos tipos de sustancias que reducen el efecto letal de las radiaciones. Los radioprotectores utilizados hoy día en la práctica clínica basan su mecanismo de acción en la capacidad para inactivar los radicales OH y O, responsables del daño indirecto radioinducido. Entre los diferentes tipos de radioprotectores se encuentran: 1) Compuestos sulfhidrilos; 2) Aminoácidos y poliaminas; 3) Antioxidantes y 4) Compuestos fitoquímicos. Los compuestos tiólicos no proteicos pueden ejercer un efecto radioprotector a través de diferentes mecanismos como: a) barreadores de radicales libres; b) donación de puentes de hidrógeno; c) El agregado de glutatión aumenta la radioresistencia mediante la reparación de los carbonos de la dextrorribosa (reparación química). La carga negativa del ADN haría que el glutatión tendría un acceso limitado, ya que es un tri péptido con carga negativa. La cisteamina por el contrario posee carga positiva es capaz de producir la reparación química de los radicales de la desoxirribosa. La CSM tendría una alta afinidad de unión al ADN debido a las interacciones electrostáticas que se establecerían entre el grupo amino y los grupos fosfato del surco menor. Por otra parte es capaz de aumentar la síntesis del glutatión intracelular en diferentes especies. Los tioles neutros no producen reparación, pero modifican las reacciones de oxidación que conducen a la producción de rupturas de cadena en el ADN. En la presente charla se comentarán resultados obtenidos al evaluar el efecto radioprotector de diferentes compuestos tiólicos no proteicos como resultado de la exposición de células CHO K1 dosis bajas de rayos X.

### Estudio de la posible inducción de daño en el ADN e inestabilidad genética ocasionados por productos utilizados en medicina veterinaria

#### Study of the possible induction of DNA damage and genetic instability caused by products used in veterinary medicine

Seoane, Analía<sup>1</sup>; Ponzinibbio, María V.<sup>2</sup>; Padula, Gisel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Veterinaria Ing. Fernando Noel Dulout (IGE-VET) FCV, UNLP-CONICET. 60 y 118 La Plata (1900) 0221 421-1799. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Naturales y Museo-UNLP. 120 y 60 La Plata (1900) 0221 422-8479.

[aseoane@fcv.unlp.edu.ar](mailto:aseoane@fcv.unlp.edu.ar)

La presencia de residuos de medicamentos en los alimentos origen animal constituye una preocupación en el campo de la salud pública. Uno de los aspectos relevantes de este hecho consiste en la presencia de pequeñas cantidades de residuos que no sobrepasan los límites de seguridad en una ingesta única, pero que pueden acumularse a lo largo de la vida del individuo. Aunque los datos sobre la toxicidad aguda de muchos de los productos químicos son abundantes, el conocimiento sobre sus efectos a largo plazo es mucho más limitado. En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos con Amitraz, un insecticida y acaricida utilizado tanto en especies animales como vegetales. Se evaluó la inducción de lesiones primarias en el ADN a través del ensayo cometa, la capacidad apoptótica por tinción con anexina V/yoduro de propidio y la habilidad para inducir roturas cromosómicas por medio del análisis de micronúcleos.

La formulación comercial aumentó significativamente el índice de daño en el ADN a concentraciones de 2,50 a 3,75 µg/ml ( $p < 0,001$ ) y lo mismo ocurrió con la frecuencia de micronúcleos ( $p < 0,001$ ). El constituyente activo sólo indujo daño en el ADN con la concentración más alta (3,75 µg/ml;  $p < 0,001$ ). Cuando se compararon el índice de daño y la frecuencia de micronúcleos inducidas por el producto comercial y la droga pura pudo observarse diferencias significativas para índice de daño sólo con el tratamiento de 2,5 µg/ml ( $p < 0,001$ ) y para la frecuencia de micronúcleos con los tres tratamientos ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$  respectivamente).

Los resultados encontrados demuestran la habilidad del producto comercial para producir daño en el ADN. Por otra parte nos permiten sugerir la importancia de los solventes

utilizados en las formulaciones comerciales que normalmente no figuran en los prospectos pero podrían eventualmente significar un riesgo para la salud tanto de los animales como de los consumidores en el caso de que se trate de animales de producción.

Este trabajo se realizó con financiación de la Universidad Nacional de La Plata, Proyecto de Incentivos a la Investigación 11/V212 "Genotoxicidad y alimentación: estudio de la inestabilidad genómica inducida por productos utilizados en medicina veterinaria y por la deficiencia de nutrientes"

### **Inestabilidad genómica asociada a la deficiencia y al exceso de micronutrientes de importancia en el normal crecimiento y desarrollo infantil** **Genomic instability related with deficiency and excess of important micronutrient for child growth and development**

Padula, Gisel<sup>1,2</sup>; Ponzinibbio, María V.<sup>2</sup>; Gambaro, Rocío C.<sup>2</sup>; Seoane, Analía I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Naturales y Museo-UNLP. 120 y 60 La Plata (1900) 0221 422-8479. <sup>2</sup>Instituto de Genética Veterinaria Ing. Fernando Noel Dulout (IGEVET) FCV, UNLP-CONICET. 60 y 118 La Plata (1900) 0221 421-1799.  
giselpadula@conicet.gov.ar

La desnutrición oculta es la carencia específica de micronutrientes altamente prevalentes y de importancia en la salud infantil. Entre los micronutrientes vitales para el crecimiento infantil se encuentran el hierro, el zinc, la vitamina A, la riboflavina, el ácido fólico, la niacina y los ácidos grasos esenciales. Se ha reconocido que la dieta puede ser un factor clave en la estabilidad genómica. En este sentido, los objetivos de esta presentación son, por un lado, revisar la información publicada hasta el momento acerca del rol de los micronutrientes en la estabilidad genómica. Y, por el otro, presentar los resultados propios en este campo, en particular aquellos relacionados con la suplementación con sulfato de zinc (Zn). Se evaluó la deficiencia y el exceso, así como las concentraciones dentro del rango fisiológico normal establecido para niños (80-280 µg/dl). Para lograr la deficiencia de Zn, el medio HAMF12 (HF12) fue quelado (HF12Q). Los linfocitos fueron aislados de donantes sanos y cultivados durante 7 días: 1-control (HF12 60 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn); 2-deficiente (HF12Q 0 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn); 3-80 (HF12Q + 80 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn); 4-180 (HF12Q + 180 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn); 5-280

(HF12Q + 280 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn); 6-380 (HF12Q + 380 µg/dl SO<sub>4</sub>Zn). Se utilizaron los ensayos de micronúcleo y cometa y se determinó la viabilidad celular con cámara de Neubauer. Las diferencias fueron evaluadas con  $\chi^2$  y Anova (p<0,05). El índice de daño resultó significativamente más alto en el cultivo deficiente respecto de los demás. Sólo la dosis 380 µg/dl presentó frecuencias significativamente aumentadas en relación a los otros cultivos. La frecuencia de micronúcleos fue significativamente mayor en los cultivos deficientes, 280 y 380 µg/dl, respecto del control, 80 y 180 µg/dl. La mayor frecuencia se observó para 380. Tanto la deficiencia como el exceso de zinc provocarían un aumento de la inestabilidad genómica. Asimismo, debería revisarse el límite superior del rango fisiológico normal establecido.

Agradecimientos: este trabajo fue realizado gracias al financiamiento del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (PIP Nro. 0187) y de la Universidad Nacional de La Plata (11/V212).

### **Fitoterápicos: atividades benéficas ou maléficas para as células?** **Herbal Medicines: beneficial or harmful activities to the cells?**

Cólus, Ilce M.S.<sup>1</sup>; Serpeloni, Juliana M.<sup>1,2</sup>; Specian, Ana F.L.<sup>1</sup>; Ribeiro, Diego L.<sup>1</sup>; Tuttis, Katuska<sup>1</sup>; Nunes, Higor L.<sup>1</sup>; Martínez-López, Wilner<sup>3</sup>; Varanda, Eliana A.<sup>2</sup>; Vilegas, Wagner<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Biologia Geral, Rodovia Celso Garcia Cid, km380. CEP86057-970 Londrina - Paraná - Brasil. Fone +55(43)3371.4608; Fax +55(43)3371.4207. <sup>2</sup>Universidade do Estado de São Paulo (UNESP), Departamento de Ciências Biológicas, Araraquara - São Paulo - Brasil. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo - Uruguay. <sup>4</sup>Universidade do Estado de São Paulo (UNESP), Instituto de Química, Araraquara - São Paulo - Brazil.

ilcecolus@gmail.com

Estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado que o consumo de extratos vegetais pode promover ação quimiopreventiva e /ou ser útil no tratamento de doenças. A RE90/04 da ANVISA-Brasil determina a realização de testes de citotoxicidade e genotoxicidade para a regulamentação de fitoterápicos. Considerando esta resolução estão sendo investigadas as possíveis propriedades citotóxicas e mutagênicas de plantas nativas da flora brasileira a partir de fitoterápicos padronizados em linhagens celulares humanas nor-

mais e tumorais. Os extratos não citotóxicos e não mutagênicos são avaliados quanto às suas atividades antimutagênicas e seus mecanismos de ação protetora são investigados por meio de biologia molecular. Resultados interessantes e promissores foram encontrados. Um exemplo são as respostas biológicas divergentes obtidas de linhagens celulares tratadas com extratos de quatro espécies de fitoterápicos pertencentes ao gênero *Byrsonima*. Extratos de *B. correfolia* e *B. verbascifolia* foram mutagênicos enquanto os de *B. intermedia* e *B. fagifolia* não apresentaram este efeito e ainda protegeram as células contra danos no DNA induzidos por B[a]P. Este achado direciona para o emprego dos extratos das duas primeiras espécies como quimioterápicos e das duas últimas como agentes quimiopreventivos, encorajando estudos futuros sobre outras atividades biológicas. Extratos de *Crotalaria pallida*, *Machaerium hirtum* e *Bauhinia holophylla* não apresentaram efeitos citotóxicos ou mutagênicos e ainda forneceram indicativos para quimioprevenção baseado nos efeitos antimutagênico ou antioxidante observados. De forma geral os extratos apresentam baixa citotoxicidade quando comparados a compostos isolados, reforçando a vantagem do emprego de extratos brutos em detrimento dos compostos isolados. Os efeitos antimutagênicos observados para alguns extratos encorajam investigações posteriores sobre outras atividades biológicas que confirmem suas indicações como quimiopreventivos.

Apoio Financeiro: BIOTA-FAPESP (Processo No 2009/52237-9); CAPES-DS; CNPq-PQ

## SALUD AMBIENTAL Y OCUPACIONAL

Coordinan: María Teresa Yanicelli y María Elisa Tejo

### **Aportes de la Geología Médica y Ecosalud a la Toxicología Ambiental. Experiencia en Uruguay** **Contributions of Medical Geology and EcoHealth to Environmental Toxicology. Experience in Uruguay**

Mañay, Nelly

Toxicología e Higiene Ambiental – DEC- Facultad de Química - Gral. Flores 2124 – Montevideo, Uruguay  
nmanay@fq.edu.uy

La Toxicología Ambiental se ha desarrollado ampliamente para estudiar los factores de

riesgo y efectos adversos sobre la salud humana, ocasionados por los agentes químicos, cuando los mismos se encuentran en el ambiente. Sin embargo, es necesario recurrir a estudios multidisciplinarios para potenciar los hallazgos en problemas en salud ambiental, buscando soluciones integrales que prevengan o mitiguen las causas de estas afecciones a nivel global. Los ejemplos internacionales de la sobre-exposición al arsénico ambiental a través del agua subterránea o quema de carbón, la erosión de minerales, materiales provenientes de erupciones volcánicas, terremotos, y otros factores de riesgo de origen natural o debido a actividades antropogénicas, tienen una base de investigación en geociencias. Por otra parte, las soluciones y acciones preventivas para mejorar la salud, involucran a actores sociales y políticos para un desarrollo sustentable desde la perspectiva ecológica, social y económica.

Por lo anterior, los enfoques desde disciplinas emergentes como la Geología Médica y la EcoSalud se van incorporando para el abordaje de estos problemas de salud ambiental con el fin de integrar investigaciones multidisciplinarias y transdisciplinarias que permitan mejorar las condiciones de salud humana y los ecosistemas con inclusión social. El objetivo principal se focaliza en la identificación de los factores de riesgo de exposición ambiental natural y antropogénica en el aire, el agua, y el suelo, a través de su distribución y transporte, biotransformación, bioaccesibilidad, biodisponibilidad, especiación, entre otros, que inciden en el desarrollo de los efectos adversos en el ser humano. No obstante, las capacidades y los recursos no siempre están lo suficientemente desarrollados en nuestros países, como para la aplicación nacional de estrategias globales que contribuyan a los cambios sociales y ambientales que mejoren las condiciones de salud.

En esta presentación, vamos a destacar el aporte de las disciplinas Geología Médica y la EcoSalud en los estudios de Toxicología Ambiental de contaminantes químicos presentes en el ambiente natural o debido a actividades antropogénicas y mostraremos algunos ejemplos internacionales y su desarrollo en Uruguay como áreas complementarias a los estudios en Toxicología Ambiental.

### **Cianobacterias: un problema de salud emergente. Situación global y local**

Petcheneshsky, Tatiana

Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación. Departamento de Salud Ambiental. Ministerio de Salud. Argentina.

Resumen no disponible.

## **Exposición infantil a plomo en la Cuenca Matanza-Riachuelo**

Yanicelli, María T.

Autoridad de Cuenca Matanza-Riachuelo (ACUMAR). Argentina

Resumen no disponible.

## **Productos químicos, etiquetado, trabajo y ambiente**

Caldirola, Arnaldo; Machado, Alejandro

Superintendencia de Riesgos del Trabajo (SRT). CABA. Argentina.

Resumen no disponible.

## **Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA/GHS)**

Planes, Estela

Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI). Buenos Aires. Argentina.

Resumen no disponible.

## **NUEVOS ASPECTOS DE RESPUESTAS CELULARES DE DAÑO AL ADN**

Coordina: Vanesa Gottifreddi

### **Reposicionamiento de fármacos psicoactivos como posible nuevo tratamiento en la terapia del cáncer Repurposing psychoactive drugs as potential new treatment in cancer therapy**

Rossi, Fabiana A.<sup>1</sup>; Enriqu -Steinberg, Juliana H.<sup>1</sup>; Rotblat, Barak<sup>2</sup>; Ansell, Keith<sup>3</sup>; Cavasotto, Claudio N.<sup>1</sup>; Ciechanover, A.<sup>4</sup>; Melino, G.<sup>2</sup>; [Rossi, Mario](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) – CONICET Instituto Partner de la Sociedad Max Planck. Godoy Cruz 2390. Buenos Aires Argentina. <sup>2</sup>Medical Research Council (MRC), Unidad de Toxicología, Hodgkin Building, Leicester, Reino Unido. <sup>3</sup>Medical Research Council-Technology (MRCt), Londres, Reino Unido. <sup>4</sup>Cancer and Vascular Biology Research Center, The Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion, Haifa, Israel.

[mrossi@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar](mailto:mrossi@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar)

La autofagia es una vía degradativa celular altamente conservada que juega un rol fundamental en la adaptación rápida a condiciones ambientales de estrés metabólico. Por lo tanto, no es sorprendente que alteraciones en los componentes moleculares que gobiernan el “flujo autofágico” están asociadas con la aparición y progresión de diversas patologías. Sin embargo, a pesar del claro potencial terapéutico que poseen posibles moduladores farmacológicos de la vía autofágica, en la actualidad existen muy pocos ejemplos con probado valor terapéutico. Mediante un “screen” nuestro grupo ha identificado que una familia de fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos interfiere con el flujo autofágico. El tratamiento de células con estos compuestos resulta en un aumento significativo en los niveles de marcadores específicos de autofagia y un concomitante bloqueo del flujo autofágico. Nuestras observaciones describen una nueva función para este grupo de compuestos que puede tener implicaciones terapéuticas más allá del campo de los trastornos psiquiátricos y en particular en el tratamiento de células malignas que explotan la vía autofágica para aumentar su sobrevivencia cuando son expuestas a condiciones de estrés genotóxico. En este sentido, nuestros datos indican que los fármacos estudiados aumentan el efecto citotóxico de la doxorubicina, un agente utilizado en el tratamiento de una amplia variedad de cánceres. Finalmente, vale la pena señalar que estos compuestos han sido utilizados en la clínica durante muchos años, y por lo tanto se posee una gran cantidad de información con respecto a su biodisponibilidad, toxicidad y dosis terapéuticas. Por lo tanto, su uso en un contexto terapéutico alternativo evitaría uno de los principales escollos en el descubrimiento de nuevos fármacos, es decir, obtener la aprobación para la utilización de una nueva entidad química.

Agradecimientos: este trabajo fue financiado con subsidios PICT2011 otorgados a MR.

**Identificación de inductores de letalidad sintética en células tumorales deficientes en Recombinación Homóloga mediante el desarrollo de plataformas de screening  
Development of high throughput screening platforms for the identification of synthetic lethality inducers in homologous recombination deficient cancer cells**

Villafañez, Florencia<sup>1</sup>; Carbajosa, Sofia<sup>1</sup>; Pansa, María F.<sup>1</sup>; Carpinella, María C.<sup>3</sup>; Bocco, José L.<sup>1</sup>; Gottifredi, Vanesa<sup>2</sup>; Soria, Gastón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología/CONICET. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. <sup>2</sup>Laboratorio de Ciclo Celular y Estabilidad Genómica. Fundación Instituto Leloir. IIBBA/CONICET. Av. Patricias Argentinas 435. Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Laboratorio Química Fina y Productos Naturales. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

gsoria@unc.edu.ar

Uno de los desafíos actuales en la lucha contra el cáncer es la identificación de fármacos y el desarrollo de estrategias terapéuticas que permitan la eliminación de células tumorales con un impacto mínimo sobre las células normales del paciente. Una estrategia terapéutica de este tipo que ha generado mucho interés en la última década es la denominada letalidad sintética, la cual apunta a tomar ventaja de las mutaciones en las células tumorales para inducir su muerte. La lógica detrás de la letalidad sintética es que dado que las células generalmente poseen varios mecanismos para realizar una tarea determinada, la inhibición selectiva de uno de estos mecanismos tiende a ser compensada por los otros. Sin embargo, la inhibición de ese mismo mecanismo en una célula tumoral resulta letal, debido a que esta ha perdido los mecanismos compensatorios por mutaciones. La base racional de nuestra investigación se centra en que las células tumorales tienden a perder algunas vías de reparación de ADN y a exacerbar otras, promoviendo así la tumorigénesis, la quimio-resistencia y la progresión tumoral. En particular, nos interesamos en el mecanismo de reparación por Recombinación Homóloga (HR), dado que varios tipos de cáncer de alta incidencia (por ej. los cánceres de mama deficientes en las proteínas BRCA1 y BRCA2) son deficientes en HR. Nuestro Objetivo general es identificar compuestos capaces de inducir letalidad sintética en células tumorales HR-deficientes a fin de poder posicionarlos en el futuro cercano como moléculas líderes para el desarrollo de fármacos antineoplásicos selectivos. Para lograr este objetivo estamos desarrollando ensayos de screening fenotípicos basados en células tumorales en cultivo que permitan la identificación de inductores de letalidad sintética en contextos tumorales de deficiencia en HR. Nuestro foco es generar

plataformas de gran capacidad de screening utilizando una estrategia de amplia cobertura (blanco desconocido) y una estrategia dirigida (apuntando a la inhibición específica de vías complementaria de HR). En esta mesa presentaré las estrategias mencionadas y mostraré el grado de avance en el desarrollo de estas plataformas hasta la fecha.

Agradecimientos: este trabajo está financiado con subsidios PICT start-up 2013 y PAE-GLAXO 2014.

## **Rol de FANCD2 en la protección de la integridad de los cromosomas en respuesta a la irradiación UV** **Role of FANCD2 in the protection of chromosomal integrity during the cellular response to UV irradiation**

Federico, María B.<sup>1</sup>; Vallerga, María B.<sup>1</sup>; Rald, Analía<sup>2</sup>; Bocco, José L.<sup>3</sup>; DiGiorgio Marina<sup>2</sup>; Soria, Gastón<sup>3</sup>; Gottifredi, Vanesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Ciclo Celular y Estabilidad Genómica. Fundación Instituto Leloir. IIBBA/CONICET. Av. Patricias Argentinas 435. Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Laboratorio de Dosimetría Biológica. Autoridad Regulatoria Nuclear. Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología/CONICET. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

vgottifredi@leloir.org.ar

La Anemia de Fanconi (FA) es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hipersensibilidad a enlaces covalentes entre dos hebras opuestas (trans-aductos). FANCD2, un factor central en la vía de FA, es esencial para la reparación de cortes dobles en ambas cadenas del ADN (DCC) generados durante la reparación de trans-aductos. La función de FANCD2 en la respuesta celular a lesiones diferentes a trans-aductos es desconocida. Sin embargo, los pacientes con FA presentan frecuente hipo e hiperpigmentación de la piel y manchas café con leche que sugieren una posible rol la vía FA en la respuesta celular a irradiación UV. Como el UV no causa formación de trans-aductos, exploramos el rol de FANCD2 en la respuesta celular a la irradiación UV para evaluar novedosas funciones de FANCD2. Corroboramos que FANCD2 se activa después de la irradiación UV. Descubrimos que FANCD2 es prescindible para la sobrevivencia celular después de la irradiación UV. FANCD2 tampoco promueve el copiado de bases de ADN dañadas ni eventos de protección de horquillas atascadas. La eliminación de FANCD2 tampoco cambia la cantidad de CDCs generados indirectamente durante la

replicación del ADN dañado por la irradiación UV. Sin embargo encontramos una función específica de FANCD2 en la protección de CDCs asociados a la replicación. En ese contexto, FANCD2 es necesaria para prevenir el procesamiento aberrante de cromosomas y la acumulación de micronúcleos. Por lo tanto, mientras FANCD2 es prescindible para la supervivencia celular es necesario para proteger la estabilidad genómica después de irradiación UV.

Agradecimientos: este trabajo fue financiado con subsidios PICT2010 y PICT2013 otorgados a VG.

### **El daño al ADN inducido por la luz UV afecta patrones de splicing alternativo: un nuevo rol para factores de reparación UV-induced DNA damage affects alternative splicing patterns: a new role for repair factors**

Nieto Moreno, Nicolás<sup>1</sup>; Giono, Luciana E.<sup>1</sup>; CambindoBotto, Adrián E.<sup>1</sup>; Kornblihtt, Alberto R.<sup>1</sup>; Muñoz, Manuel J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, FCEyN, IFIBY-NE, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

[mmunoz@fbmc.fcen.uba.ar](mailto:mmunoz@fbmc.fcen.uba.ar)

La luz UV que alcanza la superficie terrestre puede dañar componentes celulares como el ADN y es, por lo tanto, el carcinógeno más prominente y ubicuo en nuestro ambiente natural. El splicing alternativo (SA) es el principal proceso que amplifica la información del ADN mediante la generación de múltiples variantes de ARNm a partir un único gen. Con anterioridad hemos identificado al SA como un blanco crucial de las cascadas de señalización resultantes de la irradiación con luz UV de células humanas.

Recientemente hemos observado que el daño al ADN inducido por UV es suficiente para iniciar la regulación global del SA sin la participación de cualquier otra biomolécula dañada mediante la introducción de ADN irradiado in vitro en células de la piel. Este tratamiento es suficiente para imitar el efecto de la luz UV sobre el SA. Por otra parte, utilizamos enzimas fotoliasas capaces de reparar específicamente la lesión más común inducida por UV, los dímeros de pirimidina por ciclobutano (CPDs), y observamos la reversión del efecto de UV sobre el SA.

El sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER) es el encargado de reparar las lesiones inducidas por UV en el ADN. El NER puede iniciarse por dos vías alternativas: la

reparación asociada a la transcripción (TCR) o la reparación global del genoma (GGR). Hemos demostrado que el efecto del UV sobre el SA depende de las proteínas xerodermapigmentosas exclusivas de la vía GGR: el silenciamiento de factores de reconocimiento de la lesión, como por ejemplo XPE, disminuye el efecto de la luz UV sobre el SA. Por su parte, el silenciamiento de factores necesarios para la reparación en sí misma incrementa la magnitud del efecto, consistente con una mayor permanencia de las lesiones en el ADN.

Nuestros resultados abren la posibilidad de que algunos de los complejos fenotipos observados en pacientes con xerodermapigmentosa puedan ser explicados por la nueva función de estos factores de reparación en la regulación del SA.

### **TOXICOLOGÍA CLÍNICA II: "COMPARTIR EXPERIENCIAS: PUNTOS DE ENCUENTRO QUE ENRIQUECEN"**

Coordinan: Amelia Pauca y Claudia Lamenza

### **Escorpionismo grave, una complicación poco usual Serious escorpionismo, a slightly usual complication**

Gait, Nilda; Llebeili, Ruth

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba. Bajada Pucará esq Ferroviarios. CP 5000. Te: 0351- 4586455/405.

[unidadtoxicoambiental@yahoo.com.ar](mailto:unidadtoxicoambiental@yahoo.com.ar)

Introducción: el escorpionismo grave, constituye una patología emergente de importancia sanitaria por los riesgos a corto, mediano y largo plazo, los cuales pueden ser factibles de prevención. Caso clínico: Varón de 14 meses de vida, de Villa María (28/12/14) picado por alacrán, con vómitos incoercibles, sudoración, taquicardia, taquipnea y alteración del sensorio, glucemia 489mg/dl, acidosis metabólica, CPk 203UI/L. Colocan 3 ampollas de antiveneno a la hora. Con EPA, en ARM, sedoanalgesia e inotrópicos. Se indica 3 ampollas más. En hospital zonal corrigen K+ a las 4 h. del ingreso. *Ecocardio:* disminución de función contráctil y dilatación del VI (FA 23 %, FE 48 %), glucemia: 120mg/dl. Se deriva. Presentó atelectasias e infiltración intersticial bilateral. 2/01/15 Mejora la función contráctil del VI. 5/01/2015 fallo de extubación por estridor,

con infiltrado alveolar algodonoso derecha. 9/01/15 Buena evolución cardiológica, 9 días en ARM, broncoscopia (a nivel posterior del anillo cricoides, cartílago expuesto, cubierto de fibrina en 1/3). 13/01/15. Traqueostomía y broncoscopia (repliegue de mucosa que obstruye parcialmente la luz, a nivel cricoideo, cartílago expuesto cubierto de fibrina a predominio de cara posterior. 15/01/15. Presenta Fiebre, pseudomonas aeruginosa (punta de catéter) vancomicina/ceftazidima. 26/01/15. Se programa cirugía para reconstrucción laríngea. **Objetivos:** conocer la posibilidad de producir lesión subglótica con las maniobras de reanimación cardiorrespiratoria. Capacitar a los profesionales sanitarios, en la presentación clínica de un escorpionismo grave. **Materiales y métodos:** estudio de caso prospectivo, descriptivo y longitudinal. Recolección de datos: Historia clínica. **Resultados:** paciente con buena evolución en su dinámica cardíaca a los 5 días del evento, permaneciendo en el nosocomio por lesión subglótica. Presentó estenosis >90% de la luz laríngea, programándose injerto de cartílago. **Conclusión:** la edad en que el niño deambula, es cuando comienza el peligro de las lesiones prevenibles, reconociendo que en la emergencia, el desarrollo de lesiones de vía aérea es factible.

## Exposición recreacional a cianobacterias

### Recreational exposure to cyanobacteria

Parot Varela, María M.<sup>1</sup>; Quevedo, María G.<sup>1</sup>, Vidal, Flavia<sup>1</sup>; D'Agostino, Daniel<sup>2</sup>, Mullen, Eduardo G.<sup>3</sup>; Andrinolo, Darío<sup>4</sup>; Sedán, Daniela<sup>4</sup>

<sup>1</sup>CETOX- Centro de Emergencias Toxicológicas Hospital Italiano de Buenos Aires Gascón 450 (CP 1181). Tel 4959-0200 int 9337 - 0800-444-4400. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>4</sup>Área de Toxicología. Departamento de Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de la Plata.

[cetox@hospitalitaliano.org.ar](mailto:cetox@hospitalitaliano.org.ar)

Las Microcistinas (MCs) son toxinas producidas por floraciones de cianobacterias tóxicas en aguas superficiales eutróficas. Las principales vías de exposición incluyen: la oral a través del agua de bebida, la dérmica a través de agua de uso recreacional y la inhalatoria a través de aerosoles. Las MCs pueden producir alteraciones gastrointestinales, reacciones alérgicas e irritativas cutáneas y síntomas res-

piratorios, aunque su mayor riesgo radica en su hepatotoxicidad.

Presentamos un caso de hepatitis fulminante donde el antecedente de exposición a cianotoxinas podría haber cumplido un rol en su desarrollo.

Niña de 20 meses, previamente sana, derivada de Montevideo por insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía hiperamoniémica. Antecedente de exposición recreacional a cianobacterias durante floración 3 semanas previas al ingreso. Los familiares presentaron síntomas gastrointestinales autolimitados post exposición.

Requiere asistencia respiratoria mecánica, monitoreo de presión intracraneana, hemodiálisis. Se diagnostica Hepatitis Autoinmune Tipo II ante la presencia de anticuerpo LKM-1. Debido al estado crítico de la paciente y la falta de respuesta al tratamiento médico se realiza trasplante hepático de donante cadavérico. La anatomía patológica del hígado explantado muestra necrosis hemorrágica centroacinar, hepatitis gigantomocelular, colestasis y parénquima hepático con intensos signos de regeneración.

Teniendo en cuenta que tanto la presentación clínica como la anatomía patológica no son los característicos de hepatitis autoinmune, se podría considerar el efecto hepatotóxico de las cianobacterias como factor asociado al desarrollo de la hepatitis fulminante.

Las floraciones de cianobacterias se distribuyen ampliamente en las aguas superficiales, y la aparición de las mismas en determinadas condiciones ambientales es ubicua, resultando fundamental comenzar a considerarlas entre los diagnósticos diferenciales ante cuadros de hepatotoxicidad. Durante las floraciones deben extremarse las medidas preventivas para evitar daños en la salud.

## Intoxicación por neurolépticos: presentación poco habitual Neuroleptics poisoning: unusual presentation

Crocinielli, Mónica.; Yanicelli, María T.; Carro, Alejandra; Arcidiacono, Gabriel; Cari, Cristina.; Nieto, María M.

Hospital de Niños "Pedro de Elizalde". Montes de Oca 40. CABA (CP1270). Teléfono: 43002115.

[elizalde\\_toxicologia@buenosaires.gob.ar](mailto:elizalde_toxicologia@buenosaires.gob.ar)

**Introducción:** el consumo de drogas en la adolescencia constituye un problema creciente de

salud pública. Las formas clínicas de presentación de las intoxicaciones por drogas de abuso son diversas y a la hora del diagnóstico deben ser siempre tenidas en cuenta tanto en niños como en adolescentes.

**Objetivos:** considerar dentro de los diagnósticos diferenciales el consumo de neurolépticos, en cuadros de dificultad respiratoria alta de presentación súbita.

**Material y métodos:** presentación de un caso clínico y búsqueda bibliográfica.

**Caso clínico:** paciente de 16 años de sexo masculino, que ingresa a la guardia por presentar dificultad respiratoria alta de inicio brusco, con estridor laríngeo. Se administran corticoides y se nebuliza con adrenalina, sin mejoría del cuadro. Ante la sospecha de aspiración de cuerpo extraño, ingresa a UTI. Se le realiza laringoscopia, descartándose la presencia del mismo. Recibe midazolam, con mejoría transitoria del cuadro clínico.

A las 3 hs del ingreso comienza con episodios de distonía y lateralización cervical con dificultad en la deglución. Se reinterroga al paciente, quien refiere haber ingerido un comprimido "para dormir", interpretándose el cuadro como secundario a intoxicación por neurolépticos. Se medica con difenhidramina, con evolución favorable.

**Conclusiones:** si bien es una complicación poco habitual en la intoxicación con neurolépticos, es de vital importancia su diagnóstico precoz, para no demorar el tratamiento cuyo retraso puede ser fatal.

## **Rabdomiólisis asociado a drogas de abuso**

### **Rhabdomyolysis associated with drug abuse**

Gómez, María E.; Riso, Marina V.; Damin, Carlos F.

División de Toxicología-Departamento de Urgencias. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356 (CP: 1425). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Teléfono: 48082655. toxico\_fernandez@yahoo.com

**Introducción:** la rabdomiólisis (RB) es la destrucción del músculo esquelético con el consiguiente pasaje a circulación del contenido intracelular. Los pacientes que cursan esta entidad pueden estar asintomáticos o presentar: mialgias, debilidad, edema, cambio de coloración de la orina. Sus causas pueden ser traumáticas o no y la insuficiencia renal aguda (IRA) una complicación potencial de mal pronóstico.

Las etiologías son: idiopática, trauma, ejercicio, hipoxia, factores genéticos, infecciones, modificaciones de la temperatura corporal, trastornos metabólicos, fármacos y toxinas.

**Material y métodos:** se realiza una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes que ingresan al departamento de emergencias en un corte transversal de tres meses. Se evalúa según el tóxico involucrado el porcentaje de pacientes que presentaron RB y de éstos los que evidenciaron deterioro de la función renal. Se evaluaron un total de 411 historias clínicas, de las cuales 342 fueron por consumo problemático de sustancias (CPS) y 69 por otras causas. La edad promedio fue de 35,29 años, con un máximo de 72 y un mínimo de 12 años. El porcentaje de pacientes con RB por CPS fue del 22 % (n: 100) siendo discriminado por sustancia y en orden de frecuencia decreciente: MDMA, alcohol asociado a cocaína, alcohol como única sustancia y cocaína.

**Resultados:** en el corte realizado presentaron deterioro de la función renal el 12 % del total de pacientes con RB. Se realizó como tratamiento en el total de los casos expansión controlada con cristaloides con evolución favorable en la mayoría. Un paciente falleció por falla multiorgánica. En un paciente se realizó alcalinización urinaria y ninguno requirió hemodiálisis.

**Conclusión:** las causas de RB son múltiples y con frecuencia concurrentes, el CPS se asocia en el 22 % de los casos, siendo el MDMA y la asociación de alcohol y cocaína las principales sustancias involucradas. Siendo de suma importancia la detección y tratamiento precoz para disminuir la incidencia de daño renal.

## **Descubriendo al tóxico**

### **Finding the toxic**

Malinovsky, Valeria A.; Lombardo, Guillermo; Cargnel, Elda G.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Gallo 1330 CABA (CP. 1425). Teléfono: 011-49626666 .Fax49643075.

Valeriamalinovsky@hotmail.com

Paciente de 30 años de edad, derivada por médica alergista para descartar picadura por loxosceles pues había presentado una vesícula destechada de 3cm por 3cm en pantorrilla izquierda. En el momento de la consulta ya llevaba dos meses de evolución y estaba en período resolutivo. Se descarta picadura por animal ponzoñoso por características y evolución de la lesión. Se interroga sobre antecedentes y lugar de trabajo y se rescata como

dato de importancia que trabaja como bioquímica en fábrica de pinturas con biocidas. No utiliza medidas de protección personal y tampoco posee campana. La paciente relaciona la aparición de la lesión con el comienzo de la rinitis, la que se fue haciendo cada vez más frecuente, presentando los síntomas no sólo dentro del laboratorio, sino ahora también en el hogar. Se le solicitan los productos con los que trabaja encontrándose entre ellos isotiazolinona, categorizado como un producto muy alergizante. Surge la hipótesis de que la paciente se sensibilizó con este producto al quemarse presentando posteriormente la rinitis alérgica, la cual se manifiesta no sólo en el trabajo ya que esta sustancia se encuentra en numerosos productos cosméticos. Se solicitó test de alergia para el metil-cloro- isotiazolinona, siendo el mismo positivo. Como conclusión podemos decir que gracias a la realización de un interrogatorio completo no dejando de lado la actividad principal del paciente, en éste caso la laboral, se pudo llegar al diagnóstico de certeza más allá de descartar el diagnóstico de derivación.

## Uso de inmunosupresores, ¿beneficio con riesgo?

### Immunosuppressants, profit vs risk?

Alonso María L; Sisto, Alicia; Ferraro, Natalia, L; Rizzato María F; Franco, Pablo; Volpe, Roberto M.; Caorsi, Juan C.

Unidad de Diagnóstico y tratamiento en Toxicología. HIGA Presidente Perón. Anatole France 773, Sarandi, Avellaneda. C.P:1870. Tel: 4-204-1024.

[juancruzcaorsi@gmail.com](mailto:juancruzcaorsi@gmail.com)

Introducción: el metotrexato (MTX), antimetabolito que inhibe la dihidrofolato reductasa, de actividad antiproliferativa e inmunosupresora, reduce la inflamación articular autoinmunitaria. Objetivo: monitorear el tratamiento con inmunosupresores con seguimiento clínico para evitar posibles efectos adversos propios de estos fármacos, disminuyendo la morbimortalidad de los pacientes.

Caso clínico: paciente femenina de 64 años, ingresa el 23/02/15 por cuadro de disfagia para sólidos y odinofagia de cuatro semanas de evolución.

Internación previa el 03/02/2014 por eritema nodoso en miembro inferior izquierdo. Con diagnóstico de colagenopatía mixta se otorgó alta con leflunomida 20 mg/día, MTX 15 mg/semana y prednisona 60mg/día.

Al momento del ingreso presenta placa blanquecina en paladar duro con lesión central de halo eritematoso, placa eritematosa a nivel del paladar blando, lesiones ulcerosas grado 3 en mucosa yugal, sangrantes. Queilitis angular, adenopatías cervicales dolorosas.

Se diagnostica mucositis, secundaria a: sobreinfección por Cándida o Citomegalovirus, Sífilis, enfermedad de Behcet, reagudización del LES/LESCA, neoplasia o efectos adversos por farmacoterapia. Se suspende leflunomida y MTX. Evoluciona con sangrado profuso en cavidad bucal, registros febriles, descompensación hemodinámica, laboratorio: GB: 300/mm<sup>3</sup>; Hb: 8,8 mg/dl; Pla: 18000/mm<sup>3</sup>. Se inicia tratamiento con leucovorina 50 mg c/8 hs ev, previa toma de muestra para dosar MTX, pancultivo, Rx de tórax y test de patergia cutánea. Esquema antibiótico para neutropénico febril con foco (mucositis °3 - °4) PTZ y Vancomicina.

Evoluciona favorablemente. Completa 7 días de tratamiento con leucovorina 150 mg/d con descenso gradual. Alta hospitalaria con 9100 blancos, 9,8 Hb, 130000 plt.

Conclusión: es necesario el seguimiento clínico ante la indicación de inmunosupresores, ya que sus efectos adversos pueden ser incluso más riesgosos que la patología de base del paciente, teniendo siempre en cuenta riesgo-beneficio.

Queremos agradecerle a la Dra. María Luisa Alonso, no sólo por habernos ayudado a resolver el caso sino también por habernos interiorizado en lo que es el motivo de este trabajo, el tener siempre presente, como diagnóstico diferencial los efectos adversos que producen este tipo de fármacos.

## Intoxicaciones prevenibles, un tema repetido

### Common intoxications a neverending problem

Torres Cerino, María Verónica; Bizantino, Guillermo; Rodríguez, Marcelo

Hospital Universitario Austral. Perón 1500. Derqui. Provincia de Buenos Aires. Teléfono: 02304482000.

[verotcerino@yahoo.com](mailto:verotcerino@yahoo.com)

Las intoxicaciones por medicamentos son sumamente frecuentes en la práctica diaria toxicológica. Se toman 4 casos representativos de intoxicaciones por imidazolínicos tanto en adultos como niños en la práctica toxicológica del hospital.

Caso 1: paciente de 3 años de edad que comienza con deterioro súbito del estado de conciencia, palidez y frialdad asociada a hipoglucemia y bradicardia. Al interrogatorio dirigido la niña estaba jugando con gotas nasales de la madre en la hora previa al comienzo del cuadro. La paciente presentó bradicardia extrema por lo cual requirió reanimación y medidas de soporte en UTI por 24 horas. Caso 2: niña de 5 días que recibe por error gotas nasales de su madre en lugar de simeticona, la niña arriba al departamento de emergencias con temperatura de 36°, frecuencia cardíaca de 70 x min luego de media hora de la ingesta. Se instauran medidas de soporte en neonatología con buena evolución. Caso 3: niño de 11 años de edad que consulta por mareos y episodios de sensación de caída y frialdad intermitente de varias horas de evolución. Al examen físico se constata catarro de vías aéreas superiores y bradicardia de 40 x min y temperatura 35.9°. Debido a su cuadro de vía aérea alta la madre le había dado gotas de nafazolina y el niño había usado varias gotas cada 1 o 2 horas ese día. Caso 4: adulta de 44 años de edad con episodios sincopales y bradicardia en estudio. El cuadro se había interpretado como psiquiátrico. Al interrogatorio de la medicación de base ella refiere uso de nafazolina y oximetazolina alternadas con una frecuencia de hasta 12 veces diaria en los momentos de mayor rinitis la cual tenía un año de evolución. Se estudió por neurología y cardiología. El cuadro desapareció al suspender las gotas nasales. Al presentar estos casos dispares en edades y circunstancias se muestra que: el error de medicación, la indicación por parte de un familiar, la automedicación y la falta de noción de riesgo al dejar los medicamentos al alcance de los niños son el patrón predominante en los cuadros de intoxicación por medicamentos. Además, el desconocimiento acerca de esta intoxicación por parte de la población y por parte del equipo de salud lleva a errores y retraso del diagnóstico.

Agradecemos al servicio de emergencias del Hospital Austral.

## GENOTOXICIDAD DE PRODUCTOS NATURALES

Coordina: Marta A. Carballo

### A influência da origem da planta medicinal na indução da genotoxicidade em diferentes sistemas-teste

### The influence of origin of medicinal plant in genotoxicity induction using different systems-test

Da Silva, Juliana

Laboratório de Genética Toxicológica, Universidade Luterana do Brasil, Av. Farroupilha 8001, CEP 92425-900, Canoas, Brazil. [juliana.silva@ulbra.br](mailto:juliana.silva@ulbra.br)

A cobertura vegetal é em geral a primeira superfície disponível para a maioria dos poluentes atmosféricos, em especial os metais, quando eles são depositados nos ecossistemas terrestres. Nas plantas a captação e acúmulo desses elementos podem ter dois caminhos diferentes: através de superfícies foliares e por meio das raízes. Uma vez que alguns metais são incorporados pelas plantas, estes apresentam mobilidade na cadeia trófica. Devido ao uso de plantas no tratamento de algumas doenças, bem como na alimentação, é importante verificar se devido à influência da poluição ambiental alguns de seus constituintes podem ser tóxicos ao organismo. O próprio metabolismo vegetal pode gerar metabólitos com efeito tóxico. Já foi descrito por diferentes autores que plantas em locais contaminados podem acumular diferentes metais e outros elementos inorgânicos e orgânicos. Nosso laboratório demonstrou em diferentes sistemas-teste, *in vivo* e *in vitro*, que extratos aquosos de *Baccharis trimera* (carqueja), estas oriundas de região de mineração de carvão, foram capazes de induzir genotoxicidade. A carqueja se destaca por sua importante atividade antiinflamatória e analgésica, sendo frequentemente usada na medicina popular para o tratamento de várias patologias, entre elas a diabetes. Em teste *in vitro* (cultura celular) observou-se relação da genotoxicidade com a dispersão de particulados, túnel de vento, além de relação com a dose e elementos inorgânicos encontrados nos extratos (como: Al, Si, S, Ca, Fe e Zn). No teste *in vivo* (camundongos) foi possível observar que os tecidos mais afetados foram hepáticos e sanguíneos. Assim, os dados destes estudos indicam que deve haver um controle quanto à origem e utilização de plantas medicinais, onde se faz necessário ampliar estudos com diferentes produtos de origem vegetal oriundos de regiões expostas a poluentes.

Apoio Financeiro: CNPq and FAPERGS

## Perfil toxicológico e farmacológico de uma benzofenona poliprenilada isolada de *Platonia insignis*

### Pharmacological and toxicological effects of a polyisoprenylated benzophenone isolated from *Platonia insignis*

Picada, Jaqueline N.<sup>1</sup>; Coelho, Vanessa R.<sup>2</sup>; Prado, Lismare S.<sup>1</sup>; Vieira, Caroline G.<sup>2</sup>; de Souza, Luana P.<sup>2</sup>; Gonçalves, Graciela C.<sup>1</sup>; Pfluger, Pricila<sup>2</sup>; Valle, Marina T. C.<sup>3</sup>; Leal, Mirna B.<sup>3</sup>; Dallegrave, Eliane<sup>4</sup>; Ferraz, Alexandre B. F.<sup>1</sup>; Pereira, Patrícia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética Toxicológica, Universidade Luterana do Brasil, Av. Farroupilha 8001, CEP 92425-900, Canoas, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório de Neurofarmacologia e Toxicologia Pré-Clinica, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/305, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil. <sup>3</sup>Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais - Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/202, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

<sup>4</sup>Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmiento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil - CEP 90050-170.

[jpicada@gmail.com](mailto:jpicada@gmail.com)

The Amazon region is known to possess a great diversity of natural species, including fruit rich in vitamins and minerals. However, little is known about the biological properties of these species. Garcinielliptone FC (GFC) is a compound isolated from a fruit widely consumed as food in the North and Northeast of Brazil. This study evaluated pharmacological and toxicological effects of GFC, a polyisoprenylated benzophenone isolated from *Platonia insignis* Mart. fruits, by using behavioral models and genotoxic/mutagenic assays. The effects of GFC were evaluated in mice after acute and subchronic intraperitoneal (i.p.) treatments. The behavioral tests conducted were the motor activity, open field, tail suspension, and rotarod tests. The genotoxic effects were assessed using the comet assay and micronucleus test. The acute toxicity evaluation suggested an LD50 between 50 and 300 mg/kg. No impairment was observed in the rotarod test after subchronic treatment with GFC at all tested doses (2, 10, and 20 mg/kg). GFC did not affect locomotion in mice after acute treatment, and the latency to start locomotion, rearings, or crossings did not change compared to that in the control group, even after 28-day administration of the same doses. GFC did not affect the immobility time in the tail suspension task after both treatments proto-

cols used, and did not show genotoxic effects on the blood and cerebral cortex. However, there was a significant increase in index and frequency of damage in the liver at 20 mg/kg. GFC did not increase the micronucleus frequency in bone marrow assessed using the micronucleus test. These results suggest that GFC had no effect on motivation, exploration, or locomotion at the doses tested, as well as antidepressant-like activity. DNA damage to liver tissue was observed at only the highest dose of GFC (20 mg/kg), suggesting hepatotoxicity at this dose but no mutagenic potential was observed.

Support: CNPq and FAPERGS

## Capacidad protectora de compuestos bioactivos derivados de la *Ilex paraguariensis* frente al daño producido por agentes genotóxicos

### Protective Capacity of bioactive compounds derived from *Ilex paraguariensis* against damage produced by genotoxic agents

Sosa, Verónica; Sánchez, Ana G.; Blanc, Lourdes; Contreras, Valeria; Nunes, Elia.; [Bracesco, Nelson](#)

Laboratorio de Radiobiología -Departamento de Biofísica Facultad de Medicina. Gral Flores 2125 piso 2 CP 11800 - +59829243414 ext. 3603.

[nbracesco@fmed.edu.uy](mailto:nbracesco@fmed.edu.uy)

El consumo de la yerba mate *Ilex paraguariensis* es uno de los hábitos más característicos de los uruguayos, siendo consumida por el 85 % de la población mayor de 15 años por lo menos una vez a la semana (STEPS- MSP, 2007). En el mundo existe un creciente interés en el estudio de las capacidades farmacológicas de muchas plantas, para su uso en medicina preventiva, y tomando en cuenta el alto consumo de yerba mate en nuestra región es de interés estudiar el posible efecto protector de la yerba mate frente a los daños inducidos por agentes genotóxicos.

Hipótesis: alguno componentes o la combinación de los mismos encontrados en la infusión de yerba mate (Ip) tal cual la consumimos en Uruguay es capaz de revertir el daño producido por agentes genotóxicos como el benzo[a]pireno (Bp) y las radiaciones ionizantes.

Se utilizaron levaduras *haploides Saccharomyces cerevisiae* (SC7K *lys* 2-3). Las poblaciones en fase de crecimiento exponencial fueron expuestas a dosis de radiación gamma (200GY) y concentraciones variables de Bp en

presencia o ausencia de infusión de yerba mate (*lp*). Se determinaron las fracciones de sobrevida y las frecuencias mutagénicas. Las muestras tratadas con Bp presentaron disminución de la fracción de sobrevida en función de la dosis. En poblaciones celulares expuestas concomitantemente a 24,5 ng/mL de Bp e *lp* la frecuencia relativa de sobrevida  $S(x)$  aumentó significativamente así como también se observó una disminución significativa de la frecuencia mutagénica inducida por Bp. En muestras irradiadas con 200 GY de radiación gamma se observó una fracción sobreviviente de 18 %, mientras que en los tratamientos combinados la fracción sobreviviente se incrementó a valores del 28 %. La frecuencia mutagénica disminuyó en los tratamientos combinados.

Los resultados indican que el efecto producido por los agentes genotóxicos utilizados es contrarrestado por al menos uno de estos dos mecanismos 1) de acción directa ya sea interacción a nivel molecular participando los polifenoles presentes en la infusión en cascadas de oxidación-reducción o 2) modulando la activación de vías de control del ciclo celular y de reparación del ADN dependientes del punto nodal Mec1/hATR con disminución de flujos en presencia de componentes de *lp*.

### **Brassicaceae: una familia con efecto protector al daño inducido por xenobióticos**

#### **Brassicaceae: a family with protective effect against xenobiotic induced damage**

López Nigro, Marcela M.; Simoniello, María F.; Carballo, Marta A.

CIGETOX - Citogenética Humana y Genética Toxicológica – INFIBIOC - Dpto. Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel: 5950-8707.

mlopeznigro@ffyba.uba.ar

La prevención y protección del daño al material genético constituyen estrategias claves en la disminución del riesgo de padecer diversas patologías crónicas, entre ellas el cáncer. En este contexto, la dieta es un componente fundamental dado que es fuente de nutrientes que resguardan la salud.

Numerosas evidencias de la literatura refieren que los vegetales y las frutas producen reducción de riesgo de cáncer y una de las familias de vegetales más asociados a esta condición es la de las crucíferas. Berro (*Nasturtium officinale*, W. Aiton) es una crucífera ampliamente

consumida con propiedades nutricionales. Con el objeto de evaluar el posible efecto adverso y/o benéfico del Berro sobre el material genético y el estado redox celular se desarrollaron estudios *in vivo*. Se emplearon ratones los cuales recibieron una dieta suplementada con jugo de berro (0,5 y 1 g / kg de peso corporal) durante 15 días consecutivos y 24 horas antes del sacrificio se les inyectó Ciclofosfamida (CP; 100 mg / kg de peso corporal) como agente inductor de daño. Como biomarcadores de daño genotóxico se empleó el Test de micronúcleo y el Ensayo cometa. Los biomarcadores de estrés oxidativo fueron la actividad de catalasa (CAT), de superóxido dismutasa (SOD), peroxidación lipídica y el equilibrio de glutatión (GSH/GSSG).

Los datos obtenidos indican que el berro no resultó genotóxico, presentando propiedades protectoras ante el daño inducido por CP. La ingesta de berro antes de la administración de CP mejoró la actividad de SOD en eritrocitos, sin observarse modificaciones sobre la de CAT. En médula ósea y tejido hepático, el jugo de berro contrarresta el efecto de la CP. El equilibrio de glutatión se elevó por la suplementación y la oxidación de lípidos disminuyó en todas las matrices cuando se compara con los respectivos grupos control.

Nuestros resultados avalan al berro como componente dietario con características promisorias para ser utilizado como agente protector de la salud.

## **MESA DE RESIDENTES EN TOXICOLOGÍA**

Coordinan: Julián Irigoyen y Florencia Falguera

### **Antídotos: puesta al día**

#### **Antidotes: update**

Ruiz Freyres, Griselda S.; Bugallo, Matías R.; Morón Goñi, Fernando A.; Mathius, Teresa H.; Vega, Alejandra I.; Cortese, Silvia; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600.

griselda.ruiz.freyres@gmail.com

Las intoxicaciones son situaciones de potencial gravedad en las que es necesario tomar decisiones de manera ágil. Por ello es de gran importancia estar familiarizado con su manejo y conocer las modalidades terapéuticas disponibles.

En el polo opuesto del tratamiento tóxico-específico, Clemmensen et al. demostraron en 1961 que la terapia con mayor capacidad para disminuir la mortalidad en un paciente gravemente intoxicado es la aplicación de las medidas de estabilización y soporte. En la actualidad, esta afirmación sigue vigente y los algoritmos de actuación ante cualquier intoxicación empiezan por la valoración y el tratamiento del Airway-Breathing-Circulation.

Aun así, dentro del manejo de algunos pacientes gravemente intoxicados, la administración de un antídoto puede ser clave. Son ejemplos de ello la utilización de la N-acetilcisteína (NAC) en la hepatotoxicidad por paracetamol, la terapia hiperinsulinemia-euglucemia en las intoxicaciones por calcioantagonistas, el uso de la emulsión lipídica en situaciones de cardiotoxicidad grave por tóxicos liposolubles. En cualquier caso, antes de administrar un antídoto debe valorarse el balance riesgo-beneficio, teniendo en cuenta la situación del paciente, el efecto previsto de la sustancia tóxica y los posibles efectos adversos asociados al antídoto. El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de recomendación incluyendo el contexto situacional.

Es un sistema que a través de la valoración de la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, el uso de recursos y costos permite realizar recomendaciones.

El objetivo de esta presentación es realizar un análisis basado en el sistema GRADE para la realización de recomendaciones de diferentes antídotos utilizados frecuentemente en la práctica clínica-toxicológica.

### **Los nuevos medicamentos, un desafío para la Toxicología. Temozolamida** **New drugs, a challenge for Toxicology.** **Temozolamide**

Cargnel, Elda G.; García Puglisi, María S.; Cairone, Natalia A.; Irigoyen, Julián

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.  
Gallo 1330 (1425). 4962-6666  
[toxiguti@yahoo.com.ar](mailto:toxiguti@yahoo.com.ar)

Paciente de 14 años de edad, sexo femenino, con antecedente de conductas autoagresivas que ingiere 1000 mg de fenobarbital, 14000 mg de levetiracetam, 2500 mg de temozolamida y 80 mg de ondansetrón con fines suicidas. Presenta posteriormente vómitos espon-

táneos con rescate de medicación, sin recibir otras medidas de descontaminación. Comienza a los 15 días con vómitos, fiebre y dolor abdominal, realizándose laboratorio que evidencia tricitemia. Se interna con diagnóstico de neutropenia febril y pancitopenia en estudio.

Presenta durante la internación intercorrientes infecciosas (mucositis oral, vulvovaginitis, faringitis) secundarias a la neutropenia, y requerimiento transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. Se realiza tratamiento sintomático y de sostén, junto con el tratamiento antibiótico ajustado a los focos infecciosos y rescates respectivos.

La paciente resuelve espontáneamente la tricitemia, y la misma se asume secundaria a la ingesta de medicación quimioterápica (temozolamida) en dosis tóxicas, junto con el fenobarbital y el levetiracetam que se asocian a pancitopenia.

La paciente debió permanecer posteriormente internada en una institución psiquiátrica.

### **Intoxicación por compuestos organofosforados: descripción de un caso clínico**

#### **Organic Phosphorus Compounds Poisoning: a case report**

De Santi, Omar; Márquez, Nadia; Gastaldi, Pablo

Residencia de Toxicología. Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas".

Centro Nacional de Intoxicaciones (CNI). Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas". Pte. Illia s/n y Av. Marconi. El Palomar. CP: 1684. Buenos Aires. Argentina. Tel: (0054) (011) 4658-7777/4654-6648.

[cniposadas@intramed.net](mailto:cniposadas@intramed.net)

Introducción: los plaguicidas organofosforados probablemente sean responsables de más cantidad de muertes que cualquier otro xenobiótico en el mundo. Son ésteres del ácido fosfórico, que inhiben a la acetilcolinesterasa, determinando un incremento de la acetilcolina en biofase.

Objetivo: describir las características clínicas de la intoxicación por Organofosforados Anticolinesterasa (COFA) y, particularmente del Síndrome Intermedio (SI).

Caso clínico: se presenta el caso de un paciente de ocho años quien consultara en otra institución por el desarrollo de un síndrome colinérgico tras la administración accidental de un plaguicida desconocido, trasvasado en el envase de un antipirético. Se brindó un

asesoramiento telefónico al equipo tratante, recomendando pautas de descontaminación, atropinización y oximas (pralidoxima, la cual se inició 12 hs después). Posteriormente, el paciente fue derivado a nuestro hospital, en Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM) donde se efectuó seguimiento conjunto con el equipo de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Se realizó determinación de Colinesterasa sérica, la cual resultó inhibida. Por presentar mejoría clínica, se realizaron tres intentos fallidos de retiro de la AVM, siendo la causa de los mismos: debilidad de músculos respiratorios, apnea, sialorrea y mala mecánica ventilatoria, obligando a reiniciar la AVM. Se interpretó el cuadro como un presunto SI. El análisis bioquímico del producto, informó que se trataba de Metamidofos soluble al 60 %.

**Evolución:** veinte días posteriores a la exposición, se realizó la extubación selectiva con evolución clínica satisfactoria. Conclusión: el caso clínico se clasificó como una intoxicación aguda severa con COFA con evolución favorable, sin complicaciones.

**Discusión:** la intoxicación por COFA no es uniforme, presentando marcadas diferencias clínicas y de respuesta terapéutica. En casos severos se debe evaluar la aparición del SI, cuyo diagnóstico puede condicionar el pronóstico.

**Agradecimientos:** a todo el equipo de trabajadores del CNI.

### **Intoxicación aguda por *Datura ferox* (Chamico) en paciente pediátrico** ***Datura ferox* (Chamico) acute poisoning in pediatric patient**

Castellano, Fabricio J.; Ibarra, Nancy E.; Macrelli, Cristian S.; Soto, María E.

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, CIAAT, La Plata. Calle 14 n° 1361 CP 1900. Tel. 0800-222-9911/ (0221)451-5555.

[toxicolaplata@gmail.com](mailto:toxicolaplata@gmail.com)

**Introducción:** *Datura ferox* (DF) es una planta solanácea estimulante del sistema nervioso central (SNC). Su actividad anticolinérgica deriva de los alcaloides tropánicos que la componen: atropina, hiosciamina y escopolamina. El cuadro agudo de intoxicación se caracteriza por visión borrosa, sequedad bucal, sed intensa, rubefacción cutánea, hipertermia, taquicardia y midriasis. En las formas graves son características las alucinaciones, desorientación y agitación psicomotriz por acción de las

toxinas en el SNC. La intoxicación por DF en forma accidental es poco frecuente, mientras que el uso de esta planta junto a otras solanáceas se ha visto con fines de abuso en busca de sus efectos alucinógenos.

**Objetivo:** presentar un caso de intoxicación aguda de causa accidental por DF y mostrar nuestra experiencia en un paciente pediátrico.

**Material y métodos:** caso: niña de 3 años de edad quien ingresa por guardia de emergencias con cuadro de excitación psicomotriz, alucinaciones visuales, midriasis con respuesta pupilar lenta, rubicundez, sequedad de piel y mucosas, taquicardia e hipertermia. Al interrogatorio en primera instancia los padres negaron presencia de fármacos o cualquier agente anticolinérgico en el hogar, incluyendo plantas u hongos. Se realizaron métodos de eliminación y control estricto de signos vitales. Se indicaron fluidoterapia, disminución de estímulos externos y administración de benzodiazepinas. Se solicitó muestra de orina en busca de agentes anticolinérgicos.

**Resultados:** la evolución fue favorable luego de las medidas nombradas anteriormente. En el interrogatorio dirigido se descubre presencia de *Datura ferox* (Chamico) en el hogar y oportunidad de contacto.

**Conclusiones:** ante la presencia de cuadros anticolinérgicos de presentación aguda en niños, no debe olvidarse la presencia de este tipo de plantas en nuestra región para realizar un interrogatorio dirigido, arribar a un diagnóstico definitivo e indicar un tratamiento apropiado.

### **Cuantificación de cafeína en plasma: una herramienta para el seguimiento de la cafeinemia en neonatos prematuros tratados con cafeína** **Quantification of plasmatic caffeine: A tool for caffeine levels monitoring in preterm infants treated with caffeine**

Cabanillas, Laura M.; Charaf, Anahí C.

Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analíticos (CENATOXA). Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 7°. CABA (CP 1113AAD), Buenos Aires, Argentina. Te/Fax: 54-11-4964-8283/8284.  
[marinacabanillas1711@gmail.com](mailto:marinacabanillas1711@gmail.com)

La cafeína es una metil xantina de origen natural, presente en el café y otras bebidas, utilizada como estimulante del sistema nervioso central o como estimulante respiratorio. En tera-

péutica, se utiliza en el tratamiento de la apnea del neonato y también forma parte de medicamentos antigripales y antimigrañosos. Tiene muy buena absorción vía oral, y se metaboliza a nivel hepático. En el adulto la vida media es de 3 a 6 hs y en el neonato es de 80 a 100 hs. La cuantificación de cafeína en plasma se realiza por HPLC con detección ultravioleta. Es fundamental para el laboratorio contar con la información del peso y la edad del neonato, la dosis de cafeína que recibe y cuándo fue tomada la muestra en relación a la última administración de cafeína.

Desde el punto de vista toxicológico, la prolongada y variable vida media de eliminación en neonatos y el estrecho rango terapéutico son razones que justifican la cuantificación de cafeína. Los resultados de la cuantificación permiten establecer efectivamente si la dosis administrada logra el nivel terapéutico buscado, si lo supera o si no lo alcanza. Los resultados también permiten asignar o descartar causalidad en el caso que se sospeche que es la dosis de cafeína, la responsable de la sintomatología que se observa en el neonato.

La casuística del CENATOXA muestra que la cuantificación se solicita habitualmente por persistencia de los episodios de apnea, administración de dosis incorrectas o por aparición de signos de toxicidad. El 43 % de los casos analizados tuvieron resultados de cafeinemia dentro del rango terapéutico, el 57 % restante tuvieron resultados por debajo o por encima del rango terapéutico, en proporciones iguales. La cuantificación de cafeína podría implementarse en el laboratorio de un hospital, que cuente con HPLC, acercando al servicio de Neonatología las ventajas de contar con el dato de cafeinemia.

Agradecimiento: a Valentina Olmos por la colaboración.

## **SIMPOSIO SOT- HOTADVERSE OUTCOME PATHWAYS (AOP)**

Coordina: Ofelia Olivero

**Identificación y caracterización de la flavin-monooxigenasa 3 como un nuevo determinante genético en la hepatotoxicidad inducida por paracetamol**  
**Identification and Characterization of Flavin-containing Monooxygenase 3 as a Novel Genetic Determinant of Hepatotoxicity by Acetaminophen**

Manautou, José E.

Fellow ATS. Department of Pharmaceutical Sciences. University of Connecticut.

jose.manautou@uconn.edu

Los ratones pre-tratados con dosis tóxicas, pero bajas, de paracetamol (APAP), posteriormente presentan resistencia a una dosis más tóxica. Este fenómeno se conoce como auto-protección, también se ha descrito tolerancia a la toxicidad del APAP en humanos. En forma similar, la administración de ciertos activadores de receptores nucleares de hormonas, como por ejemplo los proliferadores de peroxisomas, también confieren tolerancia a dosis hepatotóxicas de APAP en roedores. Nuestro laboratorio está interesado en estudiar los determinantes genéticos responsables de la mayor tolerancia o adaptación observada durante la intoxicación con APAP en animales. Esta presentación resaltaré los resultados obtenidos en estudios de expresión genética realizados en nuestro modelo de autoprotección al APAP en ratones. Flavina-momooxigenasa 3 (Fmo3) es uno de los genes cuya inducción es más significativa en hígado de ratones durante el tratamiento con APAP en el modelo de autoprotección. Fmo3 es una enzima metabólica, similar a CYP450 que hasta ahora se consideraba no inducible. Hemos caracterizado la expresión y localización zonal de Fmo3 en hígado de ratones tratados con APAP. La contribución de Fmo3 durante la intoxicación con APAP también se estudió *in vivo* usando un inhibidor químico, el metimazol e *in vitro* usando células HepaRG transfectadas con un vector de expresión conteniendo Fmo3. La sobreexpresión de Fmo3 en células HepaRG indiferenciadas, sorprendentemente, aceleró la diferenciación a células con características similares al hepatocito. Más recientemente la secuencia de ARN y el análisis computacional conocido como "GO annotation" reveló la abundancia de ciertos genes y eventos celulares que seguimos estudiando por posibles asociación con resistencia a la citotoxicidad mediada por el estrés oxidativo, proliferación y diferenciación celular.

**Reflexiones sobre las funciones adaptativas y evolutivas del retroelemento LINE- 1 en el Genoma Humano**

**Insights into the Evolutionary and Adaptive Functions of LINE-1 Retroelement in the Human Genome**

Ramos, Kenneth S.

ATS Fellow Associate Vice President Precision Health Sciences, Professor of Medicine, Arizona Health Sciences Center, University of Arizona, Arizona, USA.

[ksramos@email.arizona.edu](mailto:ksramos@email.arizona.edu)

El genoma humano muestra un grado considerable de plasticidad asociada con la evolución adaptativa y la transición celular de un estado saludable a fenotipos patológicos. Durante el proceso de reprogramación genética se ponen en juego complejos mecanismos moleculares y evidencia reciente en el laboratorio del Dr. Ramos ha demostrado que LINE-1 o L1 (Long Interspersed Nuclear Element-1) está implicado en la adquisición de un fenotipo patológico. L1 es el elemento móvil repetitivo más activo del genoma humano. Este trasposón está sujeto a un ajustado control genético mediante mecanismos epigenéticos y exhibe un notable grado de variación polimórfica en humanos. Un ambiente estresante, la toxicidad y las enfermedades han demostrado modular el reclutamiento de proteínas regulatorias epigenéticas dando lugar a la reactivación de retrotrasposones L1. La reactivación de L1 ayuda a regular la dinámica del genoma a través de alteración de la cromatina, inserción de mutaciones y modulación de la plasticidad celular. Hasta la fecha, aproximadamente 100 tipos de enfermedades humanas han sido ligadas a eventos de retrotransposición en L1 que pueden formar parte de las bases genéticas de varias enfermedades crónicas humanas incluyendo el cáncer. Notablemente los polimorfismos de L1 pueden explicar las diferencias interindividuales en cuanto a la susceptibilidad a enfermedades crónicas. De esta forma, la intersección de mecanismos genéticos y epigenéticos que ofrece la toxicidad de L1 plantea retos interesantes como el rol de la medicina genómica en la medicina personalizada.

### **Construcción de vías de resultados adversos basados en enfermedades para la evaluación de riesgos: vías moleculares en la identificación de riesgo en humanos**

#### **Building disease-based AOPs for risk assessment: from molecular pathways to human hazard identification**

[Druwe, Ingrid L](#)<sup>1</sup>; [Bell, Shannon](#)<sup>2</sup>; [Burgoon, Lyle](#)<sup>3</sup>

Environmental Protection Agency National Center for Environmental Health Assessment, Research Triangle Park, NC. <sup>2</sup>ILS/Contractor Supporting the NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), Research Triangle Park, North Carolina, USA. <sup>3</sup>United States Army Engineer Research and Development Center, 3909 Halls Ferry Road, Vicksburg, MS 39180.

[druwe.ingrid@epa.gov](mailto:druwe.ingrid@epa.gov)

Las vías de resultados adversos (AOPs, por sus siglas en inglés) conectan sucesos iniciadores moleculares (MIE) desencadenados por una sustancia química de interés, con uno o más eventos claves que llevan a un resultado adverso (AO, por sus siglas en inglés) con implicaciones para la salud humana o ambiental. Un AOP puede ser generado utilizando varios métodos, un método es el AOP-basado en enfermedad. El método para desarrollar el AOP comienza con un AO de interés y luego examina niveles menores de organización biológica para identificar un MIE(s) en relación con ese resultado. Utilizando la esteatohepatitis, un tipo de enfermedad del hígado caracterizada por la inflamación y la acumulación de lípidos, como caso de estudio, generamos un AOP computacional (cpAOP) que puede ser utilizado para integrar datos experimentales con otros recursos de datos biológicos para generar redes de datos que conectan a un suceso iniciador a un AO. El cpAOP para esteatohepatitis está basado en un análisis de la vía Reactome, toxicogenómica, química y patología clínica. Informamos nuestro cpAOP con publicaciones sobre esteatohepatitis y datos integrados de diversas bases para generar una vía de resultado adverso putativo (pAOP). Esta red fue utilizada para identificar eventos claves suficientes que nos pueden informar sobre la posibilidad de una exposición química que resultaría en esteatohepatitis. Al aplicar este modelo, seleccionamos un químico de interés, el arsénico inorgánico, para enlazar mecánicamente la exposición química a la esteatohepatitis. Al emplear el uso de cpAOPs e incorporar información publicada en la literatura y base de datos de vías para mejorar la cpAOP en una pAOP, identificamos un conjunto mínimo de eventos claves necesarios para inferir un resultado adverso e identificar posibles riesgos para la salud humana. Las opiniones expresadas son solo de los autores y no representan necesariamente las opiniones o pólizas de la EE.UU. EPA.

<sup>1</sup>Oak Ridge Institute for Science and Education (ORISE), US En-

## TALLER PRECONGRESO “INTRODUCCION A LA NANOTOXICOLOGIA”

Coordinan: Norma Casabé y María Luisa Oneto

### **Nanotoxicología: una nueva disciplina con múltiples desafíos**

### **Nanotoxicology: a new discipline with multiple challenges**

Morilla, María J.

Programa de Nanomedicinas, Universidad Nacional de Quilmes, Roque Saenz Peña 352, Bernal, Buenos Aires, Argentina.

[jmorilla@unq.edu.ar](mailto:jmorilla@unq.edu.ar)

La Nanotecnología es el diseño, producción y aplicación de sistemas en la nanoescala de tamaños (nano-objetos). En la nanoescala los materiales presentan nuevas propiedades como la resonancia plasmónica superficial de nanopartículas metálicas; experimentan un incremento del área superficial por unidad de masa y son reconocidos de manera distintiva por células y capturados activamente. Este grupo de propiedades son responsables de la gran explosión de aplicaciones comerciales (1600 productos) pero también de la potencial toxicidad de los nano-objetos.

En 2005, un grupo de expertos generó guías para la evaluación toxicológica de nano-objetos, dando inicio a la Nanotoxicología. Desde entonces se identificaron rutas primarias de exposición no intencional (inhalatoria y dérmica) e intencional (endovenosa) y se seleccionaron modelos *in vitro* e *in vivo* adecuados para la evaluación toxicológica. Se reconoció que pequeñas variaciones en las propiedades fisicoquímicas generan una respuesta biológica única. Asimismo, se identificó que la apropiada selección de la dosimetría (masa vs área superficial vs número de partículas) es fundamental y depende de la intención de uso, del estado de agregación y de la forma de los nano-objetos.

Utilizando estas guías, se avanzó en obtener una relación entre la respuesta celular y propiedades como tamaño, carga superficial, cubierta, composición y morfología. Asimismo, hoy es claro que los nano-objetos biodegradables y no biopersistentes presentan menores riesgos que aquellos no biodegradables y biopersistentes. Existe aún, sin embargo, un conjunto de desafíos a resolver, por ejemplo: obtener nano-objetos con propiedades definidas, contar con técnicas más avanzadas de

caracterización, contar con estándares de referencia, superar problemas de solubilidad, agregación, deposición e interferencia de los nano-objetos, mejorar la predictibilidad de los estudios *in vitro* y elucidar los mecanismos detrás de las repuestas celulares.

### **Biosíntesis de nanopartículas metálicas mediante extractos vegetales**

### **Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant extracts**

Farías, María E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Tecnología, Universidad Nacional de Luján, Rutas 5 y 7, Luján (6700) Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Departamento de Industrias, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

[efarias@mail.unlu.edu.ar](mailto:efarias@mail.unlu.edu.ar)

Las nanopartículas (NPs) metálicas se utilizan en diferentes aplicaciones tales como aditivos en la industria textil, embalaje de alimentos, inmovilización de proteínas, y desarrollo de nuevos materiales, impulsando la investigación en síntesis y modificación de estas nanoestructuras. Si bien se requiere de las técnicas tradicionales de la química y los conocimientos de la fisicoquímica de coloides, su caracterización sólo es posible gracias a las técnicas de instrumentación de alta resolución, entre ellas, microscopía electrónica de transmisión (TEM), microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía de fuerza atómica (AFM), energía dispersiva de rayos X (EDX) y dispersión dinámica de luz (DLS). Las NPs metálicas pueden tener diferente forma y tamaño que influyen en sus propiedades ópticas, electromagnéticas y catalíticas. Existen factores que influyen directamente tanto en el tamaño como en la forma de las NPs, entre ellos, el método de síntesis, el agente protector, el solvente utilizado, la concentración del precursor y la temperatura. Los métodos principales de síntesis de NPs metálicas son el sol-gel, la síntesis de llama y la reducción química de una sal metálica. Dentro de este último se incluye a aquellos reductores provenientes de extractos de plantas o el empleo de microorganismos (bacterias, levaduras y hongos). La síntesis biológica o “bio-reducción” surge como una opción para la obtención de nanomateriales, debido a la necesidad de utilizar métodos de síntesis más amigables con el medio ambiente. En comparación con los microorganismos, el empleo de extractos de plantas como agentes re-

ductores puede ser una vía más rápida para la preparación de NPs. La obtención de NPs de metales nobles mediante una ruta biosintética ha cobrado interés en los últimos años ya que no requiere de agentes reductores fuertes y tóxicos, ni de disolventes orgánicos.

Como ejemplo, se mostrará cómo se obtuvieron NPs de plata mediante la bio-reducción de  $\text{AgNO}_3$  con un extracto de *Aloysia citriodora* Paláu (cedrón), especie autóctona de nuestro país.

### **Caracterización fisicoquímica y morfológica de nanocerámicos de base alúmina. Aspectos de su toxicidad y biodegradabilidad**

#### **Physicochemical and morphological characterization of alumina-based nanoceramics. Topics of toxicity and biodegradability**

Pérez Catán, Soledad<sup>1</sup>; Papa, Mariana<sup>2</sup>; Svartz, Gabriela<sup>3,4</sup>; Pérez Coll, Cristina S.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>LAAN, Centro Atómico Bariloche, Río Negro, Argentina (8400) (54-294) 4445240/45299. <sup>2</sup>Lab. Biológico, INTI-Ambiente, Av Gral Paz 5445 (B1650KNA), San Martín, Prov. Buenos Aires, Argentina (54 11) 4724 6200/6368. <sup>3</sup>Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental y Escuela de Ciencia y Tecnología (3iA y ECyT, UNSAM) Campus Miguelete, San Martín, Prov Buenos Aires Argentina (1650) (54-11) 4006-1500. <sup>4</sup>CONICET. [spcatan@cab.cnea.gov.ar](mailto:spcatan@cab.cnea.gov.ar) [perezcoll@unsam.edu.ar](mailto:perezcoll@unsam.edu.ar)

La creciente síntesis y utilización de nanomateriales (NMs) por sus excepcionales propiedades, en distintos ámbitos de la sociedad, preocupa por sus potenciales efectos sobre la salud del hombre y del medio ambiente. Poco se sabe de la captación, acumulación y respuestas de los organismos a los NMs así como su comportamiento en medios acuáticos. La agregación de nanopartículas (NPs), interacción entre sí o con otras macromoléculas o células, son relevantes en la respuesta toxicológica. Se caracterizaron morfológica y fisicoquímicamente dos NMs: un precursor de nanocerámico de base alúmina (PNC) y un nanocerámico de base alúmina con níquel (NC) en ausencia y presencia de microorganismos, con y sin agregado de materia orgánica, mediante MEB, MET, EDX y potencial Z. Teniendo en cuenta la importancia del servicio ecosistémico que brindan los microorganismos en la degradación de la materia, se evaluó la toxicidad de estos NMs mediante ensayo de DBO

y recuento en placa. La capacidad degradadora de los microorganismos se vio afectada por las NPs, siendo el PNC más inhibitorio que el NC. Asimismo se evaluó comparativamente la toxicidad de ambos NMs en embriones y larvas de un anfibio autóctono, *Rhinella arenarum*. Los resultados mostraron que el NC fue más de un orden de magnitud más tóxico que el precursor, PNC (NOEC-PNC=5,02 mg/L; NOEC-NC=0,5 mg/L). La toxicidad subletal del NC fue mayor en embriones que en larvas, lo que podría estar indicando la sensibilidad del desarrollo organogénico al níquel. La mayor toxicidad del NC se debería a la presencia de Ni y a la estructura misma del material nanoparticulado que podría interferir con funciones vitales como la respiración y digestión del alimento. Si bien al cronificar la exposición, la toxicidad no aumentó hay que tener en cuenta que el aumento en el tamaño de partícula y la disminución del potencial Z podrían disminuir la toxicidad de los NMs.

Agradecimiento: PICT 2013-0245

### **Efecto toxicológico de nanopartículas de sílice sobre piojos de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*) y chinches de cama (*Cimex lectularius*) resistentes a insecticidas de Argentina**

#### **Toxicological effects of nanoparticles of silicon oxide on head lice (*Pediculus humanus capitis*) and bedbugs (*Cimex lectularius*) resistant to insecticides from Argentina**

Vassena, Claudia V.<sup>2,3</sup>; Desimone, Martín<sup>1</sup>; Santo Orihuela, Pablo L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IQUIMEFA. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (UNIDEF-CONICET). Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Universidad de San Martín. Buenos Aires, Argentina. [psorihuela@gmail.com](mailto:psorihuela@gmail.com)

La síntesis de nanopartículas de diferentes formas, tamaños y cargas ha permitido el empleo de estas partículas como nano-insecticidas. Las nanopartículas de sílice (SiNPs) presentan como ventaja gran versatilidad en su síntesis en relación a su forma, tamaño y carga; siendo estas variables las que determinan su capacidad insecticida, estabilidad e inocuidad ambiental. Se han descrito el uso de alúmina nanoestructurada en el control de plaga de alimentos almacenados y de nanopartículas de plata como larvicida en mosquitos. El modo

de acción de la SiNP es a través de la desecación de la cutícula mediante absorción física y probablemente a interacciones entre la quitina y estos compuestos de sílica. El objetivo de este trabajo fue evaluar la toxicidad de SiNP de diferentes tipos de carga y tamaño sobre dos plagas sanitarias de importancia mundial y con relevancia en nuestro país como son los piojos de la cabeza y las chinches de cama. Se sintetizaron nanopartículas de sílice sólida a través de la síntesis de Stöber. Se obtuvieron partículas de 60 y 300 nanómetros con carga positiva y negativa. Se utilizaron ninfas III de chinches de cama y ninfas III y adultos de piojos de la cabeza. Se seleccionaron al menos tres grupos estandarizados de 10 insectos para la realización de los tratamientos. Se colocaron los insectos en placas de Petri de 11 cm de diámetro, sobre los mismos se realizó la descarga de 1 µl de las distintas soluciones de SiNPs. Se mantuvo la exposición durante 2 minutos y luego los insectos tratados se pasaron a una superficie limpia. Los valores de mortalidad permitieron comparar la toxicidad de las SiNPs en chinches y piojos según el tamaño y carga. Los resultados corroboran la capacidad insecticida de SiNPs sobre *P. h. capitis* y *C. lectularius* e indicarían una mayor susceptibilidad de SiNPs de carga negativa en relación a las positivamente cargadas a menor tamaño de nanopartícula.

Agradecimientos: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Mincyt). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Chemotecnica S. A.

## **Normas técnicas IRAM para el desarrollo sostenible de las nanotecnologías. Panorama normativo a nivel nacional e internacional IRAM technical standards for nanotechnologies sustentable development. National and international normative overview**

Fiorani, Viviana L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Argentino de Normalización y Certificación. Perú 556 (C1068AAB). 5411-4346-0686.

vfiorani@iram.org.ar

El Instituto Argentino de Normalización y Certificación posee un organismo de estudio de normas técnicas de nanotecnologías conformado por representantes de los sectores académico, tecnológico, industrial y regulatorio. Estas normas son voluntarias, no obligatorias y de carácter experimental requiriendo una revisión a corto plazo. Se basan en los conocimientos actuales, en la tecnología disponible y contienen un fuerte enfoque precautorio.

Debido a que no existe una regulación específica para este campo, son indispensables las normas técnicas consensuadas que ordenen estas actividades tratando de asegurar que todos los involucrados conozcan los peligros de los nanomateriales y que posean las herramientas para evaluar sus riesgos y minimizarlos. El inconveniente radica en las dificultades de la medición y caracterización en la nanoescala. La carencia de metodologías de análisis y de medición validadas, y de nanomateriales de referencia certificados hace poco confiables a los resultados de las mediciones impidiendo la correcta caracterización. Por el mismo motivo, los valores de toxicidad que se encuentran publicados no alcanzan la confiabilidad necesaria que necesitan los entes reguladores para emitir normas legales.

Los desafíos para lograr el manejo sostenible de las nanotecnologías se relacionan con el análisis del tamaño de partícula debido a que los métodos existentes no son específicos, los valores que proporcionan suelen ser de tamaño de partícula equivalente o aparente y dependen de la preparación de la muestra. Es prioritario unificar criterios respecto de cuál técnica usar y cuándo realizar la medición.

La primera norma IRAM elaborada fue de vocabulario seguida por otra de lineamientos para elaborar una hoja de datos de seguridad para nanomateriales, ambas cercanas a su publicación. Además se normalizó una metodología para evaluar el riesgo de los nanomateriales y recientemente, se comenzó con la gestión de los riesgos ocupacionales aplicados a los nanomateriales.

## RESÚMENES DE LAS PRESENTACIONES EN PÓSTER

### TOXICOLOGÍA GENÉTICA

#### **Estudios *in vivo* de una crucífera: *Diplotaxis tenuifolia* (L.) DC *In vivo* studies of a cruciferous vegetable: *Diplotaxis tenuifolia* (L.) DC**

Ayllón Cabrera, Iván<sup>1</sup>; Roma, Martín I.<sup>2</sup>; Carballo, Marta A.<sup>1</sup>;  
Peroni, Roxana N.<sup>2</sup>; López Nigro, Marcela M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CIGETOX - Citogenética Humana y Genética Toxicológica – IN-FIBIOC - Dpto. Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel: 5950-8707. <sup>2</sup>ININFA - Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET-UBA) [mlopeznigro@ffyb.uba.ar](mailto:mlopeznigro@ffyb.uba.ar)

En las últimas décadas el consumo de las crucíferas ha experimentado un fuerte aumento de producción y venta, al reconocérseles importantes efectos beneficiosos sobre la salud. Las mismas son fuentes de antioxidantes y moléculas bioactivas (fitoquímicos). Diversos estudios epidemiológicos indican una asociación inversa entre una dieta con alto contenido de crucíferas y el riesgo a padecer diversos tipos de cáncer. En consecuencia, resulta importante evaluar las propiedades benéficas o deletéreas que los mismos pueden presentar sobre el material genético.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar un miembro de la misma familia Cruciferae, *Diplotaxis tenuifolia* (rúcula salvaje), en relación a su comportamiento geno-antigenotóxico en un modelo *in vivo* tratado con ciclofosfamida como inductor del daño, utilizando como biomarcadores de efecto al ensayo cometa (EC) en linfocitos y al test de micronúcleo (Mn) en médula ósea de ratón.

El jugo de *Diplotaxis tenuifolia* se preparó a partir de hojas frescas; las dosis ensayadas fueron seleccionadas según las recomendaciones de los protocolos guías de las metodologías utilizadas. Se evaluaron tres dosis: 1; 1,40 y 2 g/kg de peso corporal, siendo la primera la mitad de la dosis límite y la última la dosis límite. La dosis de 1,40 g/kg de peso corporal representaría la ingesta promedio del vegetal considerando absorción completa para un individuo de 70 kg. Los ratones Swiss, adultos, de ambos sexos (n=64) fue-

ron tratados con el jugo por 14 días vía sonda gástrica y el día 15 sometidos a una dosis única de ciclofosfamida (50 mg/kg peso, vía intraperitoneal). Los datos obtenidos nos permiten señalar que el vegetal no indujo daño en el material genético y ejerció un efecto protector ante la injuria evidenciado mediante EC y Mn ( $p < 0,01$ ).

Nuestros resultados muestran un potencial efecto antigenotóxico del jugo de *Diplotaxis tenuifolia* (L.) DC frente al daño inducido por un agente alquilante y oxidante utilizado en quimioterapia.

Este trabajo ha sido realizado en el marco del UBACYT 20020130100326 (2014-2017).

#### **Biomonitoreo de trabajadores rurales expuestos a agrotóxicos en la provincia de Jujuy Biomonitoring of farm workersexposed to pesticides in the province of Jujuy**

Bianco Sadir, Graciela E.<sup>1</sup>; Suárez, Eva<sup>1</sup>; De la Puente, Teresita<sup>1</sup>;  
Bonillo, Mario<sup>1</sup>; De Luca, Julio<sup>2,3</sup>; Quinteros, Hugo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad Nacional de Jujuy. Alberdi 47 – Jujuy. <sup>2</sup>Instituto de Genética Veterinaria "Fernando Noel Dulout" (IGEDET). Facultad de Ciencias Veterinarias. [UNLP]. 60 y 118 s/n. CC. 296. 1900 La Plata. <sup>3</sup>CONICET. [grabiancojujuy@yahoo.com.ar](mailto:grabiancojujuy@yahoo.com.ar)

Durante el proceso de producción, los agroquímicos empleados y las modalidades de su utilización exponen a un riesgo cierto a la población y al ambiente. El objetivo del estudio consistió en evaluar el efecto genotóxico de los plaguicidas en agricultores de la provincia de Jujuy. Se analizó el daño cromosómico en linfocitos de sangre periférica a través del test de aberraciones cromosómicas. Previo a la obtención de las muestras se distribuyeron encuestas en las que se consultó acerca de: la edad, hábito de fumar, consumo de alcohol, etc. Al mismo tiempo se obtuvo el consentimiento informado de cada una de las personas que participaron en el estudio. Se obtuvieron muestras de sangre de 129 personas (76 expuestos y 53 controles), con un rango etario entre 15 y 40 años, de los cuales 78 fueron hombres y 51 mujeres. Se analizaron 200 metafases por individuo evaluándose

la incidencia de aberraciones cromosómicas estructurales. La técnica estadística utilizada fue el Análisis Multivariado de Correspondencias Múltiples, con el uso de Gráfico Biplot y 2 para Pruebas de Independencia, obteniéndose que todas las variables utilizadas son dependientes de la Genotoxicidad ( $P < 0,05$  o menores). El software utilizado Infostat (2012). Los resultados obtenidos revelaron un aumento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los individuos expuestos con respecto al grupo control ( $4,23 \pm 0,18$  Vs.  $0,84 \pm 0,22$ ;  $p < 0,001$ ). Si bien el tamaño de la muestra es pequeño, los resultados obtenidos revelan un aumento significativo en la frecuencia de aberraciones en el grupo expuesto. Por otra parte los mismos indican la necesidad de mejorar las condiciones laborales de los trabajadores rurales.

### **Efecto del extracto de *Ligaria cuneifolia* sobre la viabilidad celular en células del tipo CHO-K1**

#### **Effect of *Ligaria cuneifolia* extracts on the cell viability in CHO-K1 cells**

Flores, Johanna C.<sup>1</sup>; Wagner, Marcelo<sup>2</sup>; Santoli, María F.<sup>1</sup>; López Nigro, Marcela M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CIGETOX, (Centro de Investigaciones en Genética Toxicológica) Departamento de Bioquímica Clínica - Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113). Buenos Aires. ARGENTINA. Tel/Fax: 5950-8707/8694. <sup>2</sup>Catedra de Farmacobotánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 4º Piso, 1113, Buenos Aires, Argentina.

mlopeznigro@ffyb.uba.ar

Los extractos de plantas medicinales se consideran fuente de principios activos, útiles para el tratamiento de enfermedades. Por lo tanto es necesario realizar ensayos que permitan determinar sus propiedades citotóxicas, genotóxicas y/o protectoras del daño al ADN. *Ligaria cuneifolia*, considerada sustituto del muérdago europeo, es una de las especies medicinales más utilizadas en Argentina debido a sus propiedades hipopresoras. Sin embargo no hay evidencia de estudios realizados *in vitro* que permitan conocer sus efectos citotóxicos. De ahí que el objetivo de este estudio es determinar los efectos de cuatro tipos de extractos: metanólico, butanólico, acuoso y acetato de etilo, de *L. cuneifolia*, sobre la viabilidad celular en células de tipo CHO-K1 empleando el ensayo de Azul Tripán.

Los extractos fueron liofilizados previamente y luego se disolvieron en etanol (concentración final  $< 1 \%$ ) a fin de realizar soluciones madre de cada uno (1000  $\mu\text{g}$  de extracto/mL de agua destilada estéril). Las concentraciones a ensayar fueron: 1000, 500, 250, 100, 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

$10^5$  células/ml fueron incubadas en medio de cultivo suplementado con suero fetal bovino durante 24 hs y posteriormente tratadas con los diferentes extractos de *L. cuneifolia* por otras 24 hs. A continuación las células fueron lavadas con PBS, tripsinizadas y resuspendidas en medio de cultivo. Se mezclaron partes iguales de cada suspensión con azul tripán y se efectuó el recuento en cámara de Neubauer. El test de azul tripán, determinó que las concentraciones 1000, 500 y 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de los extractos metanólico, butanólico y acetato de etilo provocan efectos citotóxicos, reduciendo la viabilidad celular en un 85%, 50% y 20%, respectivamente. En cuanto al extracto acuoso, la viabilidad celular en estas mismas concentraciones se reduce en apenas un 42 %, 11 % y 4 %, respectivamente. Las células tratadas con los cuatro extractos en concentraciones menores a 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  presentan una disminución en la viabilidad celular entre un 4 y 2%. Esta evaluación nos permite seleccionar el rango de concentraciones para la evaluación de genotoxicidad.

Este trabajo ha sido realizado en el marco del UBACYT 20020130100326 (2014-2017).

### **Avaliação da genotoxicidade de amostras de efluente de indústria cervejeira no rio Jacuí, RS/Brasil**

#### **Evaluation of genotoxicity samples of industrial effluents of beer in the Jacui River, RS-Brazil**

Garcia, Ana L.H.; Matzenbacher, Cristina A.; Silva, Marcela<sup>1</sup>; Silva, Juliana

<sup>1</sup>Universidade Luterana do Brasil - Laboratório de Genética Toxicológica. Av. Farroupilha, 8001 Bairro São José CEP: 92425-900 Canoas/RS, Brasil.

analeticiagarcia@terra.com.br

Os efluentes industriais se caracterizam por gerar enorme carga poluidora composta por resíduos potencialmente tóxicos prejudiciais ao ambiente aquático. Esta mistura complexa liberada no ambiente deve ser investigada para identificar os possíveis efeitos tóxicos e genotóxicos que esses contaminantes podem causar. Esse estudo teve como objetivo avaliar a

citotoxicidade utilizando o ensaio colorimétrico de MTT ((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)) e genotoxicidade através do Ensaio Cometa de amostras de águas do Rio Jacuí (RS; Brasil) sob a influência de despejo de efluentes industriais, principalmente da indústria cervejeira. Os locais escolhidos no rio para coleta de água superficial e intersticial foram: Local A, antes do Rio Jacuí receber seus principais afluentes; Local B, antes do local de despejo de indústria cervejeira (1 Km); Local C, em frente ao local de despejo do efluente (após tratamento químico e biológico); Local D, logo após o local de despejo, cerca de 1 km. Estas amostras de água foram colocadas em contato com células de fibroplastos de pulmão de hamster chinês (V79) durante 3h, 6h e 24h para o Teste de MTT. No Teste de MTT, os resultados de citotoxicidade levaram a determinar 3h e 10% do volume das amostras para o Ensaio Cometa alcalino (pH>13; coloração com nitrato de prata). Foram analisadas 100 células por poço (4 poços por amostra). Os resultados demonstraram genotoxicidade induzida pelas amostras de água superficial e intersticial coletada no Local D (P<0,05; ANOVA, Dunnet). Diante desse resultado existe a necessidade de caracterizar quimicamente estas amostras buscando identificar quais os contaminantes estão causando efeito genotóxico induzidos pelas águas do Rio Jacuí.

Apoio: FAPERGS, CNPq, ULBRA

### **Evaluación de genotoxicidad *in vitro* de muestras de carbón y cenizas provenientes de la planta de energía de Candiota, RS, Brasil**

#### **Evaluation of genotoxicity *in vitro* of coal and ash samples from the Candiota power plant, RS- Brazil**

Garcia, Ana L.H.; Matzenbacher, Cristina A.; Silva, Marcela; Silva, Juliana

Universidade Luterana do Brasil - Laboratório de Genética Toxicológica. Av. Farroupilha, 8001 Bairro São José CEP: 92425-900 Canoas/RS, Brasil.

analeticiagarcia@terra.com.br

Coal is one of the raw materials most commonly used as an energy source, makes their characterization and the estimate of their risk of extreme importance to security who handle it and to the environment. The coal used in power plants produces bottom and fly ashes during combustion. Bottom ash are composed

of residues of combustion and retained within the boiler. Fly ash consist of fine particles that escape from the boiler and are emitted into the atmosphere. The aim of this study was to evaluate the genotoxic effects caused by sample-pulverized coal, fly and bottom ashes. Pulverized coal, bottom ash and fly ashes samples were obtained in Thermoelectric Plant Presidente Medici (UTPM; Candiota), in southwest of the Rio Grande do Sul State (Brazil). V79 cell line was used for the *in vitro* evaluation. Cytotoxicity was assessed using the MTT colorimetric test ((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)), which measures mitochondrial activity by formation of crystals formazan, a product formed by the reduction of MTT tetrazolium. Concentrations were determined by MTT test to carry out the alkaline comet assay (pH> 13; genotoxicity). The aqueous extracts of the samples were obtained from a mixture in ultrapure water at concentrations of 5 mg/mL. All samples showed not be cytotoxic for the lowest concentrations (0.0625 mg/mL) and be slightly cytotoxic to the highest concentration tested (1 mg/mL). Partial results of the genotoxicity test showed that the highest concentration of sample pulverized coal extract and the fly and bottom ashes samples in the smaller doses were genotoxic (P<0.05; ANOVA). Other tests, such as mutagenicity and characterization of organic and inorganic samples are in progress.

Financial Support: CNPq, FAPERGS, ULBRA.

### **Encurtamento de telômeros e aumento de estresse oxidativo em fumicultores Shortened telomeres and increased oxidative stress in tobacco farmers**

Kahl, Vivian F.S.<sup>1</sup>; Simon, Daniel<sup>2</sup>; Salvador, Miriam<sup>3</sup>; Branco, Cátia S.<sup>3</sup>; Dias, Johnny F.<sup>4</sup>; Silva, Fernanda R.<sup>5</sup>; Souza, Cláudia T.<sup>6</sup>; Da Silva, Juliana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética Toxicológica, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil, +55 (51) 3477.4000, branch 2436; <sup>2</sup>Laboratório de Genética Molecular Humana, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil; <sup>3</sup>Instituto de Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil; <sup>4</sup>Laboratório de Implantação Iônica, Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil; <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Avaliação do Risco Ambiental, UniLaSalle, Canoas, RS, Brasil.

vivian.kahl@gmail.com

A produção de fumo é economicamente muito importante para o Brasil. A exposição ocupacional a agroquímicos e nicotina nas lavouras de fumo tem causado muitos danos genéticos aos fumicultores, incluindo aumento de micronúcleos. No entanto, o comprimento de telômeros nunca foi analisado em relação a esta exposição. O objetivo deste estudo foi analisar os fumicultores expostos cronicamente a baixas doses de agroquímicos e a nicotina (presente nas folhas do fumo) em relação ao tamanho de telômero (TL) e a influência de hábitos de vida, estresse oxidativo e elementos inorgânicos. O DNA foi isolado de amostras de sangue periférico dos agricultores e de indivíduos não-expostos, através de um kit comercial, e TL foi quantificado através de qPCR. As análises de estresse oxidativo (TBARS e TEAC) foram realizadas no plasma e o conteúdo de elementos inorgânicos foi analisado em sangue total pela técnica de PIXE. Os resultados mostraram uma influência significativa da exposição aos agroquímicos e do hábito de fumar em TL. Os indivíduos ocupacionalmente expostos a mistura complexa de agroquímicos nas lavouras de fumo, em relação ao grupo não-exposto, e todos os indivíduos fumantes, apresentaram redução de TL ( $p < 0,001$  e  $p = 0,045$ , respectivamente). TBARS e TEAC foram significativamente elevados para o grupo exposto ( $p < 0,05$  e  $p < 0,001$ , respectivamente; Mann-Whitney test) e os níveis dos elementos inorgânicos também foram elevados para o mesmo grupo em relação ao não-exposto, embora de forma não significativa. Não foi encontrada influência de idade, gênero, consumo de bebidas alcoólicas e ingestão de frutas e verduras dentro de cada grupo. Além disso, não houve influência de tempo de trabalho nas lavouras de fumo para o grupo exposto, em nenhuma das variáveis analisadas. Estes resultados sugerem grandes diferenças na manutenção de telômeros em fumicultores comparados ao grupo controle, sugerindo evidência de envelhecimento biológico precoce e risco de doenças.

Agradecimentos: os autores agradecem aos fumicultores e aos indivíduos do grupo controle; e também ao apoio financeiro da ULBRA e da CAPES.

### **La progresión maligna: un efecto adverso poco conocido de la radioterapia**

**Malignant progression: a relatively unknown side-effect of radiotherapy**

Mohamad, Nora<sup>1</sup>; Galarza, Tamara<sup>1</sup>; Táquez Delgado, Mónica<sup>1</sup>; Cricco, Graciela<sup>1</sup>; Martín, Gabriela<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Radioisótopos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 954, 1113, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>CONICET.

[gabrielaadrianamartin@gmail.com](mailto:gabrielaadrianamartin@gmail.com)

La radiación ionizante es una importante herramienta terapéutica en oncología. Clínicamente la dosis total de radiación se entrega en forma fraccionada para reducir el daño a los tejidos normales incluidos en el campo de irradiación. Sin embargo existe evidencia de que, paradójicamente, la radiación ionizante puede promover la progresión maligna en las células que sobreviven.

En este trabajo utilizamos líneas celulares tumorales humanas mamarias (MCF-7 y MDA-MB-231) y líneas celulares de adenocarcinoma pancreático (PANC-1 y BxPC3) con distinto grado de diferenciación. Una única dosis de 2 Gy de radiación gamma (que se utiliza en radioterapia fraccionada convencional) produjo en todas las líneas una fracción de supervivencia entre 20 y 30 %. En las células sobrevivientes se estudió la expresión de marcadores funcionales, morfológicos y moleculares relacionados con la progresión maligna en cánceres epiteliales. La irradiación aumentó la actividad gelatinolítica (evaluada por zimografía) y la capacidad migratoria e invasiva celular (estudiadas con cámaras de migración) en todas las líneas celulares. Además, después de 96 h las células MCF-7, BxPC3 y PANC-1 irradiadas perdieron su aspecto poligonal, adquiriendo forma ahusada y se dispersaron. El cambio en las células MDA-MB-231 no fue tan marcado. Por inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunoblot se observó en las células pancreáticas y en las MCF-7 un desplazamiento del marcador epitelial E-caderina desde la membrana hacia el citoplasma y una disminución de su expresión. También se registró en todas las líneas celulares un aumento de marcadores mesenquimáticos (vimentina, N-caderina,  $\alpha$ -SMA), una relocalización de la proteína  $\beta$ -catenina desde la membrana hacia el núcleo o zonas perinucleares y un aumento de la expresión nuclear del factor de transcripción Slug.

El conocimiento de la progresión maligna post-irradiación puede contribuir a generar nuevas estrategias terapéuticas que combinen la radioterapia con drogas que bloqueen dicho proceso.

## **Avaliação das atividades genotóxicas/antigenotóxicas e mutagênicas do extrato etanólico dos frutos de *Morindacitrifolia***

### **Evaluation of genotoxic/antigenotoxic and mutagenic activities of ethanolic extract of *Morindacitrifolia* fruit**

Papke, Débora K. M.; Picada, Jaqueline N.

Laboratório de Genética Toxicológica, Programa de PósGraduação em Biologia Molecular e Celular aplicado a Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brazil, +55 (51) 3477.4000;

debora.papke@ymail.com

*Morindacitrifolia* que pertence à família Rubiaceae, é uma planta originária das ilhas do Pacífico, Sudeste Asiático, a mesma sendo conhecida popularmente como o noni. O presente trabalho teve como objetivo avaliar as atividades genotóxicas/antigenotóxicas e mutagênicas do extrato etanólico dos frutos de *Morindacitrifolia*. Os animais foram divididos em 5 grupos: controle negativo solução salina (NaCl 0,9%), controle positivo (50 mg/kg de ciclofosfamida) e 3 doses de extrato de noni (500, 1000 e 2000 mg/kg) por 3 dias consecutivos. Para a avaliação genotóxica/antigenotóxica utilizou-se o teste cometa na versão alcalina em tecidos sanguíneo, cerebral, renal e hepático. Para a avaliação da mutagenicidade utilizou-se o teste de micronúcleos em medula óssea. Os resultados obtidos pelo teste cometa demonstraram que não houve danos ao DNA no sangue periférico e tecido renal. Para as células de fígado foi observado aumento de índice e frequência de danos ao DNA apresentando um resultado de  $207,4 \pm 11,6^{***}$  (média/desvio padrão) para a dose de 500mg/Kg,  $202,1 \pm 18,3^{**}$  para 1000mg/Kg e  $195,1 \pm 18,7^*$  para 2000mg/Kg uma significância de  $p < 0,05^*$ ,  $p < 0,01^{**}$ ,  $p < 0,001^{***}$ , sendo todas as doses comparadas com o controle negativo de  $171,6 \pm 15,4$  sugerindo efeito genotóxico. Houve aumento no índice de dano para as células de tecido cerebral  $118,1 \pm 21,1^*$  com uma significância de  $p < 0,05^*$ , demonstrando que o extrato etanólico dos frutos de noni foi genotóxico, quando comparado com o controle negativo  $78,4 \pm 22,3$ . Por outro lado, o extrato produziu efeitos antigenotóxicos em sangue periférico, após três dias de tratamento. Não houve aumento na frequência de micronúcleos em eritrócitos policromáticos da medula óssea dos grupos tratados com o extrato de

noni, não apresentou atividade mutagênica. Através deste estudo é possível concluir que o extrato etanólico dos frutos de *Morindacitrifolia* pode aumentar danos ao DNA em tecidos específicos, apesar de não apresentar efeito mutagênico.

Financial Support: CNPq, FAPERGS, ULBRA.

## **Avaliação genotóxica *in vitro* de minerais cristalizados sobre rochas presentes em drenagens de mina de carvão**

### **Evaluation genotoxic *in vitro* of the crystallize minerals onto stones from coal mining**

Perachi Nordin, Adriane<sup>1</sup>; da Silva, Juliana<sup>2</sup>; Silva Oliveira, Luis F.<sup>1</sup>; da Silva, Amanda N.<sup>2</sup>; da Silva, Fernanda R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário La Salle, Canoas, RS. <sup>2</sup>Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS.

drikaperachi@hotmail.com

fernanda.silva@unilasalle.edu.br

A Região Sul do país dispõe da maior reserva de carvão, com aproximadamente 28,8 bilhões de toneladas. Atualmente, o segundo maior estado em extração de minério pertence à Santa Catarina. Tanto as atividades de extração e de beneficiamento do carvão acabam gerando um grande volume de rejeitos, sendo que na maioria dos casos esses rejeitos são manuseados/descartados de maneira incorreta, gerando danos ao solo, rios e nos organismos vivos. Muitas vezes esses rejeitos, que podem ser provenientes de drenagens ácidas, acabam cristalizando sobre rochas presentes nos rios, contribuindo com o impacto ao meio. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar o potencial genotóxico de amostras de minerais cristalizados sobre rochas presentes em drenagens de minas de carvão coletadas no Rio Tubarão (SC). Para identificar este potencial foram aplicados ensaios de genotoxicidade (ensaio cometa e teste de micronúcleo), em linhagens de células V79, juntamente com uma análise dos elementos inorgânicos presentes nas amostras através da técnica PIXE. Para as comparações dos ensaios foram utilizados o teste não-paramétrico Mann Whitney, juntamente com o pacote estatístico prisma, porém apenas os resultados do teste de cometa demonstraram genotoxicidade induzida ( $P < 0,05$ ; ANOVA), nas dosagem mais concentrada de (0,05 g/μl e 0,025 g/μl) das amostras Evaporites 1 e 2 confirmando que o material apresenta um poten-

cial genotóxico, esse dano pode ser explicado pelos resultados obtidos na técnica de PIXE onde encontrou-se altas concentrações (ng/cm<sup>2</sup>) de elementos como metais pesados Fe, Ni e outros elementos como Zn, Cr, K.

### **Identificación de carcinógenos no genotóxicos mediante la aplicación de perfiles de expresión génica** **Identification of non-genotoxic carcinogens by gene expression profiling**

Pérez, Luis O.<sup>1</sup>; Peral García, Pilar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional Patagónico (CENPAT)-CONICET. Boulevard Brown 2915, Puerto Madryn, Chubut, Argentina, CP 9120, Teléfono/Fax 0280-488-3184/488-3543. <sup>2</sup>Instituto de Genética Veterinaria "Fernando Noel Dulout" (IGEVET)-CONICET. Calle 60 y 118 S/N, La Plata, Buenos Aires, Argentina, CP 1900, Teléfono/Fax 0221-421-1799.

orlandoperez@cenpat-conicet.gob.ar

Se denominan carcinógenos no genotóxicos (CNX) a las drogas que inducen cáncer pero que no modifican el ADN directamente. Este tipo de compuestos reviste mucho interés en la salud porque su efecto nocivo es detectado en tratamientos con animales a largo plazo, y dada su dificultad para detectarlos, poseen mayor riesgo de introducción al uso diario. El objetivo de esta investigación es determinar el perfil de expresión génica que caracteriza a las drogas CNX en ensayos de ratas a corto plazo.

Se ha realizado un estudio bioinformático de la información almacenada en *Drug Matrix (National Institute of Health)*, el mayor reservorio público de toxicología molecular. Se compararon los perfiles de expresión de compuestos genotóxicos (n=19) y no genotóxicos (n=26) provenientes de hígado de ratas *Sprague Dawley*, tratadas de 5 a 7 días y cuantificados por tecnología de microarreglos (GeneChip 230 2.0, Affymetrix Inc.). Se obtuvo la firma génica de las drogas CNX mediante la metodología de Árboles Aleatorios y se infirieron las vías biológicas más representadas mediante el análisis de enriquecimiento génico (GEA). Todos los estudios se realizaron con paquetes del proyecto *Bioconductor* del software abierto R.

Los genes que mejor discriminaron las drogas CNX fueron *Acadm*, *Serpina11*, *C4bpa* y *Cyp2j4*. La sensibilidad y especificidad de la firma génica fue del 98 % y 87 %, respectivamente. El estudio de las vías involucradas

demostró que los procesos de degradación por ubiquitinización, la estimulación de la actividad del RAS, la resistencia multidroga y la regulación del ciclo celular son compartidos por las drogas CNX.

Los resultados indicaron que se pueden obtener marcadores génicos tempranos de carcinogenicidad no genotóxica a partir de ensayos de ratas a corto plazo. Sin embargo, el clasificador debe ser optimizado para obtener una mayor especificidad, probablemente aumentando el tiempo de exposición o subagrupando los compuestos de acuerdo a sus modos de acción.

Los autores del proyecto desean agradecer a la Dra. Patricia Dell'Arciprete por asistencia informática.

### **Efeitos neurocomportamentais de vigabatrina e sua capacidade de induzir dano ao DNA nas células cerebrais após o tratamento agudo em ratos** **Neurobehavioral effects of vigabatrin and its ability to induce DNA damage in brain cells after acute treatment in rats**

Pires R., Thienne<sup>1</sup>; Sousa, Karen<sup>1</sup>; Decker, Natalia<sup>1</sup>; Mausolff P., Débora<sup>1</sup>; Coelho R., Vanessa<sup>2</sup>; Pflüger, Pricila<sup>2</sup>; Pereira, Patricia<sup>2</sup>; Picada N., Jaqueline<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética Toxicológica, Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil, +55 (51) 3477,4000, ramal 2436. <sup>2</sup>Laboratório de Neurofarmacologia e Toxicologia pré-clínica. Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Sarmiento Leite Street, 500/305, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

thiennerocha@hotmail.com

A vigabatrina (VGB) é um medicamento indicado principalmente para o tratamento de espasmos infantis e da síndrome de West. Vigabatrina inibe irreversivelmente a enzima GABA-transaminase (GABA-T), levando ao aumento das concentrações de GABA, o que aumenta a neurotransmissão GABAérgica cerebral, conhecida por induzir alterações comportamentais.

Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos da VGB na memória de curto prazo e memória de longo prazo, observar efeitos sobre a motivação, locomoção e exploração e detectar as atividades genotóxicas e antigênótóxicas em diferentes tecidos.

Métodos: Ratos Wistar machos foram tratados com uma dose única de VGB (100 mg /

kg, 250 mg / kg, ou 500 mg / kg) ou solução salina antes da esquia inibitória e tarefas de campo aberto.

Para avaliar danos ao DNA foi utilizado o ensaio cometa alcalino no sangue periférico, córtex cerebral e hipocampo 24 h após o teste comportamental. Para avaliar o efeito anti-genotóxico, as células foram tratadas *ex vivo* com peróxido de hidrogênio.

Resultados: Não houve diferença significativa na tarefa de esquia inibitória entre os grupos tratados e o grupo da solução salina. Em todas as doses testadas, VGB reduziu o número de "rearings" em campo aberto. Além disso, VGB 500 mg / kg afetou a locomoção, embora não tenha sido capaz de induzir qualquer dano ao DNA. Nenhum efeito antigenotóxico foi observado, ou seja, VGB não mostrou efeito protetor contra danos oxidativos ao DNA.

Conclusões: VGB não prejudicou a memória de longo prazo e memória de curto prazo, mas o fármaco prejudica a exploração e locomoção provavelmente associada ao seu efeito sedativo. Além disso, VGB não induziu danos ao DNA de tecidos cerebrais, sugerindo falta de efeitos neurotóxicos.

Financiado por: CNPq, FAPERGS e ULBRA

### **La ingesta crónica de la crucífera *Diplotaxis tenuifolia* (L.) modula la expresión de transportadores ABC en ratones**

#### **Chronic intake of cruciferous *Diplotaxis tenuifolia* (L.) modulates expression of ABC transporters in mice**

Roma, Martín I.<sup>1</sup>; Ayllón Cabrera, Iván<sup>2</sup>; De Fino Fernanda T.<sup>1</sup>; Carballo, Marta A.<sup>2</sup>; López Nigro, Marcela M.<sup>2</sup>; Peroni, Roxana N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ININFA-Instituto de Investigaciones Farmacológicas –CONICET. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel: 4961-6784/5949. <sup>2</sup>CIGETOX - Citogenética Humana y Genética Toxicológica – INFIBIOC - Dpto. Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel: 5950-8707.

macarballo@ffyba.uba.ar

Previamente, demostramos que la administración oral crónica de la crucífera *Diplotaxis tenuifolia* (L.) (variedad de rúcula) ejercería un efecto protector en un modelo de injuria al material genético *in vivo*. Nuestra hipótesis es que parte del mecanismo genoprotector del jugo de hojas de *D. tenuifolia* (L.) se debería a

la inducción de transportadores de eflujo ABC que expulsarían metabolitos tóxicos del interior celular. Por ello nos propusimos analizar si la ingesta crónica de *D. tenuifolia* (L.) modula la expresión de los transportadores de eflujo ABC en un modelo de genotoxicidad por ciclofosfamida en ratones.

**Materiales y métodos:** el jugo de hojas frescas de *D. tenuifolia* (L.) (1,0 y 2,0 g/kg) o su vehículo se administró a ratones Swiss hembras y machos (18-25 g, n=5 por grupo) 14 d, vo. Cuando se requirió, se administró una dosis genotóxica de ciclofosfamida (50 mg/kg, ip) el día 15. El día 16, los animales se sacrificaron por dislocación cervical para obtener los hígados y se aislaron las proteínas de la fracción de membrana. Se analizó la expresión de los transportadores ABC P-glicoproteína (P-gp, 1/1000) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, 1/400). Como control de carga se utilizó la proteína GAPDH.

**Resultados:** se observó una mayor expresión de P-gp (p<0,001) y de BCRP (p<0,05) en hembras que en machos luego de la exposición a ciclofosfamida, mientras que no hubo diferencias sexuales en la expresión basal de ambos transportadores. Además, la ingesta de rúcula causó la sobreexpresión de BCRP (p<0,001) selectivamente en hembras.

**Conclusión:** en las hembras, el efecto protector del jugo de *D. tenuifolia* (L.) frente al daño genotóxico podría estar vinculado con la expresión de los transportadores ABC que actúan expulsando moléculas tóxicas al exterior celular. La demostración de esta hipótesis es el objetivo de nuestros ensayos en marcha.

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos PIP 00499 (2013-2015) y UBACYT 20020130100326 (2014-2017).

### **Ausência de efeito citotóxico e mutagênico do extrato de *Crotalaria pallida* em células gástricas normais e tumorais e antimutagenicidade seletiva em células normais**

#### **Absence of cytotoxic and mutagenic effect of *Crotalaria pallida* extract in normal and tumor gastric cells and its selective antimutagenicity in normal cells**

Serpeloni, Juliana Mara<sup>1</sup>; Specian, Ana Flavia Leal<sup>2</sup>; Ribeiro, Diego Luís<sup>2</sup>; Tuttis, Katuska<sup>2</sup>; Cólus, Ilce Mara Syllós<sup>2</sup>; Vilegas, Wagner<sup>2</sup>; Varanda, Eliana Aparecida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>São Paulo State University (UNESP), SP, Brazil. <sup>2</sup>Londrina State University (UEL), PR, Brazil.

julianaserpeloni@yahoo.com.br

Espécies vegetais do gênero *Crotalaria* são conhecidas na homeopatia por seus efeitos antirreumáticos, anti-inflamatórios, antiúlce- ra e expectorantes, no entanto, a maior parte dessas espécies é tóxica para animais. Considerando os benefícios e os efeitos adversos já descritos, esse trabalho avaliou os efeitos do extrato de *C. pallida* (CP) na viabilidade, instabilidade genômica, status antioxidante e expressão gênica de células gástricas normais e tumorais. Nenhum efeito citotóxico foi observado no teste do MTT e coloração diferencial por AO/BE. No ensaio do CBMN cyt, o extrato não alterou a frequência de células com micronúcleos, brotos ou pontes. Nenhum efeito citostático foi observado com a análise de curvas de proliferação celular, cinética do ciclo celular por citometria de fluxo e de índice de divisão nuclear. O extrato de CP reduziu a mutagenicidade induzida pela doxorubicina no CBMN cyt somente nas células normais. Esse efeito protetor pode ser parcialmente explicado pela atividade antioxidante demonstrada com o uso da sonda CM-H<sub>2</sub>DCFDA. A expressão dos genes *CCND1* e *GPX1* foi alterada nos dois tipos celulares, enquanto somente os genes *BCL-XL*, *MET* e *NFE2L2* foram modulados nas células normais e *BAX* e *BIRC5* modulados nas células tumorais. Nossos resultados mostram que o extrato de CP: (a) até 500 µg mL<sup>-1</sup> não foi citotóxico/citostático; (b) não induziu alterações cromossômicas complementando resultados prévios que demonstraram que o mesmo extrato não induziu mutações de ponto no teste de Ames; (c) foi antimutagênico somente na linhagem normal ao contrário do efeito antioxidante observado nos dois tipos celulares. Embora estes resultados sejam preliminares, eles fornecem um bom perfil de atividades biológicas do extrato de CP sendo os mais relevantes a ausência de efeito citotóxico e mutagênico e a antimutagenicidade seletiva para células normais, o que encoraja estudos de outras atividades biológicas.

Financial support: CAPES, São Paulo Research Foundation (FAPESP- Process number: 2012/01996-0)

### **Evaluación de la exposición ocupacional en productores de tabaco utilizando el test de micronúcleos en células de mucosa bucal**

**Evaluation of occupational exposition in tobacco farmers using micronucleus test in buccal cells**

Silva, Gabrieli F.<sup>1</sup>; Alves, Jodel S.<sup>1</sup>; Reyes, Juliana. M.<sup>1</sup>; Silva, Juliana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Genetic Toxicology, Postgraduate Program in Molecular and Cell Biology Applied to Health, Lutheran University of Brazil, Canoas, RS, Brazil, +55 (51) 3477.4000, branch 2436 [gabiflesch@hotmail.com](mailto:gabiflesch@hotmail.com)

Brazil is one of the major's tobacco producers worldwide; and Rio Grande do Sul (RS) is the state with the largest productivity. The tobacco culture has great importance in economic and social activity in the country, but this activity requires extensive manipulation of the tobacco plant. The activity directly exposes the tobacco growers to contact with organic and inorganic compounds, including pesticides and nicotine in the leaves from *Nicotianatabacum*. The aim of this study was to detect DNA damage, as well as cell death, in tobacco farm workers cells exposed to different agents during the harvest period. It was used the micronuclei test in oral mucosa from farmers from Santa Cruz do Sul – RS. A total of 44 individuals, 24 growers (harvest period) and 20 control subjects (not exposed to tobacco leaves or other kind of agent) were evaluated. The micronuclei test in oral mucosa assesses DNA damage (micronuclei and nuclear buds), cytokinesis defects (binucleated cells), and cell death (cells with condensed chromatin, karyorrhectic, karyolytic, and pyknotic). The evaluation of the results obtained from both groups showed a significant increase in markers of DNA damage (micronucleus and binucleated cells) and cell death (cells with condensed chromatin, karyorrhectic, and pyknotic) in the group of growers, when compared to the control individuals (P <0.001, Mann-Whitney test). With those data, so far, we conclude that the practice of harvesting the tobacco leaves causes an increased genetic instability (genetic damage) and cell death. The cultivation requires extensive manipulation of the tobacco plant and hence exposure farmers to a complex mixture of compounds. Our findings indicate the advisability of monitoring genetic toxicity in tobacco farm workers exposed to pesticides, and the need to use the proper protective equipment.

Financial Support: CNPq, FAPERGS, ULBRA.

**Avaliação do potencial genotóxico das amostras de solo contaminado com resíduos de carvão usando como**

## biomonitor *Helix aspersa* Evaluation of the genotoxic potential of soil samples contaminated with coal wastes using as biomonitor *Helix aspersa*

Souza, Melissa R.<sup>1</sup>; Kahl, Vivian<sup>1</sup>; Da Silva, Fernanda R.<sup>2</sup>; Ferraz, Johnny D.<sup>3</sup>; Souza, Claudia T.<sup>3</sup>; Niekraszewicz, Liana<sup>3</sup>; Premoli, Suziane<sup>4</sup>; Corrêa, Dione<sup>4</sup>; Soares, Mariana C.<sup>1</sup>; Marroni, Norma P<sup>1</sup>; Morgam-Martins, Maria Isabel<sup>1</sup>; Da Silva, Juliana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Genetic Toxicology, PPGBioSaúde and PPGGTA, Lutheran University of Brazil (ULBRA). Av. Farroupilha 8001, Prédio 22, Sala 22 (4º andar) 92425-900; Canoas, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Center at La Salle University, Master's Degree in Environmental Impact Evaluation, Canoas, RS, Brazil. <sup>3</sup>Ion Implantation Laboratory, Physics Institute, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. <sup>4</sup>Postgraduate Program in Genetics and Applied Toxicology (PPGGTA) – Chemistry Course, Lutheran University of Brazil (ULBRA), Canoas, RS, Brazil.

melissa.eh@hotmail.com

O carvão é um importante fonte de energia, embora seja um grande poluente ambiental. A mistura dos seus componentes, especialmente elementos inorgânicos e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) pode ter efeitos mutagênicos e carcinogênicos. Na cidade de Charqueadas (RS), os rejeitos de mineração foram utilizados para aterrar áreas baixas da cidade, tendo como consequência a formação de grandes depósitos deste material. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial genotóxico das amostras de solos contaminados por resíduos de carvão em diferentes locais em Charqueadas utilizando o caracol *Helix aspersa* como biomonitor (Müller, 1774). Vinte caracóis foram expostos ao solo de dois locais diferentes em Charqueadas (L1 e L2; 10 em cada grupo) e 10 não-expostos ao solo (grupo controle). Células da hemolinfa foram coletadas após 24 horas, 5 dias e 7 dias de exposição e teste cometa (EC), teste de micronúcleos (MN) e testes de estresse oxidativo foram realizados. Além disso, HAP foram quantificados por HPLC. Os animais expostos a amostras de solo apresentaram maiores níveis de danos no DNA em relação ao grupo controle em todos os tempos de exposição, pelo EC ( $P < 0,05$ ; ANOVA, Tukey). Não houve diferença significativa no MN (Kruskal-Wallis - teste de Dunn). Aumento na peroxidação lipídica medida por TBARS foi observado no L1 ( $P < 0,001$ ) assim como atividade da GTS aumentada no L2 ( $P < 0,001$ ; Kruskal-Wallis - teste de Dunn). A concentração de HPA nos solos mostrou aumento de naftaleno e antra-

cenono L1, e fenantreno, fluoranteno e benzo (a) antraceno no L2, quando comparados ao controle ( $P < 0,01$ ; *t*-test). Os resultados mostram que os solos dos locais de Charqueadas têm um efeito genotóxico associado com aumento do estresse oxidativo e teor de HAP. Conclui-se que o rejeito de carvão pode estar relacionado com a genotoxicidade observada em células de *Helix aspersa* e que este pode ser um instrumento sensível para a avaliação do risco de poluição ambiental.

Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, ULBRA

## Genotoxicidade causada aos trabalhadores de lavoura de fumo Genotoxicity caused by pesticides to tobacco farmers

Souza, R.S.<sup>1</sup>; Kahl, V.F.S.<sup>1</sup>; Simon, D.<sup>2</sup>; Silva, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética Toxicológica, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil, +55 (51) 3477,4000, ramal 2436. <sup>2</sup>Laboratório de Genética Molecular Humana, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.

vivian.kahl@gmail.com

Os trabalhadores de diferentes áreas ocupacionais estão em constante exposição a um conjunto de estressores ambientais que podem impactar a sua saúde. No Brasil, a produção de fumo é muito importante economicamente. Assim, é grande o número de trabalhadores nas lavouras de fumo expostos em seu cotidiano a agroquímicos e nicotina (presente nas folhas do fumo). O objetivo deste estudo foi analisar os produtores de fumo cronicamente expostos a baixas doses de agroquímicos e nicotina em relação aos possíveis efeitos genotóxicos decorrentes da exposição ocupacional, através do Ensaio Cometa (EC). Foram avaliados 140 indivíduos com média de 29 ( $\pm 14,4$  anos) de trabalho na lavoura de fumo. Desses, 56 eram indivíduos expostos e 74 indivíduos controle. Questões de saúde pessoal e relacionadas ao tempo e a forma de exposição, e amostras de sangue periférico foram coletadas. Quando comparados o Índice (ID) e a Frequência de Danos (FD) de ambos os grupos, avaliados pelo EC, foi constatado que a exposição ocupacional aumenta significativamente o dano ao DNA de indivíduos que trabalham em lavouras de fumo expostos a agroquímicos e nicotina, em rela-

ção aos individuos controle ( $p = <0,0001$ ). Foi também observado aumento significativo ( $p = 0,001$ ) de genotoxicidade nos fumicultores em relação ao número de anos de trabalho. Não houve diferença significativa entre homens e mulheres. Estes resultados demonstram que a exposição ocupacional aos agroquímicos e a nicotina e o tempo de exposição dos fumicultores estão correlacionados com o aumento no nível de danos ao DNA verificados, independente de gênero. Assim, torna-se cada vez mais indispensável o cuidado com a proteção individual durante a manipulação dos agroquímicos e durante toda a safra.

Agradecimentos: os autores agradecem aos fumicultores e aos individuos do grupo controle; e também ao apoio financeiro da ULBRA e da CAPES.

### **DNA-PKcs, Rad21 y ATM colaboran en regular la progresión de rearrreglos cromosómicos inducidos por etopósido en la fase G2 de células humanas**

#### **DNA-PKcs, Rad21 and ATM collaboratively regulate the progression of chromosomal rearrangements induced by etoposide in G2 phase of human cells**

Palmitelli, Micaela; de Campos Nebel, Marcelo; González Cid, Marcela

Laboratorio de Mutagénesis. Instituto de Medicina Experimental. CONICET-ANM.

JA Pacheco de Melo 3081 (1425) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. TE 4805-5759.

micaela.palmitelli@gmail.com

La incorrecta reparación de rupturas de doble cadena (RDC), lesiones tóxicas en el ADN, genera rearrreglos cromosómicos, inestabilidad genómica y cáncer. Etopósido (ETO), droga antitumoral, produce RDC persistentes y neoplasias secundarias caracterizadas por la translocación del gen MLL en los pacientes tratados. Las células utilizan las vías de recombinación homóloga (HR) y reunión de extremos no-homólogos dependiente de DNA-PKcs para reparar las RDC. Nuestro trabajo analizó la función de DNA-PKcs, Rad21 (cohesina que facilita HR) y ATM en la progresión de RDC y la formación de rearrreglos cromosómicos inducidos por ETO en la fase G2 de células humanas. Se generaron las líneas celulares HeLa Rad21kd (deficiente en Rad21) y HeLa NS (control no-silenciante) transfectando con shRNAmir. Las células se trataron con ETO

2µg/ml en presencia o no del inhibidor químico de DNA-PKcs (NU7026 10µM) o de ATM (KU55933 10 µM), se obtuvieron células binucleadas (BN) mediante citocalasina B (3µg/ml) en las que se evaluaron las RDC (γH2AX) en núcleos, micronúcleos (MN) y puentes cromatínicos por inmunomarcación y los rearrreglos del gen MLL por FISH en la fase G1 posmitótica. En células HeLa Rad21kd, la inhibición de ATM con KU55933 en presencia de ETO no confirió un aumento adicional de núcleos con >20 focos γH2AX (38,6±0,3 % vs 41,1±22,5 %), de MN (43,3±14,6 % vs 37,4±20,1 %) y de puentes cromatínicos con focos γH2AX (3,7 % vs 4,3 %) en comparación con células Rad21kd tratadas solo con ETO. Sin embargo, ETO en combinación con NU7026 incrementó el porcentaje de núcleos con >20 focos γH2AX (82,8±2,1% vs 21,7±4,7%), duplicó los puentes cromatínicos y aumentó en ~50 % el porcentaje de células con el gen MLL rearrreglado (7,2 % vs 4,9 %) en células HeLa Rad21kd en relación a HeLa NS. Los resultados sugieren que Rad21 y ATM impiden la progresión de RDC actuando en un proceso común mientras que Rad21 y DNA-PKcs suprimen la reunión incorrecta de RDC y la inducción de rearrreglos cromosómicos del gen MLL.

## **TOXICOLOGÍA AMBIENTAL**

### **Evaluación de niveles plasmáticos y distribución de agroquímicos en dos poblaciones de la Región Pampeana de Argentina**

#### **Assessment of plasma levels and distribution of agrochemicals in two Populations in the Pampean Region of Argentina**

Álvarez, Gloria<sup>1</sup>; Rodríguez Girault, María E.<sup>1</sup>; Eisenacht, Mariela<sup>1</sup>; Tacconi, Gisela<sup>1</sup>; Irigoyen, María H.<sup>1</sup>; Ridolfi, Adriana S.<sup>1</sup>; Pagano, Eduardo<sup>2</sup>; Villaamil Lepori, Edda C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113) Buenos Aires. Argentina. Tel/Fax: ++54-1-9648283/8284. <sup>2</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.

galvarez@ffybu.uba.ar

En la actualidad el 85 % de los plaguicidas empleados en el mundo se dedica al sector agropecuario. Argentina abogando esta tendencia ha adoptado en los últimos años un modelo

de cultivo intensivo que requiere la exhaustiva utilización de ciertos agroquímicos. Este uso generaría un impacto sobre el medio ambiente lo cual podría aumentar la exposición de los seres humanos tanto por su actividad laboral como por pertenecer a localidades rurales o periurbanas.

Con el objetivo de contribuir con información sobre los niveles de exposición a estos productos se investigaron y compararon concentraciones de plaguicidas organoclorados (POC), clorpirifós y  $\alpha$ -cipermetrina en plasma de poblaciones pertenecientes a diferentes localidades de la Región Pampeana: Pergamino (P) (n=90) y Chivilcoy-Bragado (ChB) (n=62). Las muestras, pertenecientes a personas entre 19 y 74 años, se procesaron según el método de Dale W. y col. (1970) y la investigación se realizó por GC-ECD.

El grupo del DDT fue el que apareció con mayor frecuencia en ambas poblaciones (P=79 %, ChB=95 %) con mayor aporte del pp'DDE. En ChB se halló mayor frecuencia de endosulfán (34 %) y metilclorpirifós (34 %). En la evaluación de las concentraciones medias se observó en ChB que tanto el DDT como el endosulfán presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,031$  y  $0,023$ ) entre la población ambiental y laboral así como también el DDT respecto a la no expuesta ( $p=0,003$ ) de P. En la comparación de las concentraciones de metilclorpirifós ChB también presentó en el total de la población una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,015$ ) con respecto a P, indicando posiblemente una mayor aplicación en esta zona.

La presencia en ambas poblaciones de alto porcentaje del grupo de DDT es debida a la prevalencia y alta persistencia del metabolito activo pp'DDE. La mayor presencia en porcentaje y concentraciones en población expuesta ambiental del endosulfán y del metilclorpirifós reflejaría su utilización en los cultivos de Argentina.

Este trabajo fue financiado con fondos del proyecto PICT N° 2011 - 0032

### **Actividad de enzimas colinesterasas: estudio en habitantes de la Provincia de Buenos Aires de zonas con alto manejo agropecuario**

**Cholinesterase enzyme activity: study in inhabitants from Province of Buenos Aires of areas with high agricultural management**

Bonetto, Julián G.<sup>1</sup>; Oстера, Juan M.<sup>1</sup>; Irigoyen, María H.<sup>1</sup>; Cabanillas, Laura M.<sup>1</sup>; Charaf, Anahí<sup>1</sup>; Quiroga, Patricia N.<sup>1</sup>; Pagano, Eduardo<sup>2</sup>; Villaamil Lepori, Edda C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 7°. CABA (CP 1113AAD). <sup>2</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.

[jbbonetto@ffyb.uba.ar](mailto:jbbonetto@ffyb.uba.ar)

Argentina utiliza el 14 % de la superficie total en cultivos transgénicos, equivalente a 24,4 millones de hectáreas y en el periodo 2011-2012, el volumen total de aplicación de plaguicidas había llegado a 335 millones de kg. El objetivo del presente trabajo fue evaluar las actividades de las enzimas acetilcolinesterasas eritrocitaria (Ache) y plasmática (Che) de individuos de poblaciones de la Provincia de Buenos Aires, de zonas de producción agraria intensiva, a fin de evaluar exposición a agroquímicos inhibidores de las colinesterasas. Se analizaron dos regiones: partido de Pergamino (n=152) y partidos de Bragado-Chivilcoy (n=59) donde se realiza un manejo cuidado en la aplicación de agroquímicos. Previamente se encuestó a todos los individuos a fin de evaluar el tipo de exposición a los agroquímicos y se dividieron en: sujetos con exposición laboral (L), ambiental (A) y no expuestos (N). Se recolectaron muestras de sangre en dos épocas del año, según el calendario de aplicación de los plaguicidas, en una instancia previa al barbecho químico (pre-exposición, N=211) y una posterior a la aplicación de insecticidas (post-exposición, N=116). Las determinaciones de las actividades enzimáticas se realizaron mediante el método de Ellmann en la fracción plasmática y en el paquete globular. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de la actividad de Che y Ache durante el periodo de pre-exposición, entre ambas regiones ( $p=0,04$  y  $p=0,0002$ , respectivamente). Además, se registraron diferencias estadísticamente significativas en las actividades de la Ache al comparar en igual periodo las poblaciones laborales de ambas regiones ( $p=0,0084$ ) y las poblaciones no-expuestas ( $p=0,0005$ ). Estos resultados indican que un manejo y uso cuidadoso de los agroquímicos podrían estar indicando una menor exposición en la zona de Bragado-Chivilcoy. Sólo el 20 % de la población total evaluada presentaron porcentajes de inhibición de ambas colinesterasas superiores a 30% cuando

fueron comparadas las actividades enzimáticas pre y post-exposición y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones no expuestas y las expuestas ambientales y laborales.

Este estudio fue financiado con fondos provenientes del proyecto PID 0032/2011. Agradecimientos a las técnicas Mariela Eisenacht y Gisela Tacconi por su colaboración.

### **Inducción de muerte celular programada por una mezcla de formulados de glifosato y cipermetrina**

#### **Mix of glyphosate and cypermethrin formulations induce programmed cell death**

Coalova, Isis<sup>1</sup>; Ríos de Molina, María del C.<sup>1</sup>; March H.<sup>2</sup>; Chauhan, Gabriela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. IQUIBICEN-CONICET. Ciudad Universitaria, pabellón II, 4to. Piso, Lab QB 78/81, Int. Güiraldes 2160 (C1428 EHA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: 05411-4576-3301 al 09 int 239, Tel/Fax: 05411-4576-3342.

<sup>2</sup>Agrofina S.A. Solís 1884 (1638), Vicente López, Buenos Aires, Argentina. Tel: 4837-7800

[gchaufan@qb.fcen.uba.ar](mailto:gchaufan@qb.fcen.uba.ar)

Durante los últimos años, en la Argentina se ha dado un fuerte proceso de expansión del monocultivo de soja transgénica resistente al glifosato. Junto a este crecimiento exponencial, ha aumentado la utilización de agroquímicos. Sin embargo los posibles efectos nocivos y los mecanismos de acción de mezclas de agroquímicos no se conocen con profundidad. Por lo tanto, en el presente trabajo se propuso evaluar la inducción de apoptosis como posible mecanismo de toxicidad de una mezcla de formulados comerciales de glifosato (GL) y cipermetrina (CIP) sobre una línea celular (Hep-2). Para ello se estimó como indicador de apoptosis la condensación del ADN, la actividad de caspasa 3/7 y la alteración de la membrana celular por el método de Anexina V. Las células fueron crecidas en MEM suplementado con suero fetal bovino 10 % (v/v), penicilina (100 U/ml), estreptomycin (100 mg/ml), anfotericina B (2,5 mg/ml) en ambiente húmedo con CO<sub>2</sub> al 5 % (v/v), a 37 °C. Para evaluar la condensación del ADN las células fueron sembradas en placas de 6 pocillos sobre cubreobjetos y para el resto de las determinaciones en cajas de petri P100. Las concentraciones de los agroquímicos utilizadas fueron

72,9 mg/L para GL, 2,25mg/L para CIP y la mezcla de ambos, seleccionadas por el método del MTT como la concentración por debajo de la CL<sub>50</sub> en la mezcla. Se encontró un 7 % más de núcleos con morfología apoptótica en las células tratadas con la mezcla de ambos agroquímicos respecto del control. La actividad caspasa 3/7 aumentó un 70 % respecto del control (p<0,05) mientras que no se vieron diferencias significativas cuando se trató con los agroquímicos por separado. Por último los resultados del análisis por citometría de flujo de Anexina V mostraron un aumento (p < 0,05) en las células apoptóticas (tardías y tempranas) cuando fueron tratadas con la mezcla, respecto al control, no así con los agroquímicos por separado. Se concluye que el tratamiento con mezclas de agroquímicos posee un efecto conjunto en la citotoxicidad y en la inducción de la muerte celular programada.

Este trabajo fue realizado con el financiamiento de las siguientes instituciones: CONICET-Argentina (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, PIP 11220090100492) y de la Universidad de Buenos Aires -Argentina (UBACyT K140).

### **Niveles de exposición a plaguicidas en población de la Región Pampeana de Argentina**

#### **Levels of population exposure to pesticides in Pampean Region of Argentina**

Eisenacht, Mariela<sup>1</sup>; Tacconi, Gisela<sup>1</sup>; Álvarez, Gloria<sup>1</sup>; Rodríguez Girault, María E.<sup>1</sup>; Irigoyen, María H.<sup>1</sup>; Ridolfi, Adriana S.<sup>1</sup>; Pagano, Eduardo<sup>2</sup>; Villamil Lepori, Edda C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113) Buenos Aires. Argentina. Tel/Fax: ++54-1-9648283/8284. <sup>2</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.

[galvarez@ffybu.uba.ar](mailto:galvarez@ffybu.uba.ar)

En la Región Pampeana de Argentina el uso de agroquímicos se ha incrementado y diversificado en los últimos años con el objetivo de aumentar la producción de cultivos, especialmente los transgénicos. La vida de muchas familias en función de esta actividad se desarrolla en el ámbito rural, motivo por el cual se encuentran expuestas a agroquímicos tanto por causas ambientales como laborales. Existe escasa información sobre los niveles sanguíneos de estos productos en estas poblaciones. Se evaluaron como indicadores de exposición los niveles plasmáticos de plaguicidas organoclorados, clorpirifós y  $\alpha$ -cipermetrina.

Se obtuvieron muestras de sangre de 152 voluntarios de dos poblaciones agrarias: Pergamino (n=90) y Chivilcoy-Bragado (n=62) de la Provincia de Buenos Aires con edades comprendidas entre 19 y 74 años. Para la extracción de los Plaguicidas se siguió el método de Dale W. y col (1970) y la investigación se realizó por cromatografía gaseosa con captura de electrones (GC-ECD).

De los plaguicidas hallados, el grupo del DDT fue el que apareció con mayor frecuencia (83 %) conformado fundamentalmente por el pp'DDE (65 %). Le siguieron en importancia el grupo del HCH (51%), el heptacloro y su epóxido (31 %), aldrin (24 %), endosulfán (24 %), mirex (22 %), metilclorpirifós (20 %), HCB (15 %), lindano (15 %), clordano (14 %), metoxicloro (13 %), etilclorpirifós (8 %) y  $\alpha$ -cipermetrina (1 %).

Las máximas concentraciones de agroquímicos halladas correspondieron al grupo del DDT (25,9 ng/ml) siendo el componente mayoritario el pp'DDE (23,4 ng/ml), seguido por metilclorpirifós (26,3 ng/ml), metoxicloro (12,7 ng/ml), endosulfán (8,1 ng/ml) y  $\alpha$ -cipermetrina (4,9 ng/ml).

Los porcentajes y concentraciones de agroquímicos en estas poblaciones evidencian la utilización en años anteriores de DDT, del cual aún persiste en medios biológicos su metabolito activo el pp'DDE, y la presencia de otros plaguicidas ampliamente utilizados en la producción agraria de la región estudiada.

Este trabajo fue financiado con fondos del proyecto PICT N° 2011 - 0032

## **Biomarcadores de genotoxicidad en colonos expuestos a agrotóxicos. Estudio caso control**

### **Genotoxicity biomarkers of settlers exposed to pesticides. Control case study**

González, Carlos; Quiroga, Ana; Aguilera, Laura; Fernández de la Puente, Graciela; Fermoselle, Gianninna; Bravin, Carolina; Galeano, Zulema

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Av. Mariano Moreno 1375. CP 3300. Posadas. Misiones. Tel/Fax (03752) 42-7687.

[carlosgonzalez@fceqyn.unam.edu.ar](mailto:carlosgonzalez@fceqyn.unam.edu.ar)

El efecto en la salud humana por exposición a los plaguicidas, directa e indirectamente (ocupacional y ambiental), es un problema actual importante y controvertido. Estos se conside-

ran mutágenos potenciales por contener ingredientes capaces de provocar cambios en el ADN o en la regulación epigenómica.

El objetivo del proyecto fue desarrollar ensayos rápidos de evaluación de genotoxicidad, asociado al uso de agroquímicos. Esto se realizó a través del biomonitoreo de marcadores de daño temprano, los cuales detectan alteraciones genéticas permitiendo establecer el riesgo potencial a la exposición. Se trabajó con familias de productores rurales de El Soberbio- Misiones; evaluando el aumento en la frecuencia de micronúcleos (MN) en células de la mucosa oral e Índice de Daño (ID) en linfocitos de sangre periférica, mediante Ensayo del Cometa (EC). Durante las encuestas se tuvieron en cuenta las variables: edad, sexo, consumo de tabaco, entre otras. Los datos obtenidos se analizaron utilizando software *Statgraphics Centurion XV*.

La población estudiada fue de 90 personas, 39 varones y 51 mujeres, con un rango de edad de 4 a 72 años; 51 fueron expuestas y 39 no expuestas laboralmente a plaguicidas. Los expuestos mostraron un aumento en el daño al ADN, estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) respecto a los no expuestos: MN (expuestos) = 0,77 MN / 1.000 cel. MN (control) = 0,27 MN / 1.000 cel. El Índice de daño evidenciado con EC fue superior en expuestos en comparación con el grupo control, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas: ID (expuestos) = 77,3 ID (control) = 72,7.

Las variables de confusión no fueron estadísticamente significativas en el aumento de la frecuencia de MN en expuestos a plaguicidas. El análisis de micronúcleos demostró ser un biomarcador sumamente sensible, que en conjunto con el Ensayo Cometa, constituyen una gran herramienta para la realización de biomonitoreo humano, para evaluar daño genotóxico, en expuestos a plaguicidas.

## **Análisis de arsénico en aguas de bebida de una Región Pampeana de cultivos transgénicos**

### **Analysis of arsenic in drinking water of a Pampeana Region of transgenic crops**

Macías, Claudia; Piñeiro, Adriana; Ridolfi, Adriana S.; Otera, Juan M.; Villaamil Lepori, Edda C.

Cátedra de Toxicología y Química Legal-Facultad de Farmacia y Bioquímica - UBA. Junín 956 (1113) Buenos Aires-Te/Fax: 54-11-4964-8283/8284.

[apineiro@ffyub.uba.ar](mailto:apineiro@ffyub.uba.ar)

La ingesta de arsénico presente en aguas de bebida ocasiona graves problemas en la salud humana, enfermedad conocida como HACRE. En Argentina y especialmente en la Región Pampeana es sabido de la existencia de aguas subterráneas con elevado contenido de arsénico, siendo sumamente variables las concentraciones halladas en los diferentes puntos de muestreo. Dado que se estudia el impacto de diversos contaminantes en una región del norte de la Provincia de Buenos Aires, resulta de interés conocer la posible fuente de contaminación con este metaloide, por parte de la población residente ya que agregaría un nuevo factor adverso a la salud.

En este estudio preliminar se analizaron 30 muestras de aguas de bebida para consumo humano de dos zonas llamadas Pergamino y Bragado-Chivilcoy, las cuales comprendían a las mencionadas ciudades y pueblos aledaños. La cuantificación del As total fue realizada por GH-EAA con espectrómetro de absorción atómica (AA 220- Varian®) acoplado a un generador de hidruros (VGA77- Varian®).

De las muestras analizadas 20 correspondieron a la zona de Pergamino, y las restantes a Bragado-Chivilcoy. Los niveles medios fueron  $33,0 \pm 19,8 \mu\text{g/L}$  (rango ND a  $61,1 \mu\text{g/L}$ ) en Bragado-Chivilcoy y  $49,0 \pm 61,1 \mu\text{g/L}$  (rango ND a  $219,0 \mu\text{g/L}$ ) en Pergamino. Entre ambas zonas no se encontró diferencias significativas ( $p=0,2975$ ).

Comparando los resultados obtenidos con el valor máximo de  $10 \mu\text{g/L}$  recomendado por la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2010) para agua de bebida humana, el 80 % de las muestras de Pergamino y el 90 % de Bragado-Chivilcoy superaron dicho nivel. Si se considera el valor establecido por el Código Alimentario Argentino de  $50 \mu\text{g/L}$  se encontraron que superan este valor el 30 % de las aguas de Pergamino y el 20 % de Bragado-Chivilcoy.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del FON-CyT en el marco del Proyecto PID 0032/2011.

### **Factores determinantes de riesgo para la salud y su vínculo con daño oxidativo en humanos expuestos ambientalmente a agroquímicos** **Determinants of health risk and its relationship with oxidative damage in humans environmentally exposed to agrochemicals**

Odetti, Lucía M.<sup>1</sup>; Dechiara, María P.<sup>1,2</sup>; Marino, Damián<sup>2</sup>; Simoniello, María F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cát. Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, Fac. Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Ciudad Universitaria, 3000-Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, CONICET-ANPCYT, Calle 47 y 115, 1900-La Plata, Argentina

luodetti@hotmail.com

Santa Fe es una provincia líder en la producción y exportación de productos agrícolas, mostrando un incremento constante en superficie sembrada destinada principalmente a soja y en menor medida a girasol, maíz, trigo y sorgo. Previamente se ha demostrado que la exposición ocupacional a plaguicidas produce modificación en el estado oxidativo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el daño oxidativo generado por la exposición ambiental a mezclas de agroquímicos en personas que residen en dos localidades rurales santafesinas, Santo Domingo ( $n=44$ ) y Candiotti ( $n=34$ ), y contrastar dichos resultados con personas sanas de la ciudad de Santa Fe ( $n=28$ ). Para ello se analizaron catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y la peroxidación de lípidos (TBARS) junto a las variables obtenidas de las entrevistas, a fin de evaluar los factores de confusión y los eventos en salud que registran. Además se analizaron muestras de agua de lluvia y de suelos detectándose residuos de atrazina en agua de lluvia y glifosato y AMPA en suelos de la región. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para CAT, SOD y TBARS al comparar personas de ambas grupos rurales respecto el grupo control y para TBARS cuando se compararon los rurales entre sí. Del análisis de las encuestas surge que, en su mayoría, viven a menos de 500 metros de los cultivos, manifiestan poco conocimiento respecto a los plaguicidas, a las medidas de protección que deben usar los trabajadores y el tipo de enfermedades que pueden desencadenar los plaguicidas en una exposición a largo plazo. Cuando se compararon los resultados considerando el período de aplicación de plaguicidas, se hallaron diferencias estadísticamente significativas para los marcadores propuestos. Este trabajo permitió vincular desbalances en el estado oxidativo con factores que podrían incidir en la salud, considerando incorporar como perspectiva la educación ambiental que actualmente no se ha efectivizado en la población.

## Metales y metaloides en *Porphyra columbina*, *Ulva sp.* y *Mytilus edulis*, del Golfo San Jorge, Patagonia Argentina

### Metals and metalloids in *Porphyra columbina*, *Ulva sp.*, and *Mytilus edulis*, from San Jorge Gulf, Patagonia Argentina

Pérez, Adriana A.<sup>1</sup>; Fajardo, María A.<sup>1</sup>; Pérez, Laura B.<sup>1</sup>; Strobl, Analía M.<sup>1</sup>; Camarda, Silvina<sup>1</sup>; Farías, Silvia S.<sup>2</sup>; Garrido, Betiana R.<sup>1</sup>; Garrido, Claudia V.<sup>1</sup>; Cerdá, Roberto<sup>1</sup>; Alassia, Fiorela R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Ciudad Universitaria, Km4 (9000), Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina. Tel/Fax. 0297-4550536.

<sup>2</sup>Comisión Nacional de Energía Atómica, Gerencia de Tecnología y Medio Ambiente (CNEA). Av. del Libertador 8250 (1429). Buenos Aires, Argentina. 011- 47041458.

aaperez@uolsinectis.com.ar

Los mejillones y las algas son organismos bioacumuladores utilizados para monitorear los ambientes marinos. Los estudios de metales pesados en este ambiente, tienen el propósito de proteger los ecosistemas marinos costeros en general, y la salud humana en particular.

El objetivo fue determinar niveles de Al, Ag, As, B, Ba, Be, Cd, Cu, Co, Cr, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, V, Zn, en *Porphyra columbina* (Pc), *Ulva sp.* (Uv), y *Mytilus edulis* (Mj), de Bahía Solano (BS), Punta Maqueda (PM) y Km 3 (K3), durante la primavera de 2010, para comparar si existieron diferencias significativas entre las especies y los lugares de estudio.

Las muestras fueron digeridas por vía húmeda (Bombas Parr), y cuantificadas mediante un espectrómetro de plasma inductivo de argón (ICP-OES).

ANOVA ( $p < 0,05$ ) mostró las siguientes relaciones entre metal-especie: Zn más elevado en Mj; As más elevado en Pc; Pb elevado en Mj de BS y K3; Cr elevado en Mj de PM y BS; Cu elevado en Pc de BS y K3; V elevado solamente en Pc de PM.

En cuanto a la relación metal-lugar, se observaron valores altos de Al en K3 para Uv y Mj, y de Ni en PM para Pc y Uv. Para Cd, se hallaron en PM los valores más altos en las tres especies ( $p < 0,05$ ). Esto coincide con estudios anteriores de este grupo de investigación.

En Mj, no fueron superados los valores límites de contaminación establecidos por Cantilo et al. para Zn, Cu, Pb, As y Ni, a excepción del Cd en PM (valor límite 3,7  $\mu\text{g/g}$  ps).

El Análisis de Componentes Principales mos-

tró asociación entre Mj y Zn, Cr, Pb y Se; entre Pc y Cd, As, Ni y Ag y entre Uv y B, Sr, Fe y Al. El porcentaje de varianza sobre CP1 y CP2 fue de 31,6 % y 28,9 %, respectivamente.

Estos resultados proporcionan una importante contribución para el establecimiento de "niveles base" de 19 elementos en tres especies con distintas capacidades de bioacumulación, que podrían ser utilizados en estudios de evaluación de riesgo ambiental por contaminación con metales en las costas patagónicas.

## Plaguicidas en agua de bebida de dos regiones de la provincia de Buenos Aires Pesticides in drinking water of two regions of the province of Buenos Aires

Rodriguez Girault, María E.<sup>1</sup>; Álvarez, Gloria<sup>1</sup>; Osters, Juan M.<sup>1</sup>; Ridolfi, Adriana S.<sup>1</sup>; Pagano, Eduardo<sup>2</sup>; Villaamil Lepori, Edda C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113) Buenos Aires. Argentina. Tel/Fax: ++54-1-9648283/8284. <sup>2</sup>Cátedra de Bioquímica. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.

egirault@ffyba.uba.ar

La Argentina, en los últimos años, con la introducción de la siembra directa y organismos genéticamente modificados, ha experimentado un proceso de creciente agriculturización. Esto ha generado debates sobre probable alteración del ambiente y contaminación de los individuos residentes de la región, producto del uso intensivo de agroquímicos. Los plaguicidas se mueven a través del ambiente contaminando los suelos, el aire, el agua y la biota, pudiendo contaminar las aguas superficiales y subterráneas fuentes utilizadas para consumo humano.

El Código Alimentario Argentino (CAA) define como agua potable apta para la alimentación y uso doméstico a la proveniente de un suministro público, de un pozo o de otra fuente, ubicada en los reservorios o depósitos domiciliarios.

El objetivo de este trabajo fue analizar los niveles de residuos de plaguicidas en agua de bebida en dos regiones agrícolas que comprenden las ciudades de Pergamino (P) y Chivilcoy- Bragado (ChB) y poblaciones aledañas, de la provincia de Buenos Aires.

Se analizaron un total de 29 muestras de agua de consumo de red y de pozo provenientes de P (n=15) y ChB (n=14). La investigación se realizó por cromatografía gaseosa con detector

de microcaptura de electrones evaluándose la presencia de plaguicidas organoclorados, etil y metil clorpirifos y alfa cipermetrina.

En las muestras analizadas se encontró con mayor frecuencia el grupo del DDT en ambas regiones (53 % en P y 57 % en ChB). En P lo sigue el grupo del endosulfán (33 %) mientras que en ChB el clorpirifós (50 %) y las aldrinas (36 %). Los restantes plaguicidas investigados no superan en ambas regiones el 30% de frecuencia.

En P la mayor concentración media correspondió al grupo de los HCH (0,50 + 0,70 ug/l) mientras que en ChB fue el grupo del DDT (0,11 + 0,09 ug/l).

En todas las muestras estudiadas las concentraciones halladas no superaron los valores máximos establecidos por el CAA en aquellos plaguicidas para los cuales fija límites máximos.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del FON-CyT en el marco del Proyecto PID 0032/2011

## ECOTOXICOLOGÍA

### **Evaluación de estrés oxidativo en neonatos de *Caiman latirostris* expuestos a formulación de glifosato, endosulfán y cipermetrina durante el período embrionario**

#### **Evaluation of oxidative stress in neonates of *Caiman latirostris* exposed to glyphosate, endosulfan and cypermethrin formulations during the embryonic period**

Burella, Pamela M.<sup>1</sup>; Martínez, Leonardo<sup>1</sup>; Simoniello, Maria F.<sup>1</sup>; Poletta, Gisela L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL. Cdad. Universitaria Paraje el Pozo, CP 3000, Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>Proyecto Yacaré "Laboratorio de Zoología Aplicada: Anexo Vertebrados (FHUC-UNL/MASPyMA). Aristóbulo del Valle 8700, CP 3000, Santa Fe, Argentina.

pame.burella@hotmail.com

Los plaguicidas se aplican sobre los cultivos como formulaciones, mezclas complejas que pueden reaccionar con biomoléculas celulares, causando posiblemente daño oxidativo (DO) por la producción de Especies Reactivas del Oxígeno (EROs) que superan las defensas antioxidantes celulares. Una de las especies silvestres afectadas por agroquímicos es el yacaré overo (*Caiman latirostris*) que puede

estar expuesto a los mismos durante todas las etapas de su vida, siendo las primeras, las más susceptibles. El objetivo de este trabajo fue evaluar el DO a lípidos (peroxidación lipídica -POL-) mediante TBARS, y la capacidad de defensa antioxidante mediante la actividad de catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD) en neonatos expuestos durante la etapa embrionaria a formulaciones de Glifosato (GLIF), Endosulfán (END) y Cipermetrina (CIP). Se trabajó con 156 huevos de ambientes naturales y se los expuso por topicación a distintas concentraciones de GLIF (500, 1000 y 1500 µg/huevo), END (1, 10, 100 y 1000 µg/huevo) y CIP (1, 10, 100 y 1000 µg/huevo). El experimental se llevó a cabo por duplicado en dos temporadas consecutivas. Los resultados mostraron un incremento estadísticamente significativo de POL en los grupos expuestos a END 10, 100 y 1000, CIP 1, 10 y 1000 y GLIF 500 y 1000, respecto al CN ( $p < 0,05$ ). En las defensas antioxidantes se observó una actividad de SOD significativamente mayor en los tratamientos END1, CIP10 y CIP1000 respecto al CN ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de CAT ni en el tamaño de los animales al nacer ( $p < 0,05$ ). Los marcadores de POL y la actividad de SOD demostraron ser sensibles al efecto de los agroquímicos luego de exposición in ovo, pudiendo emplearse una pequeña cantidad de sangre, sin dañar a los animales. Este trabajo es el primer reporte de daño oxidativo y alteración de defensas antioxidantes producida por plaguicidas en reptiles y comprueban la propuesta de estos marcadores para biomonitoreo ambiental.

### **Biomarcadores en *Eisenia andrei* expuestas a suelos frutihortícolas tratados con clorpirifós, oxiclورو de cobre y miclobutanil**

#### **Biomarkers in *Eisenia andrei* exposed to chlorpyrifos, copper oxychloride and myclobutanil treated soils**

Di Schiena, Johanna<sup>1</sup>; Berenstein, Giselle<sup>1,4</sup>; Cáceres Wenzel, Marcela<sup>2</sup>; Oneto, María L.<sup>2</sup>; Fuchs, Julio S.<sup>2,3</sup>; Montserrat, Javier<sup>1,4</sup>; Casabé, Norma B.<sup>2,3</sup>; Basack, Silvana B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Área Química, Instituto de Ciencias, Universidad Nacional de General Sarmiento. J.M. Gutiérrez 1150- Los Polvorines (B1613GSX)- Buenos Aires- Argentina. Tel/Fax (011)4469 7500 int.7142. <sup>2</sup>Toxicología y Química Legal, Dpto. Química Biológica-FCEN-UBA. <sup>3</sup>QUIBICEN (UBA-CONICET). <sup>4</sup>CONICET. sbasack@ungs.edu.ar

En la producción frutihortícola es común usar varios plaguicidas sucesivamente o como mezcla. En este trabajo, se evaluó el efecto de plaguicidas aplicados a una plantación de durazneros, en la localidad de San Pedro, Provincia de Buenos Aires, mediante bioensayos en lombrices *Eisenia andrei* expuestas en laboratorio a muestras de los suelos tratados. El tratamiento se realizó en dos aplicaciones sucesivas, la primera con una mezcla de formulados de clorpirifós y oxiclóruo de cobre y la siguiente, a los 30 días, con miclobutanil, a las dosis recomendadas. La recolección de muestras de suelos se realizó inmediatamente luego del tratamiento con miclobutanil.

En suelos de referencia y tratado se determinaron los niveles de miclobutanil y clorpirifós por cromatografía gaseosa y de Cu por absorción atómica. Además, se caracterizaron fisicoquímicamente los suelos (pH, conductividad, humedad, cenizas, materia orgánica, relación carbono/nitrógeno, fósforo, potasio). En lombrices expuestas durante 7 días a los suelos muestreados, se midieron actividades de colinesterasas, carboxilesterasas, glutatión S-transferasas, niveles de lípidos peroxidados y la cantidad de Cu incorporado en los tejidos. Las actividades de colinesterasas y carboxilesterasas como los valores de peroxidación lipídica no se modificaron por efecto de la exposición, mientras que la actividad de la glutatión S-transferasas resultó significativamente aumentada (65 %), respecto de los organismos expuestos al suelo de referencia.

Paralelamente, se evaluaron biomarcadores de comportamiento mediante ensayos de evasión y de actividad alimentaria con lámina cebo, no encontrándose diferencias significativas entre organismos expuestos a suelos de referencia y tratados.

El presente trabajo representa una aproximación para evaluar el riesgo ecotoxicológico asociado a la aplicación de plaguicidas a campo, que involucra una integración entre biodisponibilidad y efecto de contaminantes.

Agradecimientos: UBA-CONICET

### **Emergencia y crecimiento de plantas de lechuga (*Lactuca sativa*) en suelos contaminados con 2,4,6-trinitrotolueno (TNT)**

#### **Emergence and growth of lettuce plants (*Lactuca sativa*) on TNT-contaminated soils**

Fuchs, Julio S.<sup>1,2</sup>; Oneto, María L.<sup>1</sup>; Casabé, Norma B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Toxicología y Química Legal, Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA. Ciudad Universitaria, Pabellón II- 4° piso, (1428) CABA. TE/Fax: 011-4576-3342. <sup>2</sup>IQUIBICEN UBA-CONICET.

juliof@qb.fcen.uba.ar

El ecosistema terrestre constituye un recurso esencial, siendo los suelos receptores de compuestos químicos generados por actividades antropogénicas. En suelos de fábricas de municiones suele encontrarse una mezcla de residuos de explosivos y productos de transformación, siendo el TNT uno de los más relevantes. Para evaluar los efectos asociados con suelos contaminados, los bioensayos en plantas tienen en cuenta las interacciones matriz-organismo, resultando apropiados para integrar una batería de ensayos de toxicidad. Se estudió el efecto sobre la emergencia y el crecimiento de plantas de lechuga (*L. sativa*), evaluando el n° de plántulas emergentes y el peso de biomasa húmeda, en suelo artificial (SA) adicionado con TNT (0 a 800 mg/kg) y diluciones (0,4-6 % en SA) de un suelo tomado de un área de depósito de explosivos (TNT= 26764 ppm), procediendo de acuerdo con ISO 11269-2. En la emergencia, no se observaron diferencias significativas respecto de los controles, tanto en SA como en diluciones del suelo contaminado. Teniendo en cuenta el mejor ajuste no lineal de los datos de biomasa, se obtuvo una concentración inhibitoria 50 (CI<sub>50</sub>) de 81 (51-122) mg/kg, para el caso de TNT adicionado. La IC<sub>50</sub> para las diluciones de suelo fue 746 (729-762) mg/kg. Los resultados de TNT agregado a SA mostraron un efecto fitotóxico relacionado con la concentración, mientras que en las diluciones de suelos del polvorín se pudo observar un efecto hormético a bajas diluciones y luego un efecto tóxico de reducción de biomasa. Las diferencias de las IC<sub>50</sub> entre el TNT agregado a SA y diluciones de suelo del polvorín en SA, ponen en evidencia probables diferencias en la biodisponibilidad del TNT en los suelos. El punto final de biomasa resultó más sensible que el de emergencia, recomendando su utilización en bioensayos con plantas para evaluar suelos de sitios contaminados con TNT.

Agradecimientos: UBA-CONICET

### **Alteraciones hepáticas y hematológicas en anfibios anuros adultos expuestos a contaminantes agrícolas** **Hepatic and hematologic disorders in adult amphibian frogs exposed to agricultural contaminants**

Huespe, Iván A.<sup>1</sup>; Cabagna, M.<sup>1,2</sup>; Peltzer, Paola M.<sup>2,3</sup>; Lajmanovich, Rafael C.<sup>2,3</sup>; Attademo, Andrés M.<sup>2,3</sup>; Junges Celina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional del Litoral. Facultad de Ciencias Médicas. Ruta Nacional N° 168 - Km 472,4 - Santa Fe Capital (CP: 3000). <sup>2</sup>Laboratorio de Ecotoxicología. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ruta Nacional N° 168 - Km 472,4 - Santa Fe Capital (CP: 3000). <sup>3</sup>CONICET.

iv-nh@hotmail.com; paolapeltzer@hotmail.com

Los compuestos químicos utilizados en los sistemas productivos generan impactos nocivos en la fauna y flora silvestre. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar el daño genotóxico en eritrocitos e histológico en el hígado de la rana criolla chaqueña, *Lepidodactylus chaquensis* de ambientes agrícolas. Para ello se capturaron nueve individuos de *L. chaquensis* adultos, en un sitio libre de contaminantes (Reserva natural, SR) y nueve individuos de cultivos de arroz (CA), siete días posteriores a la aplicación de clorpirifós. Luego de anestasiarlas y eutanizarlas, según protocolo aprobado por el Comité de Ética de la FBCB, se les extrajo sangre y un lóbulo hepático. Con las muestras sanguíneas se realizaron extendidos que fueron coloreados con May Grünwald-Giemsa, para el recuento de micronúcleos (MN). El lóbulo hepático fue procesado siguiendo técnicas histológicas de rutina.

Se observaron aumentos significativos (Mann-Whitney test  $p < 0,05$ ) en el recuento de MN ( $2,77 \pm 0,14/1000$  eritrocitos) de las muestras de *L. chaquensis* provenientes de CA frente a las de SR ( $1,77 \pm 0,4/1000$  eritrocitos). Por otra parte, en los hígados de individuos de CA se observó un incremento significativo (t test  $p < 0,05$ ) en la cantidad de melanomacrófagos (MM) (CA  $128 \pm 3,4$ ; SR  $92 \pm 1,62$ ) y en el área ocupada por los mismos (CA  $23.725 \pm 728.53 \mu\text{m}^2$ ; SR  $15.649 \pm 366.3 \mu\text{m}^2$ ), como así también mayor número de MM rodeados por infiltrado mononuclear en CA (Mann-Whitney test  $p < 0,05$ ).

La relación directa de estos resultados con la utilización de agroquímicos es compleja ya que en el medio en que se desarrollan los anfibios interactúan distintos factores físico-químicos. Sin embargo, alteraciones similares fueron descriptas en otras especies de anuros recolectados en agroecosistemas de Argentina, de manera que el daño celular y la genotoxicidad hepática representarían importantes líneas de evidencias para caracterizar el riesgo ecotóxico

cológico de los sistemas agro-productivos sobre las poblaciones nativas de anfibios.

## Genotoxicidad de mezcla de plaguicidas en juveniles de *Salvator merianae* expuestos en condiciones seminaturales

### Genotoxicity of pesticides mixture in *Salvator merianae* juveniles exposed under seminatural conditions

Schaumburg, Laura G.<sup>1,2</sup>; Poletta, Gisela L.<sup>1,2,3</sup>; Siroski, Pablo A.<sup>1,2,4</sup>; Mudry, Marta D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inv. en Biol. Evol. (GIBE), FCEyN, IEGEBA (UBA-CONICET). Pabellón II- 4to Piso. Labs 43-46. Cdad. Universitaria, Intendente Güiraldes 2160 (CP: 1428EGA), Bs.As, ARG. <sup>2</sup>Lab. de Zool. Aplicada: Anexo Vertebrados (FHUC-UNL/MASPyMA), Aristóbulo del Valle 8700 (CP: 3000), Santa Fe, ARG. <sup>3</sup>Cát. de Toxicol., Farm. y Bioq. Legal, Fac. Bioq. y Cs. Biol. (UNL), Ciudad Universitaria Paraje El Pozo (CP: 3000), Santa Fe, ARG. <sup>4</sup>Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-CONICET/UNL), R.P. Kreder 2805 (CP: S3080HOF), Esperanza, Santa Fe, ARG. giseschaumburg@yahoo.com.ar

La evaluación de efectos subletales a través de la simulación de una exposición ambiental puede ser una herramienta muy útil para estudiar el impacto de los plaguicidas sobre los organismos en un escenario más realista. Juveniles de *Salvator merianae* fueron evaluados en condiciones seminaturales de exposición a una mezcla de formulados de cipermetrina (CIP; Atanor<sup>®</sup>), endosulfán (END; Galgofán<sup>®</sup>) y glifosato (GLI; Roundup<sup>®</sup> Full II). Los individuos ( $n=44$ ) fueron distribuidos al azar en dos recintos, uno control (Co) y otro expuesto (Exp). El Co fue pulverizado con agua potabilizada mientras que el Exp recibió dos pulverizaciones, una al inicio del experimental con GLI y la otra al mes de la 1ra aplicación con la mezcla de GLI, CIP y END. El experimental tuvo una duración de tres meses. Al finalizar, se registró la longitud hocico-cloaca (LHC) y el peso y se tomaron muestras de sangre de cada individuo a fin de analizar el efecto de los agentes mencionados sobre el crecimiento y la genotoxicidad. Se aplicó el Ensayo Cometa, el test de Micronúcleo (MN) y otras Anormalidades Nucleares (AN: brotes nucleares, núcleos con muescas, irregulares y excéntrico) en eritrocitos de sangre periférica. Se contabilizó el n° de células con MN u otras AN sobre 1000 eritrocitos analizados por animal, expresado como las frecuencias de MN (FMN) y AN (FAN). Los cometas fueron clasificados

en 5 categorías de daño y se calculó el Índice de daño (ID). Se evidenció un incremento estadísticamente significativo en el ID y en la FMN entre los individuos Exp respecto del Co ( $p < 0,05$ ). Las FAN no mostraron incrementos estadísticamente significativos entre Exp y Co ( $p > 0,05$ ). Tampoco hubo diferencias en el crecimiento en peso y LHC entre los grupos ( $p > 0,05$ ). Este trabajo pone de manifiesto que los plaguicidas afectaron el material genético de los juveniles bajo las condiciones evaluadas, y representan un riesgo genotóxico para las poblaciones silvestres de *Salvator merianae* que viven en áreas contaminadas.

Agradecimiento: este trabajo fue posible gracias a los fondos de: PICT 2011-1349, GLP; PIP 2012-2014 CONICET, MDM y del Proyecto Iguana (Res. 031/07, Secretaria de Estado de Medio Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Provincia de Santa Fe, Argentina).

### **Efectos letales y subletales de nanocerámicos de Ni-Al sobre el desarrollo embrionario del sapo común sudamericano (*Rhinella arenarum*)** **Lethal and sublethal effects of Ni-Al nanoceramics on the embryonic development of the common South American toad (*Rhinella arenarum*)**

Svartz, Gabriela<sup>1,2</sup>; Pérez Catán, Soledad<sup>3</sup>; Pérez Coll, Cristina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental y Escuela de Ciencia y Tecnología (3iA y ECyT, UNSAM). Av. 25 de mayo y Francia (CP1650). San Martín, Buenos Aires, Argentina. Tel: 4006-1500. <sup>2</sup>CONICET. <sup>3</sup>LAAN, CAB-CNEA. Bariloche, Argentina.

svartzgabriela@hotmail.com

Las membranas cerámicas nanoporosas para ultrafiltración de base  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> son utilizadas para procesos separativos de gases, utilizando Ni metálico en procesos de catálisis por ej.: reformado seco de gas metano, gas de síntesis. El reformado seco permitiría reducir las emisiones de CO<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> (principales gases con efecto invernadero) y producir gas de síntesis con una relación H<sub>2</sub>/CO menor. Sin embargo, los potenciales efectos ambientales de los nanomateriales (NM) son bastante desconocidos aún. El objetivo del presente estudio fue evaluar comparativamente la toxicidad de NM involucrados en una cadena de síntesis: nanocerámico de base  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como soporte precursor de un catalizador (SNC), el precursor de catalizador de Ni/gamma alúmina (PNC) y el catalizador (NC), sobre el desarrollo

embrionario de *Rhinella arenarum*. Se realizaron bioensayos estandarizados exponiendo embriones a un amplio rango de concentraciones 1-100 mg/L del SNC, PNC y NC, hasta 336 h registrándose efectos letales y subletales. Durante la exposición aguda, el PNC fue aproximadamente dos veces más tóxico que el NC y a su vez éste fue más tóxico que el SNC (el cual no presentó toxicidad aún en las concentraciones más altas), obteniéndose CL<sub>50</sub>-96h de 49,56 y 109,93 mg/L para el PNC y el NC respectivamente. Durante la exposición crónica la toxicidad de los NM aumentó significativamente, los embriones presentaron una sensibilidad similar para el PNC y el NC (CL<sub>50</sub>-336h= 4,03 y 5,11 mg/L respectivamente) y muy baja sensibilidad al SNC (CL<sub>50</sub>-336h=90,83 mg/L). Los embriones expuestos al PNC y al NC presentaron disociación celular, subdesarrollo general, incurvación del eje y alteraciones en el comportamiento. Se sugiere que la mayor toxicidad del PNC frente al NC, se debe a la presencia de Ni como óxido. Este se encuentra reducido a su forma metálica en el NC, menos tóxico pero con similar estructura nanoparticulado, que podría interferir con funciones vitales como la respiración y alimentación.

### **Toxicidad aguda y crónica del fungicida clorotalonil sobre el desarrollo larval de *Rhinella arenarum*** **Acute and chronic toxicity of the fungicide chlorothalonil on the larval development of *Rhinella arenarum***

Svartz, Gabriela<sup>1,2</sup>; Gutiérrez, Brenda; Pérez Coll, Cristina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental y Escuela de Ciencia y Tecnología (3iA y ECyT, UNSAM). Av. 25 de mayo y Francia (CP1650). San Martín, Buenos Aires, Argentina. Tel: 4006-1500. <sup>2</sup>CONICET.

svartzgabriela@hotmail.com

El clorotalonil (2,4,5,6-tetracloroisoflotalonitrilo) es un fungicida organoclorado perteneciente al grupo de benzonitrilos halogenados, ampliamente usado para el control de plagas y enfermedades fúngicas en diversos cultivos de frutas y verduras, y también como preservativo en pinturas y adhesivos. El clorotalonil, como los demás plaguicidas, puede alcanzar los cuerpos de agua por aplicación directa, o debido a la la escorrentía y derrames en los sitios donde se llevan a cabo actividades de mezcla, carga y lavado de maquinaria y equi-

po de aspersión, representando un riesgo para los organismos acuáticos. Con el objetivo de conocer su toxicidad sobre especies "no blanco", se realizaron bioensayos estandarizados de un formulado comercial de clorotalonil (Daconil 72F®) sobre larvas tempranas de *Rhinella arenarum* (anfibio autóctono). Se expusieron larvas en estadio de opérculo completo a soluciones con 0,0001-0,05 mg/L clorotalonil hasta 336 h. Se registraron los efectos letales y subletales en exposiciones aguda (hasta 96h), crónico-corta (168 h) y crónica (336 h). Los resultados mostraron una alta toxicidad del fungicida ya desde las primeras horas, manteniéndose relativamente constante la toxicidad con el tiempo de exposición:  $CL_{50}$ -96h=0,018,  $CL_{50}$ -168 h=0,016 y  $CL_{50}$ -504h=0,016 mg/L. El NOEC-336 h para efectos letales fue 0,01 mg/L. Los efectos subletales se observaron desde las primeras 24 h a partir de 0,0025 mg/L, que consistieron en incurvación del eje y de la cola, subdesarrollo de la cola, y alteraciones del comportamiento expresadas en movimientos erráticos, desplazamiento reducido, y/o ausencia de movilidad. Considerando que se han encontrado niveles de clorotalonil entre 0,05 y 0,13 mg/L en aguas superficiales y subterráneas próximas a áreas agrícolas, alcanzándose niveles excepcionales de 0,5 mg/L, los resultados indican que este fungicida podría poner en riesgo la sobrevivencia de las poblaciones de nuestro sapo común americano.

## TOXICOLOGÍA CLÍNICA

### Escorpionismo: Presentación de un caso grave con isquemia miocárdica en niña de 4 años

### Scorpionism: Report of a case with severe myocardial ischemia in 4 year old girl

Alcántara, María E.; Castellano, Fabricio J.; Soto, María E.

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, CIAAT, La Plata. Calle 14 n° 1361 CP 1900. Tel. 0800-222-9911/(0221)451-5555.

[toxicolaplata@gmail.com](mailto:toxicolaplata@gmail.com)

Introducción: el emponzoñamiento provocado por la picadura de escorpiones constituye una emergencia médica y un problema en salud pública.

Son eventos potencialmente graves y su pro-

nóstico depende directamente de cuan precoces sean implementadas las medidas de sostén y el tratamiento específico.

Siendo los niños especialmente vulnerables, es necesaria la optimización del abordaje por parte del pediatra de guardia con el objeto de evitar secuelas y complicaciones.

Objetivo: difundir la importancia de identificar el cuadro clínico para proceder a la administración precoz del tratamiento específico.

Material y métodos: caso: paciente de 4 años de San Nicolás de los Arroyos asistida en el Hospital San Felipe de dicha localidad con la intervención de nuestro servicio. La niña presentó al momento del ingreso un cuadro de vómitos, taquicardia, taquipnea, sialorrea, epífora, sensación de desasosiego, 12 horas después de haber tenido la sensación de un pinchazo en el pie derecho mientras jugaba en el patio de su casa. El profesional a cargo, reconoce la signo-sintomatología como envenenamiento por *Tityus Trivittatus* y administra tratamiento con suero específico.

Resultados: la paciente presentó alteración de parámetros vitales y aumento de las enzimas cardíacas y de la amilasa pancreática, se decide su internación en UTI donde su evolución clínica es favorable, debiendo continuar en seguimiento por cardiología debido a isquemia miocárdica aguda.

Conclusión: la descarga catecolaminérgica sostenida, determina injuria miocárdica, destacando la importancia de la administración precoz del antiveneno.

### Perfil de consumo de drogas de abuso en el Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico (CENATOXA) Consumption profile of abuse drugs in the Analytical Toxicology Advice Laboratory (CENATOXA)

Alvarez, Ignacio D.; Falguera, Florencia; Quiroga, Patricia N.

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956 7° C.A Bs.As. (C1113ADD). Tel/fax: +5411-4964-8283/4

[pquiroga@ffy.uba.ar](mailto:pquiroga@ffy.uba.ar)

El consumo de drogas de abuso es un fenómeno instalado en las sociedades desde hace tiempo y ha adquirido una gran importancia a nivel mundial por sus consecuencias sociales y sanitarias. En Argentina, el SEDRONAR, a través de encuestas provee la mayoría de los datos de consumo. Con el propósito de aportar al

conocimiento existente, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el período 2009-2014, de la población que concurre al CENATOXA para la investigación de drogas de abuso. Se trabajó con las siguientes variables de la base de datos del laboratorio: sexo, edad, determinación solicitada, motivo de la solicitud y resultado obtenido. Como indicador de consumo se tomaron los resultados positivos.

De 1081 casos, el 30,1 % (n=325) fue positivo para al menos una droga, correspondiendo el 45,8 % a cannabis, 33,5 % a cocaína, 8,3 % a benzodiazepinas, 6,5 % a la combinación cannabis/cocaína y el 5,9 % restante incluye la sumatoria de otras drogas. Los casos positivos se incrementaron de 24,9 % (n=44) en 2009 a 67,4 % (n=116) en 2014, paralelamente al aumento de solicitudes de confirmación de screening positivos requeridos por otros laboratorios.

En el sexo masculino, predominó el monoconsumo de cannabis entre los 11 a 20 años y el de cocaína entre los 21 a 30 años. En el sexo femenino las benzodiazepinas fueron las más consumidas.

En la población estudiada el consumo se incrementó entre 2009 y 2014, prevaleciendo el monoconsumo. La droga más utilizada fue el cannabis seguido de cocaína y los principales usuarios fueron adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Esto pone en evidencia una problemática de género y un intervalo de edad como posible factor de riesgo de consumo, que deberían ser consideradas cuando se evalúan poblaciones vulnerables.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del CENATOXA.

## Reporte de casos: ingesta accidental de *cannabis sativa* en pediatría

### Cases report: Accidental ingestion of *cannabis sativa* in pediatrics

Arcidiácono, Gabriel; Cari, Cristina.; Valerio, Andrea; Méndez, Ana M; Nieto, María M.

Unidad de Toxicología. Hospital de Niños "Pedro de Elizalde". Montes de Oca 40. CABA (CP1270). Teléfono: 4300-2115. [elizalde\\_toxicologia@buenosaires.gob.ar](mailto:elizalde_toxicologia@buenosaires.gob.ar)

**Introducción:** *Cannabis sativa* es una de las drogas más utilizadas en la actualidad. El consumo de cannabis en el ámbito familiar facilita el acceso de los niños a esta droga, hecho que explica el creciente número de casos de intoxicación accidental por esta sustancia. El

interrogatorio minucioso y la detección de la droga en orina permiten hacer el diagnóstico de esta intoxicación, pocas veces sospechada en niños.

**Objetivo:** presentar dos casos clínicos de ingesta accidental de *Cannabis sativa* en pacientes pediátricos.

**Casos clínicos:** 1) niña de 3 años de edad, con antecedentes de malformación anorrectal, consulta por presentar ataxia intermitente de 24 horas de evolución, tendencia al sueño y aumento del apetito. Al examen clínico la niña presenta euforia, taquicardia e hipotonía. La madre refiere que su actual pareja consume marihuana. Drogas de abuso en orina: tetrahidrocannabinoides positivos.

2) Niña de 15 meses de edad, con antecedentes de convulsión febril típica, consulta por presentar irritabilidad, inestabilidad en la marcha y desviación de la mirada, de 8 horas de evolución. La madre constata registro febril de 38 grados en el hogar. Al examen clínico se encuentra afebril, con episodios recurrentes de desviación de la mirada. Los padres refieren consumo de cannabis en el hogar. Drogas de abuso en orina: tetrahidrocannabinoides positivos.

**Conclusión:** debido al incremento en el número de casos de intoxicaciones por marihuana en pediatría, es necesario sospecharla entre los diagnósticos diferenciales a realizar en niños previamente sanos con aparición de ataxia y/o depresión del sensorio en forma aguda. La sospecha clínica, anamnesis y la detección de la droga son los pilares para establecer el diagnóstico.

La intoxicación accidental por cannabis constituye, una señal de alarma sobre la actitud de los padres en el cuidado de sus hijos ya que la vigilancia de los niños por los padres es la principal forma de prevención de los accidentes infantiles.

## Encefalopatía hiperamonémica secundaria a intoxicación con ácido valproico

### Hyperammonemic encephalopathy secondary to valproic acid poisoning

Bugallo, Matias R.<sup>1</sup>; Ruiz Freyres, Griselda S.<sup>1</sup>; Morón Goñi, Fernando A.<sup>1</sup>; Mathius, Teresa H.; Vega, Alejandra I.<sup>1</sup>; Cortez, Analía E.<sup>1</sup>; Cortese, Silvia<sup>1</sup>; Damín, Carlos F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Agudos "Juan A. Fernandez", Cerviño 3356 (1425) CABA. Tel 4801-7767

[matiasbugallo@hotmail.com](mailto:matiasbugallo@hotmail.com)

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado como tratamiento de convulsiones, trastorno bipolar, trastornos esquizoafectivos, fobias sociales, dolores neuropáticos y migraña. Tiene buena eficacia y un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, se han reportado reacciones adversas en relación a su uso como la pancreatitis hemorrágica mortal, supresión de la médula ósea, la hepatotoxicidad. La encefalopatía hiperamoniémica es un efecto adverso poco frecuente pero grave del tratamiento y sobreingesta.

Se presenta un paciente masculino de 31 años de edad en tratamiento con ácido valproico, quetiapina, escitalopram y clotiapina que ingresa al servicio de emergencias por deterioro del sensorio posterior a la sobreingesta de psicofármacos con un tiempo de latencia desconocida. El paciente responde con sonidos guturales ante estímulos dolorosos, pupilas isocóricas reactivas, sin nistamus ni clonus, regular mecánica ventilatoria, regular entrada de aire bilateral y retención aguda de orina. Presentó screening de drogas positivo para antidepresivos tricíclicos y un primer dosaje de ácido valproico de 114 mg/dl (Rango terapéutico 50 – 120 mg/dl). En ese momento se decide no realizar medidas de rescate. Doce horas más tarde, al no mejorar el cuadro clínico, se repite dosaje de ácido valproico con nuevo un valor de 322,8 mg/dl y amonemia de 84 (valor normal hasta 50). Se decide iniciar tratamiento con L-Carnitina y el paciente es trasladado a otra institución por su obra social.

La hepatotoxicidad y la encefalopatía pueden ser promovidas por una deficiencia de carnitina pre-existente o por una deficiencia inducida por ácido valproico per se. Existe literatura que avala el uso de L carnitina siendo su relación costo/beneficio favorable, por lo tanto sería de importancia contar con este antídoto en el botiquín toxicológico.

### **Evolución poco frecuente de *delirium tremens*: a propósito de dos casos clínicos**

#### **Rare evolution of *delirium tremens*: report of two cases**

Bugallo, Matias R.; Ruiz Freyres, Griselda S.; Morón Goñi, Fernando A.; Mathius, Teresa H.; Vega, Alejandra I.; Cortez, Analía E.; Cortese, Silvia; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4801-7767

matiasbugallo@hotmail.com

El *delirium tremens* es una de las complicaciones de la abstinencia alcohólica. Puede presentarse de forma diversa, aunque se entiende que es un síndrome unitario con un *continuum* de gravedad y de posibles síntomas.

Caso 1: paciente masculino de 48 años de edad con antecedentes de consumo problemático de alcohol de treinta años de evolución, tabaquista e hipertenso. Ingresó al servicio de emergencias por traumatismo de cráneo en contexto de intoxicación etílica aguda evolucionando durante la internación con abstinencia alcohólica, convulsiones y posterior desarrollo de *Delirium tremens* con requerimiento de bomba de infusión de lorazepam (dosis máxima: 80 mg/día) y haloperidol endovenoso (dosis máxima 20 mg/día). Evoluciona hipertenso con escasa respuesta a enalapril y atenolol por lo que se decide iniciar tratamiento con infusión de clonidina (dosis máxima 1.5 mg) con mejoría de los parámetros hemodinámicos.

El uso de agonistas alfa 2 en el tratamiento del *delirium tremens* ha reportado beneficios en la mejoría de los síntomas por hiperactividad simpática disminuyendo la necesidad de dosis altas de benzodiazepinas

Caso 2: paciente masculino de 47 años de edad, con antecedentes de consumo problemático de alcohol de más de 10 años de evolución y diabetes tipo 2, ingresa al servicio de emergencias por convulsiones. Evoluciona con neumonía broncoaspirativa y *delirium* hipocativo requiriendo bomba de infusión de lorazepam (dosis máxima 16 mg/dl). Evoluciona con IAM anterolateral sin elevación del ST con troponina positiva. Ecocardiograma: alteraciones segmentarias de la motilidad y función sistólica global moderadamente disminuida. Se decide pase a unidad coronaria. Paciente evoluciona favorablemente.

La hiperactividad simpática, asociada al espasmo coronario y a la reactividad plaquetaria podrían ser los mecanismos asociados a complicaciones coronarias, existiendo pocos reportes de casos de IAM durante la evolución del *delirium tremens*.

### **Síndrome de inhalación de humo, a propósito de un caso**

#### **Smoke inhalation syndrome, about a case**

Cargnel, Elda G.; García Puglisi, María Sol; Cairone, Natalia A.; Irigoyen, Julián

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Gallo 1330 (1425). 4962-6666

toxiguti@yahoo.com.ar

Paciente de 3 años de edad, previamente sana, ingresó a guardia médica 20 minutos después de estar expuesta en su domicilio a humo de incendio. Al examen físico presentó sensorio alternante, hollín distribuido en cuerpo y vía aérea, con edema, por lo que se decidió colocar en ARM con FIO<sub>2</sub> al 100 %. No se observaron quemaduras externas.

Se realizó hemograma, hepatograma, función renal, CPK, CPK-MB, amilasa, glucemia, ionograma, EAB, ácido láctico, carboxihemoglobina, radiografía de tórax, ECG y TAC de cerebro, presentando acidosis metabólica (EAB= pH: 7,00; PCO<sub>2</sub>: 33 mmHg; PO<sub>2</sub>: 29 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 7,3 mg/dl), hiperglucemia (262 mg/dl), ácido láctico aumentado (164 mmol/L) y carboxihemoglobinemia de 45,3 %. Se confirmó intoxicación por monóxido de carbono.

El aumento del ácido láctico hace sospechar intoxicación por Cianuro, por lo que se realizaron EAB arterial y venoso cada 30 minutos. En los sucesivos controles se observó un aumento de la PO<sub>2</sub> venosa (29 mmHg, 59 mmHg y luego a 104 mmHg), evidenciándose la arteriolización venosa provocada por el Cianuro. Se indicó tratamiento con Tiosulfato de sodio a 20 ml/kg/ dosis. Evolucionó favorablemente luego de la primera dosis.

Tras 48 horas de permanecer en ARM se extubó y pasó a Sala de internación. La RMN de cerebro fue normal. Se otorgó el egreso hospitalario, con seguimiento por Servicios de Toxicología, Neurología, Salud Mental, Neumología y Cardiología.

## **Rabdomiólisis secundario al consumo de cocaína en adolescente**

### **Rhabdomyolysis secondary to cocaine in adolescent**

Carro, Alejandra; Martins, Laura; Méndez, Ana M.;

Nieto, María M.

Hospital de Niños "Pedro de Elizalde". Montes de Oca 40.

CABA (CP1270).Teléfono: 43002115.

elizalde\_toxicologia@buenosaires.gob.ar

Introducción: el consumo de cocaína por los adolescentes constituye un problema de salud pública, debido a las consecuencias físicas, psicológicas y sociales para la vida actual y futura de los jóvenes.

La intoxicación por cocaína se asocia a com-

plicaciones neurológicas, cardiovasculares, psiquiátricas y nefrológicas. Puede inducir rabdomiólisis por la acción simpaticomimética que provoca vasoespasmo con necrosis miocítica, por el traumatismo muscular reiterado que aparece por la agitación inducida por el consumo y por efecto tóxico directo sobre el tejido muscular.

Objetivo: destacar la importancia de conocer las diversas formas de presentación de las intoxicaciones por drogas de abuso en el paciente infantojuvenil.

Material y método: presentación de un caso clínico de intoxicación aguda por cocaína que desarrolla rabdomiólisis.

Caso clínico: paciente de 17 años, sexo femenino que ingresa en mal estado general a UTIP de nuestro Hospital, en ARM derivado de otro nosocomio luego de tener un paro respiratorio aparentemente secundario a una crisis asmática. Debido a la presentación súbita de los síntomas y a los datos obtenidos de la anamnesis, se realiza búsqueda de drogas en orina dando positivo para cocaína. En el transcurso de la internación presenta valores de CPK elevados y alteración de la función renal a pesar de la hiperhidratación y alcalinización de la orina. Además presenta paresia de MMII izquierdo que se interpreta como complicación del abuso de cocaína por vasoespasmo local y/o alteración en la microvasculatura a nivel del sistema nervioso.

Conclusiones: este caso ilustra la ocurrencia de rabdomiólisis causados por el uso de cocaína. Se debe tener en cuenta la posible ocurrencia de estas complicaciones en todo paciente para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado. Las formas clínicas de presentación de las intoxicaciones por drogas de abuso son diversas y a la hora del diagnóstico deben ser siempre tenidas en cuenta tanto en los niños como en adolescentes.

## **Restauración de la actividad de la enzima ácido aminolevulínico**

### **dehidratasa. Diagnóstico de intoxicación por plomo**

### **Restoration activity aminolevulinic acid dehydratase enzyme. Diagnosis of lead poisoning**

Cassain, Virginia<sup>2</sup>; Matamoros, Natalia<sup>1</sup>; Disalvo, Liliana<sup>1</sup>;

Gil, Patricia<sup>2</sup>; Girardelli, Ana<sup>2</sup>; Martins, Enrique<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Desarrollo e investigaciones Pediátricas Prof. Dr. F. Viteri (IDIP). Hospital Interzonal de Agudos Especializado

en Pediatría (HIAEP) "Sup. Sor María Ludovica". Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia de Bs. As. Calle 63 N° 1069 (1900). La Plata, Buenos Aires, Argentina. Teléfono 0221-4535901 (int 1409). <sup>2</sup>Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) "Sup. Sor María Ludovica". Calle 14 n°1631 (1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina. Teléfono 0221 4535901 (int 1731)

virc\_14@hotmail.com

La actividad de la enzima ácido delta aminolevulínico dehidratasa (ALA-D) se utiliza como biomarcador de efecto en la intoxicación por Plomo (Pb). Presenta amplio rango de actividad normal e inhibición por causas diferentes al Pb. La inhibición por Pb puede ser restaurada in vitro con Zn<sup>+2</sup> y calor (ALA-Dr). La relación porcentual entre ALA-D y ALA-Dr se define como Alcance de Restauración (AR) y constituye un índice del porcentaje de actividad de la enzima.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el aporte del AR al diagnóstico de laboratorio de la intoxicación por Pb.

Se evaluaron resultados de 145 pacientes del HIAEP Sor Ma. Ludovica de La Plata desde 03/2011 a 05/2014 con solicitud de perfil plúmbico (ALA-D, Plombemia (PbS)). Se calculó el AR= (ALA-D/ALA-Dr)\*100. Se consideraron como valores críticos de PbS: 5µg/dl (población pediátrica), 10 µg/dl (población adulta) y 30 µg/dl (población expuesta laboralmente). Se analizaron los datos respecto a los valores críticos de PbS en función del valor de ALA-D (normal >20 U/L) (tabla 1), encontrándose gran porcentaje de pacientes con ALA-D normal y PbS elevado.

Tabla 1:

|                      | Pb>5 µg/dl | Pb>10 µg/dl | Pb>30 µg/dl |
|----------------------|------------|-------------|-------------|
| ALA-D<20 U/L (n:33)  | 100 %      | 100 %       | 78,8 %      |
| ALA-D>20 U/L (n:112) | 58 %       | 30 %        | 5,4 %       |

Se estudió Sensibilidad y Especificidad de AR frente a PbS como marcador de exposición, mediante la metodología de curva Característica Operativa del Receptor (ROC). Se estratificó el AR en tres zonas: <45% (franca exposición); entre 45 y 67% (zona gris); y >67% (baja probabilidad de exposición).

Se realizó nuevamente el análisis de los datos respecto a los valores críticos de PbS en función de la categorización propuesta de AR para las muestras con ALA-D normal (tabla 2),

encontrándose que los puntos de corte hallados para AR logran una mejor categorización de los pacientes con ALA-D normal constituyendo así una herramienta importante al momento de abordar una intoxicación plúmbica.

Tabla 2:

|              | AR    | Pb>5 µg/dl | Pb>10 µg/dl | Pb>30 µg/dl |
|--------------|-------|------------|-------------|-------------|
| ALA-D>20 U/L | <45   | 100 %      | 100 %       | 44 %        |
|              | 45-67 | 100 %      | 73 %        | 0 %         |
|              | >67   | 47 %       | 13 %        | 0 %         |

## Estudio prospectivo observacional de prevalencia de VIH y hepatitis en pacientes adictos

### Prospective observational study of prevalence of HIV and Hepatitis in Patients Addicted

Cortese, Silvia; Vega, Alejandra I.; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600

dra.s.cortese@gmail.com

Se realizó un estudio observacional prospectivo de prevalencia de VIH, sífilis y Hepatitis A B y C entre los pacientes internados en la Sala de Desintoxicación del hospital Fernández en el período 01 junio 2014 a 30 junio 2015. Dentro de los pacientes se consideraron aquellos que ya conocían su estatus y los nuevos diagnosticados.

Se registró en forma prospectiva a todos los pacientes que ingresaron a la sala por consumo problemático de sustancias, alcohol, cocaína, MDMA, opioides, solas o en asociación. El número de internados fue 159: 50 mujeres y 109 hombres. Mediana de edad: 38 años; extremos de 14 y 80 años. Se testearon para VIH 153 pacientes: 10% positivos de los cuales 7 son mujeres. Consumían cocaína fumada o esnifada 6 pacientes, 7 consumían alcohol y 2 opiáceos por vía oral, ninguno con antecedentes de uso endovenoso. Se realizó detección nueva en una paciente. Se testeó para Sífilis: la VDRL fue negativa en todos los testeados que fueron 140. Serología para Hepatitis A: fueron positivos 65 de 133 testeados. Tuvieron Hepatitis B curada 12 usuarios. Hepatitis C: testeados 132; positivos 12: con VIH 5 y 7 consumidores de alcohol no VIH, asociación descrita en la bibliografía. En relación a la población general de usuarios de drogas, la prevalencia de VIH es del 6% y en la población general 0,4%.

## Consumo de sustancias en el personal aeronáutico

### Drug abuse in the aeronautical personal

Cortez, Analía E.<sup>1,2</sup>; Damín, Carlos F.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Primera Cátedra de Toxicología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. <sup>2</sup>Hospital Juan A. Fernández, CABA  
acortez@fmed.uba.ar

**Introducción:** en el medio aeronáutico, los aspectos relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas tienen aspectos particulares, debido a que se encuentran regulados por organismos nacionales e internacionales aeronáuticos y espaciales. Éstos tienen capacidad de regir en cada país las reglamentaciones, a fin de garantizar la seguridad aérea y espacial de pilotos, tripulantes y el resto de la población.

**Objetivo:** describir una población que consulta derivada de un organismo de control del medio aéreo por consumo de sustancias psicoactivas.

**Material y método:** se realizó una revisión del registro de historias clínicas realizadas en consultorios externos desde el mes de abril de 2013 a febrero de 2015. Descriptivo, transversal y observacional.

**Resultados:** se encontraron 237 historias clínicas, edad promedio de la muestra 30 años, con predominio del sexo masculino. En 146 casos se encuentran solteros, con estudios terciarios completos. En relación a la ocupación, 111 refirieron empleo formal, se recibieron 32 pilotos de aeronaves. Se realizó inmunoensayo en una muestra de orina en todos los casos. En relación al motivo de consulta, el más frecuente fue marihuana con predominio en los tres años (145 consultas totales), seguidas por cocaína (26 casos). Se observa un predominio del coqueo como forma de consumo en los pacientes. El resto de los casos fueron por benzodiazepinas y alcohol.

**Conclusiones:** la marihuana al igual que en otros países, es la sustancia más consumida. Se necesitan realizar controles de este tipo en la población de aeronavegantes y asegurar de esta forma la seguridad y calidad. A nivel poblacional, estrategias de prevención del consumo de sustancias son favorables para prevenir accidentes.

## Manifestaciones neurológicas prolongadas en la intoxicación severa por litio

## Neurologic manifestations longer in severe lithium intoxication

Di Nardo, Victoria<sup>1</sup>; Cortese, Silvia<sup>1</sup>; Neira, Alejandra<sup>1</sup>; Vega, Alejandra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>TOXIMED ARGENTINA. Paraguay 2342, 1° piso "A" (CP 1115). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Teléfono: (+ 54 11) 1544125202  
dra.s.cortese@gmail.com

El litio se utiliza como tratamiento del trastorno bipolar, tiene un rango terapéutico estrecho siendo este entre 0,6-1,2 meq/l. La exposición prolongada del sistema nervioso central a niveles tóxicos de litio puede causar secuelas permanentes.

Se presenta el siguiente caso: Un hombre de 53 años de edad ingresa a la sala de emergencias por estupor, temblores, fiebre y oliguria. El paciente sufría de trastorno bipolar en tratamiento con alprazolam, quetiapina y carbonato de litio 450 de liberación controlada. El paciente presentaba estupor, temblor generalizado, tono muscular aumentado, hiperreflexia, clonus.

Al examen físico: hipertermia, frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, saturación periférica oxígeno (SpO<sub>2</sub>) del 92 %, la frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, y la presión arterial de 100/60 mmHg. El electrocardiograma (ECG) mostró Bradicardia. Las pruebas de laboratorio mostraron: serie blanca 17.310 mm<sup>3</sup>, urea 110 mg / dl, creatinina 3 mg / dl, CPK 5000 U/l, litio 12 mEq / l y acidosis metabólica severa.

El paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se realizó intubación orotraqueal con conexión a ventilación mecánica, hidratación parenteral e inicio de hemodiálisis. Al realizar hemodiálisis se evidenció un descenso paulatino del nivel de litio tardando 72 hs en normalizarse. Finalmente el paciente se pudo extubar pero este continuaba con manifestaciones neurológicas como por ejemplo deterioro cognitivo, mioclonias y temblores durante toda la internación hasta que fue derivado a una clínica de rehabilitación.

En este caso tenemos un paciente que continúa con manifestaciones neurológicas luego de la intoxicación aguda (la cual fue confirmada por la familia). Debido a la falta de seguimiento del paciente a largo plazo no se puede aclarar si éstas serían reversibles o irreversibles.

## Estimación de los valores de referencia para cobre sérico (CuS) en una población pediátrica de la República Argentina

### Estimation of reference values for serum copper (CuS) in Argentinian children

González, Daniel E.; Villafañe, Silvia T.; Areny, Giselle;  
Torres, Federico J.; Martínez De Marco, Mónica B.; Vallejo,  
Mario; Brescovich, Miguel; Barreto, Juan O.; Chaler, Eduardo

Laboratorio de Toxicología y Absorción Atómica - Hospital de Pediatría S.A.M.I.C "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881. (1245).C.A.B.A - Tel. 011 4122 6000. Argentina  
[labtoxicologia@garrahan.gov.ar](mailto:labtoxicologia@garrahan.gov.ar)

El cobre es un oligoelemento esencial para el organismo. La variación de su valor en suero, ya sea por la dieta, por causas genéticas, o secundarias a otros trastornos, provoca desórdenes metabólicos y graves enfermedades. No se conoce que se hayan realizado estudios en nuestro país para determinar el intervalo de referencia, en la población infantil. Ante la dificultad de obtener muestras sanguíneas de niños sanos, nos propusimos determinar el intervalo de referencia por el método desarrollado por Hoffman. La metodología de análisis utilizada fue Espectrofotometría de Absorción Atómica-Atomización en Llama-Agilent-AA240FS. Se recolectaron los resultados de CuS de 622 niños hasta 18 años atendidos en nuestro hospital, en un período entre los años 2000 al 2014. Con esta cantidad de datos, para este método estadístico, no fue posible obtener intervalos estratificados por edad. El intervalo de referencia obtenido para CuS fue de 66 a 166 µg/dL, similares a los reportados para pediatría por centros de referencia como Mayo Medical Laboratories (CLINIC. CUS/8612: COPPER, SERUM. MayoMedicalLaboratories.com), entre otros. De esta manera resulta ser un método estadístico de gran utilidad en pediatría, para verificar intervalos de referencia, como lo solicitan las normas de acreditación de laboratorios.

## Ingesta accidental de pasta base de cocaína en niño de 2 años

### Accidental ingestion of cocaine paste in children 2 years

Lombardo, Francisco D.<sup>1,2</sup>; Martignetti, Claudio<sup>1</sup>; García, Susana<sup>1,2,3</sup>; Dal Maso, Diego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Arturo Oñativia Ramón Carrillo 1339 Rafael Calzada (C.P. 1847) Tel/Fax: (5411) 4219-5040. <sup>2</sup>Primera Cátedra de To-

xicología. Facultad de Medicina. UBA. Paraguay 2155 C.A.B.A. (C. P. 1121) Tel/Fax: (5411) 5950-9500. <sup>3</sup>PRECOTOX. Ministerio de Salud de la Nación Av. 9 de Julio 1925 Piso 12 CABA (CP 1332) Tel/Fax: (5411) 4379-9086.

[fran-fmed@hotmail.com](mailto:fran-fmed@hotmail.com)

**Introducción:** ante un paciente pediátrico que presente un cuadro simpaticomimético, la intoxicación por ingesta de pasta base de cocaína es uno de los diagnósticos diferenciales. **Descripción:** paciente de 2 años de edad, que consulta por trastorno de la marcha de aparición súbita, se constata en la evaluación inicial taquicardia, hipertensión, midriasis y excitación psicomotriz, sin fiebre. Niegan ingesta de fármacos y alcohol. Sin antecedentes patológicos relevantes. Surge posteriormente que el padre y la tía consumen drogas, sin precisar cuáles. Se solicita laboratorio toxicológico incluyendo alcohol en sangre y metabolitos en orina cuantitativos para cannabinoides, benzodiazepinas, cocaína. El resultado fue positivo para cocaína en orina. En concordancia con el centro de toxicología se decide solicitar enzimas cardíacas y electrocardiograma, los cuales fueron evaluados por el servicio de cardiología infantil, hallándose todos ellos dentro de la normalidad. El paciente evolucionó favorablemente y sin secuelas. **Resultados y conclusión:** siendo los pasos intermedios de la preparación de la cocaína la forma de consumo más prevalentes en nuestro medio, el pediatra debería tenerlo presente ante un paciente con síndrome simpaticomimético. De no hacerlo, se recurriría a procedimientos invasivos intentando arribar a un diagnóstico al que se llegaría simplemente con un kit de laboratorio en orina, ahorrándole así al paciente posibles complicaciones derivadas de dichos procedimientos como dolor, e infecciones y posibles resistencia a antibióticos derivados de los tratamientos instaurados en forma empírica. Y al sistema de salud recursos mal gastados. Es importante resaltar la necesidad de un interrogatorio continuo en estos pacientes, puesto que en nuestro caso, durante el mismo, fue posible hallar la fuente de consumo, que como en muchos pacientes de este grupo etario fue la ingesta accidental.

## Exposición a metales y metaloides: perfil de la consulta analítica en el CENATOXA (2006-2014)

### Exposure to metals and metalloids: analytical profile of the consultation on the CENATOXA (2006-2014)

Macías, Claudia A.; Cabanillas, Laura M.;  
Centre Becerra, Mayra D.; Piñeiro, Adriana E.

Cátedra de Toxicología y Química Legal-Facultad de Farmacia  
y Bioquímica – UBA. Junín 956 (1113) CABA -Argentina-Te/Fax:  
54-11-4964-8283/8284.

[apineiro@ffyb.uba.ar](mailto:apineiro@ffyb.uba.ar)

Los metales y metaloides se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente por su origen antrópico o natural; y su persistencia los convierte en contaminantes, generando un potencial riesgo tóxico en la población general, laboral y en los ecosistemas.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el perfil de las consultas recibidas en CENATOXA durante el período comprendido entre 2006-2014. El total de consultas fue de 14971. Las matrices analizadas fueron sangre, orina, uñas, pelo y agua.

La cuantificación se realizó por Absorción Atómica acoplada a generación de vapor frío, generación de Hidruros y atomización electrotérmica y en llama según los requerimientos de cada metal.

Del total de consultas, el 56 % (n= 7819) fueron por exposición ambiental. El elemento de mayor prevalencia fue el plomo con 41,6 % (n=3257) y el de menor frecuencia el talio con 0,05 % (n=4) En adultos, el 8 % (n=38) de las plomemias superó el valor de referencia (VR) de 17,6 µg/dl y en niños el 27 % (n=434) se encontró por encima del VR de 10 µg/dl.

Por exposición laboral el 40 % de las plomemias (n=1097) excedió el Índice Biológico de Exposición (BEI) de 30 µg/dl.

Para arsénico la totalidad de las solicitudes fueron por exposición ambiental (n= 2064). El 25 % de las aguas analizadas superó el nivel máximo permitido por el CAA (50 µg/l) y el 52 % de las orinas presentaron niveles mayores al VR de 44,6 µg/l o 29,6 µg/g de creatinina.

Otros metales con menor prevalencia fueron: níquel, manganeso, cromo, mercurio, cadmio, cobre, litio, calcio y zinc, incrementándose en los últimos años las solicitudes de análisis.

En el periodo analizado, el motivo de consulta de mayor incidencia fue por exposición ambiental. Los elevados porcentajes de plomo y arsénico evidencian el riesgo que representan estos elementos para la salud de la población estudiada.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del CENATOXA.

## **Intoxicación severa con mercurio (Hg) de causa ambiental en paciente pediátrico y su familia**

### **Severe poisoning with mercury (Hg) environmental causes in a pediatric patient and his family**

Martínez De Marco, Mónica B.; Areny, Giselle.;  
Villafañe, Silvia T.; Vallejo, Mario; Brescovich, Miguel;  
Barreto, Juan O.; Gaioli, Marisa; Amoedo, Diego;  
González, Daniel E.

Laboratorio de Toxicología y Absorción Atómica - Hospital de  
Pediatria S.A.M.I.C "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de  
los Pozos 1881. (1245).C.A.B.A - Tel. 011 4122 6000. Argentina  
[labtoxicologia@garrahan.gov.ar](mailto:labtoxicologia@garrahan.gov.ar)

La intoxicación con Hg es poco frecuente en nuestro medio, y menos aún en pediatría. La exposición se puede dar por un hecho accidental con algún elemento que contenga mercurio elemental, como el termómetro, o por la curiosidad que genera el mercurio líquido en los niños. Otras fuentes descriptas son los vapores de Hg en lámparas fluorescentes y Hg orgánico presente en alimentos de origen marino contaminados. El objetivo de esta comunicación es dar a conocer un caso clínico con una causa poco frecuente de intoxicación ambiental con este metal. Se describe un paciente de 15 años, derivado de la ciudad de Curuzú-Cuatí, Corrientes, por neuropatía y queratodermia palmo-plantar de causa desconocida. Al ingreso a nuestro hospital se realiza un abordaje multidisciplinario con Clínica, Neurología, Dermatología y Salud Ambiental, presentando estado nutricional y desarrollo madurativo adecuado, destacándose trastornos graves de conducta y en la marcha, de brusca aparición. Se solicita rutina de laboratorio clínico y toxicológico, encontrándose valores de Hg en orina de 24 hs de 48,4 µg/l (valor de referencia: hasta 14 µg/l), la metodología utilizada fue absorción atómica vapor-frío Agilent AA240FS. Aunque el grupo familiar no presentaba síntomas, se solicita muestra aislada de orina, encontrando valores de Hg entre 12,2 y 59,1 µg/g creatinina (valor de referencia: hasta 5 µg/g creatinina). Estos hallazgos nos llevan a pensar en una contaminación ambiental. Luego de una exhaustiva pesquisa de la fuente, con colaboración de trabajadores sociales y médicos locales, se encuentra que el origen de la exposición son tubos fluorescentes en desuso, que el niño destruía, como actividad rentada, para reducir el volumen de

residuos. El paciente recibe tratamiento quelante en su lugar de origen, monitoreándose su evolución la cual es favorable, revirtiendo totalmente los síntomas. En la actualidad se controla periódicamente en nuestro consultorio de Salud Ambiental.

## Complicaciones orgánicas del consumo de cocaína

### Organic complications of cocaine abuse

Mathius, Teresa H.; Vega, Alejandra I.; Morón Goñi, Fernando A.; Ruiz Freyres, Griselda S.; Bugallo, Matías R.; Cortese, Silvia; Garay, Julio; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600.

[helenmathius@hotmail.com](mailto:helenmathius@hotmail.com)

La cocaína es una sustancia psicoactiva potente que actúa, sin importar su forma de consumo, inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina, serotonina y dopamina, bloqueando canales de sodio y que mediante la vasoconstricción intensa, estrés oxidativo, activación plaquetaria y descenso de prostaglandinas E2 y prostaciclina conlleva a daño angiopático de forma sistémica. Además de poseer una importante capacidad adictiva, presenta una elevada toxicidad orgánica. Las complicaciones cardiovasculares, neurológicas y renales se destacan por su frecuencia y gravedad.

Se presenta paciente masculino de 28 años de edad con antecedentes de enolismo y consumo de cocaína. Ingresó por politraumatismo secundario a caída de altura en contexto de delirio paranoide secundario a consumo de cocaína con screening positivo y semicuantitativo de metabolitos de cocaína de 2000ng/ml al 4to día de internación. Evolucionó con rbdomiólisis (valor máximo de CPK 60560 U/L), insuficiencia renal aguda (Cr 1,9 mg/dl) e insuficiencia hepática (BT 6,4, BD 3,8, GOT 5368, GPT 4232, TP 12 %, KPTT 28 seg, RIN 5.25, amonio 52 µmol/L, factor V 84 %, FBN 387).

Es reconocida la multiplicidad de complicaciones orgánicas por cocaína, siendo la norcocaína y N hidroxinorcocaína junto a la formación de radicales libres la principal causa de hepatotoxicidad. La vasoconstricción, hiperactividad simpática, hipertermia e hipercalcemia intracelular por estímulo alfa adrenérgico generan daño muscular con rbdomiólisis. Se incluyen las alteraciones hemodinámicas, alteración de la síntesis de la matriz glomerular,

aterogénesis y la rbdomiólisis como causantes multifactoriales de IRA. También, es reconocida la alteración de la síntesis de alfa sinucleína y del transportador de dopamina como etiología del delirium agitado. Este caso clínico ilustra la complejidad y elevada morbimortalidad de los pacientes intoxicados con cocaína.

## Intoxicación grave por monóxido de carbono asociado a síndrome de inhalación de humo

### Severe carbon monoxide poisoning associated with smoke inhalation syndrome

Morón Goñi, Fernando A.; Ruiz Freyres, Griselda S.; Bugallo, Matías R.; Mathius, Teresa H.; Vega, Alejandra I.; Cortese, Silvia; Traverso, Constanza; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4806-2600

[mgfernando2012@gmail.com](mailto:mgfernando2012@gmail.com)

La intoxicación por monóxido de carbono (ICO) se produce por la combustión incompleta de compuestos orgánicos. Los incendios son una causa frecuente de ICO y de síndrome de inhalación de humo (SIH) que incluye diferentes mecanismos de toxicidad que llevan a la hipoxia tisular. Los productos de la combustión de diferentes materiales pueden ser asfixiantes e irritantes pulmonares. A su vez, la elevada temperatura del gas inhalado produce daño térmico en el aparato respiratorio.

Presentamos un paciente de sexo masculino de 72 años de edad, diabético, hipertenso, coronario, extabaquista, asmático, hipoacúsico, proveniente de un incendio en su domicilio. Al ingreso: Glasgow 3/15, FC: 120 lpm, FR: 21 rpm, SAT 90 % (0,21), TA 60/40 mmHg y restos de carbón en fosas nasales. Se realiza ARM y estabilización hemodinámica con cristaloides y vasoactivos. Laboratorio de ingreso: pH 7.19, HCO<sub>3</sub> 17,6 mmol/L, EB -9,6 mmol/L, lactato 6.4 mmol/L, COHb 57,7 %, y CPK 105 U/L. A las 6 horas: COHb 14 %, lactato 1,6 mmol/L, CPK 104 U/L y troponina ultrasensible positiva. RX de tórax con infiltrado en base derecha. Ingresó a UTI, se realiza fibrobroncoscopia que visualiza abundantes secreciones con restos de carbón, edema subglótico y mucosa de vía aérea inferior eritematosa. Ecocardiograma con hipocinesia generalizada, hipertrofia del ventrículo izquierdo y función sistólica del ventrículo izquierdo levemente deprimida. A los 14 días se realiza extubación, y

evoluciona favorablemente.

Los gases tóxicos, las partículas inhaladas y la alta temperatura, producen inflamación y broncoespasmo reactivo, al dañar directamente la mucosa de la vía respiratoria y desencadenar la respuesta inflamatoria. La intoxicación con monóxido de carbono produce hipoxia tisular y anémica con acidosis metabólica y compromiso del SNC y corazón, principalmente. Resaltamos la importancia de la oxigenoterapia, la reanimación con fluidos y la valoración correcta del compromiso multiorgánico del paciente ICO en el SIH a través de la realización de enzimas cardíacas y eventual ecocardiograma.

### **Intoxicación aguda por bromadiolona: a propósito de dos casos clínicos** **Acute bromadiolone intoxication: report of two cases**

Morón Goñi, Fernando A.; Bugallo, Matías R.; Vega, Alejandra I.; Ruiz Freyres, Griselda S.; Mathius, Teresa H.; Cortese, Silvia; Di Nardo, Victoria A.; Quevedo, María G.; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández".Cervieño 3356 (1425). Tel 4808-2600.

[mgfernando2012@gmail.com](mailto:mgfernando2012@gmail.com)

Los rodenticidas superwarfarínicos son pesticidas de uso doméstico de venta libre, ampliamente utilizados. Su ingestión puede ser accidental o intencional y actúan inhibiendo la enzima K1 2,3 epóxido reductasa a nivel hepático alterando la síntesis de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X). La bromadiolona es muy liposoluble y tiene vida media de 58 horas.

CASO I: mujer, de 38 años, refirió ingesta intencional de aproximadamente 300 cc. de bromadiolona líquida, 5 horas previas a la consulta. Al ingreso: hemodinámicamente estable, sin signos de sangrados, TP 63 %, KPTT 33 seg. y RIN 1,23. Evolucionó, a las 20 horas de la ingesta, con TP 15 %, KPTT 37 seg. y RIN 3,56, por lo que se inició en el servicio de Emergentología tratamiento con vitamina K 140 mg cada 8 horas endovenosa, Prothomplex ® (factores II, IIV, IX y X) 1 ampolla (600 UI) y 2 unidades de plasma fresco. CASO II: hombre, de 37 años, ingresó a guardia acompañado de su esposa (CASO I), refiriendo ingesta de bromadiolona líquida aproximadamente 300 cc. No presentó signos de sangrado, se constató TP 76 %, KPTT 34 seg y RIN 1,13. Evolucionó a las 16 horas del in-

greso con TP 24 %, KPTT 40 seg. y RIN 2,36, sin sangrados; se indicó vitamina K1 40 mg cada 8 horas endovenosa, Prothomplex ® 1 ampolla y 2 unidades de plasma fresco. Ambos pacientes fueron evaluados por el equipo de Salud Mental, normalizaron el RIN a las 72 horas de iniciado el tratamiento, el cual recibieron durante 11 días; no presentaron complicaciones hemorrágicas. Continuaron su tratamiento en forma ambulatoria con vitamina K1 20 mg cada 12 horas por vía oral.

La ingesta intencional de rodenticidas suele ser de grandes cantidades, el paciente debe ser internado no sólo por el intento de suicidio, sino también por la posibilidad de sangrados. Se deben realizar controles de RIN seriados. El tratamiento con vitamina K1 se iniciará sólo cuando se altere la coagulación. Los factores de coagulación y el plasma deben reservarse para las complicaciones hemorrágicas.

### **Metahemoglobinemia por error de medicación** **Methemoglobinemia by medication error**

Neira, Maria A.; Cortese, Silvia; Di Nardo, Victoria A.

Toximed Argentina. Paraguay 2342 1° "A". Ciudad de Buenos Aires, Argentina. CP: 1121. Teléfono: +5411 4964 0314.

[alejandraneira@hotmail.com](mailto:alejandraneira@hotmail.com)

Los fármacos no sólo son capaces de producir reacciones adversas cuando se emplean en las condiciones apropiadas, sino que también pueden producir efectos nocivos por fallos o errores que tienen lugar durante los diferentes procesos de su uso clínico.

Se presenta el caso de una paciente de 31 años con antecedentes de cirugía lumbar que ingresa a sanatorio privado para realizar tratamiento endovenoso con daptomicina 8 mg/kg (500 mg) por infección de herida quirúrgica con germen sensible. Luego de la administración de la primera dosis vía oral la paciente evoluciona con disnea y cianosis distal y peribucal. Se inicia oxigenoterapia con leve mejoría sintomática, se realiza ecodoppler de miembros inferiores que no evidencia signos de trombosis y laboratorio que presenta como hallazgo significativo metahemoglobinemia 5,8 %. Debido a la administración vía oral del fármaco se sospecha error de medicación el cual se confirma con la planilla de enfermería donde consta la administración de dapsona 500 mg VO en lugar de daptomicina 500 mg endovenoso.

Se interpreta metahemoglobinemia secundaria a dapsona por error de medicación.

Error de medicación es definido como cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.\*

Los errores de medicación representan el 8-10 de las admisiones hospitalarias, se detectan aproximadamente 4.5 errores de prescripción cada 1000 prescripciones, el 10 de los errores de medicación ocurren en hospitales y son las causa de 2 cada 1000 muertes en pacientes internados.

\*Es una definición del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP).

### **Falsos positivos en la detección de fenciclidina en orina por inmunoensayo Phencyclidine false positive in urine by immunoassay testing**

Olivera, Nancy M.; Astolfo, María A.; Fernández, Nicolás; Quiroga, Patricia N.

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956 7° C.A Bs.As. (C1113ADD). Tel/fax: +5411-4964-8283/4

[pquiroga@ffy.uba.ar](mailto:pquiroga@ffy.uba.ar)

La fenciclidina (PCP) *polvo de ángel*, es una droga psicoactiva que se introdujo en el mercado en 1950 como inductor anestésico, retirada por sus efectos secundarios, entre los que se destaca las alucinaciones.

La investigación de drogas de abuso en orina utilizando test inmunológicos, incluye frecuentemente en ese grupo al PCP, con punto de corte de 25 ng/ml. En estos test las sustancias capaces de reaccionar se ubican en dos categorías: una corresponde a la droga que se espera detectar (verdaderos positivos) y la otra a las sustancias relacionadas o no estructuralmente, que podrían ser detectadas (falsos positivos). En consecuencia, proporcionan un resultado analítico preliminar cualitativo que debería ser confirmado por cromatografía gaseosa/ espectrometría de Masas (GC/MS).

En el CENATOXA se realizan de rutina confirmaciones de drogas de abuso con resultado positivo por inmunoensayo.

Con el propósito de reportar las interferencias encontradas para PCP por GC/MS, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de 18 muestras de orina positivas por inmunoensayo. Se identificó lamotrigina en el 22 % (n=4) de las muestras y en el 6 % ibuprofeno (n=1), dipirona (n=1) y venlafaxina (n=1). En el 56 % restante no se identificó ningún interferente declarado hasta el momento por bibliografía. Del total de muestras analizadas sólo en una se confirmó PCP por GC/MS.

Las reacciones cruzadas detectadas correspondieron a fármacos que en Argentina son de uso frecuente, de los cuales ibuprofeno y dipirona se comercializan bajo la modalidad de venta libre y son a menudo utilizados en poblaciones pediátricas. Esta situación debe ser considerada al utilizar inmunoensayos, puesto que una inadecuada interpretación del resultado podría originar consecuencias tanto en el área de salud como social y legal. Sería importante a futuro establecer la concentración en orina a partir de la cual estos fármacos y/o sus metabolitos, son capaces de originar esos falsos positivos.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del CENATOXA.

### **Intoxicación grave por metformina Severe metformin intoxication**

Parot Varela, María M.; Quevedo, María G.; Vidal, Flavia

CETOX- Centro de Emergencias Toxicológicas Hospital Italiano. Gascón 450 (CP 1181). Tel/fax 4959-0200 int 9337 - 0800-444-4400

[cetox@hospitalitaliano.org.ar](mailto:cetox@hospitalitaliano.org.ar)

La metformina es una biguanida empleada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Su mayor toxicidad se relaciona con la acidosis láctica, cuadro de baja frecuencia y alta mortalidad. En ausencia de sobredosis aguda, la acidosis láctica asociada a metformina se desarrolla en pacientes con comorbilidades tales como insuficiencia renal, hepática o infecciones agudas.

Presentamos el caso de un paciente con cuadro de acidosis láctica grave por metformina en el contexto de insuficiencia renal secundaria a consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Paciente de sexo masculino, 71 años, antece-

dentes de diabetes tipo II, hipertensión arterial, enfermedad coronaria. Medicación habitual: metformina y atenolol. Traído a la guardia por deterioro del sensorio. Ingresó somnoliento, con mala mecánica ventilatoria, desaturación e inestabilidad hemodinámica. Anuria. Se realizó intubación orotraqueal, sedación y conexión a ARM (asistencia respiratoria mecánica). Laboratorio: leucocitos 16340, glucemia 187, pH 6,84/ pCO<sub>2</sub> 16,3/ eb -29,8/ bicarbonato 2,7, ionograma 136/9,4/108, urea 162, creatinina 7,18, láctico 10,95.

Los familiares refieren que el paciente vive solo, toma su medicación sin control médico y se automedica con altas dosis de antiinflamatorios. Se descartaron otras causas de acidosis láctica.

Recibió vasopresores y bicarbonato de sodio. Requiere hemodiálisis durante 4 días, ARM durante 8 días. Evolucionó favorablemente, externándose a los 22 días., con buen ritmo diurético, urea 140, creatinina 2,75, pH 7,41/ pCO<sub>2</sub> 38/ eb -5/ bicarbonato 23,9, ionograma 138/4,3/103, láctico 1,8.

Debe considerarse la alteración de la función renal como una comorbilidad capaz de poner en riesgo la vida de pacientes que reciben metformina. Destacamos la importancia de evaluar el riesgo/beneficio de su uso de acuerdo a las características del paciente, así como la educación del mismo para prevenir complicaciones.

### Accidente por bagre Catfish accident

Pauca, Amelia; Arcidiácono, Gabriel; Keller, María C.; Martins, Laura; Nieto, María M.

Hospital de Niños "Pedro de Elizalde". Montes de Oca 40. CABA (CP1270)

Teléfono: 4300-2115.

[elizalde\\_toxicologia@buenosaires.gob.ar](mailto:elizalde_toxicologia@buenosaires.gob.ar)

**Introducción:** la epidemiología de los accidentes por animales venenosos acuáticos es uno de los eventos en salud pública menos estudiados en todo el mundo. Los bagres de agua dulce representan uno de los grupos más importantes y son causantes de gran número de éstos, que no siempre son diagnosticados. La mayoría de las lesiones afectan a personas jóvenes (pescadores), se presentan principalmente en las manos pero pueden afectar también otras partes del cuerpo y causar graves laceraciones.

**Objetivos:** informar a la comunidad médica la importancia de la valoración de este tipo de accidentes, a fin de efectuar un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, e implementar acciones de prevención destinadas a la disminución de los accidentes y enfermedades causadas por estos eventos.

**Material y métodos:** presentación de dos casos clínicos y búsqueda bibliográfica.

**Casos clínicos:** caso 1: paciente de 11 años de edad, sexo masculino, que consulta por lesión en mejilla izquierda provocada por aleta de bagre que evoluciona de manera tórpida con celulitis, de manejo ambulatorio.

Caso 2: paciente de 14 años de edad, sexo masculino, que consulta por importante celulitis de mano derecha de varios días de evolución, secundaria a accidente por aleta de bagre, que requiere internación y medicación EV.

**Resultados:** ambos pacientes recibieron medicación antibiótica con evolución favorable.

**Conclusión:** los accidentes causados por animales venenosos acuáticos son eventos en muchos casos desconocidos o subestimados por aquellos profesionales que no consideran a éstos como peligrosos para el ser humano. La naturaleza de las toxinas implicadas, su mecanismo fisiopatológico, manifestaciones clínicas y tratamiento son en gran parte desconocidos. Consideramos importante dar a conocer estos eventos toxicológicos por el potencial riesgo que ellos representan para la salud.

### Intoxicación fatal infrecuente: Presentación de un caso

#### An unusual fatal poisoning: report of a case

Quevedo, María G.<sup>1</sup>; Crapanzano, Gabriel<sup>2</sup>; Parot Varela, María M.<sup>1</sup>; Vidal, Flavia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CETOX Hospital Italiano-Perón 4190-Tel: 0800-444-4400-[ce-tox@hospitalitaliano.org.ar](mailto:ce-tox@hospitalitaliano.org.ar); <sup>2</sup>CNI Hospital Posadas - Tel: 0800-333-0160.

[cniposadas@intramed.net](mailto:cniposadas@intramed.net)

La colchicina es un alcaloide extraíble de la planta *Colchicum autumnale*. Es un fármaco con amplia utilidad en la práctica clínica cuya indicación fundamental es el tratamiento de las artritis gotosas. Actúa como inhibidor de la mitosis celular, y su acción se manifiesta predominantemente en tejidos con elevado recambio celular (médula ósea, riñón, tracto digestivo, hígado y bazo). Sus efectos tóxicos se manifiestan en tres estadios, pudiendo ser fatal en el segundo con fallo multiorgánico.

Se presenta un caso intencional de intoxicación por colchicina, que, a pesar de la rápida atención y el completo tratamiento de soporte instituido, tuvo un desenlace fatal.

Paciente varón de 66 años con antecedentes de depresión, gota, hipertensión arterial y policitemia vera. Medicado habitualmente con colchicina e hidroxiurea. Ingresa al HIBA (Hospital Italiano de Buenos Aires) derivado desde el Hospital Posadas por ingesta intencional de 44 mg de colchicina con una latencia postingesta de aproximadamente 9 horas y un recuento de 2100 leucocitos. Se realizó lavado gástrico y se administró carbón activado previo ingreso al HIBA, continuando luego con carbón activado seriado. Presentó diarrea, dolor abdominal permaneciendo lúcido hasta 36hs postingesta. Evolucionó con progresivo y rápido deterioro de la función hepática y renal, coagulopatía, acidosis metabólica, hipotensión arterial refractaria a inotrópicos, requerimiento de asistencia respiratoria y hemodiálisis. A pesar del tratamiento instituido, falleció a las 72 horas postingesta.

A través de ésta presentación, queremos destacar la necesidad de implementar tratamiento de soporte lo antes posible en casos de sobredosis ya sean intencionales o accidentales, teniendo en cuenta que la dosis tóxica es variable y el estrecho margen terapéutico de la droga. Asimismo, deberían considerarse opciones terapéuticas adicionales, no disponibles por el momento en nuestro país (Fragmentos Fab), cuya utilización permite evitar fatalidades.

**Programa “Salud sin Humo”.**  
**Experiencia del Servicio de Toxicología de La Plata**  
**Programme “Health without smoke”.**  
**Experience from Toxicology Service La Plata**

Remes Lenicov, Mariana; Schiaffino, Mariela

Servicio de Toxicología del Hospital “Sor María Ludovica” .Calle 14 N° 1631-La Plata-Pcia de Bs As-(CP 1900) TE: 0800 222 9911 – (221)4515555.  
[toxicolaplata@gmail.com](mailto:toxicolaplata@gmail.com)

Entendemos al tabaquismo como una enfermedad crónica, recurrente caracterizada por la búsqueda y consumo persistente de una droga, definiendo “droga” como toda sustancia natural o sintética, que introducida al organismo voluntariamente actúa en el SNC,

produciendo sensaciones que resultan placenteras al consumidor, induciendo a repetir la experiencia.

Presentamos la experiencia de nuestro Servicio en un estudio retrospectivo de los últimos 3 años a fin de convalidar un trabajo realizado con compromiso, mediante una intervención intensiva utilizando como herramienta la entrevista motivacional en cada paciente en particular según su grado de dependencia, evaluando cuidadosamente la existencia de patologías propias o asociadas al tabaquismo que puedan interferir en el tratamiento y sobre todo reduciendo el impacto del consumo en el caso que la abstinencia no sea posible.

Las bases de la adicción a la nicotina son la dependencia psíquica, física y social por tanto la intervención debe abarcar dichas áreas tratando al paciente como un todo, ayudándolo a explorar y resolver sus incertidumbres acerca de su adicción para lograr cambios en su conducta que ayuden a mantenerse alejado del consumo.

**Comparación de la sensibilidad y especificidad de los métodos de screening para la determinación de psicofármacos en orina de pacientes psiquiátricos**

**Comparison of the sensitivity and specificity of screening methods for the determination of psychotropic drugs in psychiatric patient's urine**

Rinaldi, Diego S.<sup>1</sup>; Bogado, Maria L.<sup>2</sup>; Maluf, Yamila N.<sup>2</sup>; Chiacchio, Ricardo J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Químico del Instituto Médico Forense del Poder Judicial de Corrientes. Esparta 3299 (CP W3400BAO) Tel /Fax: 0379 4475550. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura de la UNNE. Avenida Libertad 5470 (CP 3400) Tel/Fax: 0379 4473931.

[dsrinaldi@hotmail.com](mailto:dsrinaldi@hotmail.com)

En los últimos años, ha aumentado la preocupación sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con comorbilidad psiquiátrica y trastornos por abuso de drogas, con frecuencia los síntomas y trastornos psicológicos se encuentran enmascarados por el abuso de drogas. Los pacientes pueden presentarse en estado de intoxicación o de abstinencia aguda, asociada a síntomas de depresión, ansiedad, psicosis y disfunción. El control de las adicciones es realizado frecuentemente en exámenes preocupacionales o en

Salud Pública como parte del seguimiento a individuos con afección por el uso de drogas, por lo que los centros de tratamiento de adicciones deben contar con Laboratorios aptos para el testeo de consumo de drogas, de modo tal de tener un control fehaciente sobre los pacientes.

En este contexto, se plantean los objetivos: comparar los métodos de Cromatografía en capa delgada e Inmunológicos para la detección de drogas en orina, corroborar la sensibilidad y especificidad de cada método, apreciar el porcentaje de posibles falsos positivos y falsos negativos, observar las ventajas y desventajas respectivas.

Para el desarrollo del trabajo, se trabajó con Urine Cassettes, columnas Extrelut, placas cromatográficas. Se utilizó cloroformo, éter, amoniaco de grado analítico y soluciones testigos y reveladores.

A partir de los resultados obtenidos se pudo concluir que comparando ambos métodos la CCD si bien no es una técnica confirmatoria es más específica que los Inmunoensayos siendo también de mayor sensibilidad. Los inmunoensayos combinados y los cassettes unitarios muestran una concordancia en el 100 % de sus resultados, y de acuerdo a las muestras analizadas no presenta Falsos Negativos, si Falsos Positivos en un 43,3 % de los casos, pudiendo deberse a reacciones cruzadas. Ambas técnicas son útiles para screening, teniendo más especificidad la CCD, pero se recomendaría aplicar un método confirmatorio como Cromatografía gaseosa Acoplada a espectro de Masas.

### **Diagnóstico diferencial en intoxicaciones por hongos: a propósito de un caso**

#### **Differential diagnosis in mushrooms poisoning: report of a case**

Ruiz Freyres, Griselda S.<sup>1</sup>; Vega, Alejandra I.<sup>1</sup>; Bugallo, Matías R.<sup>1</sup>; Morón Goñi, Fernando A.<sup>1</sup>; Mathius, Teresa H.<sup>1</sup>; Lechner, Bernardo E.<sup>2</sup>; Cortez, Analia E.<sup>1</sup>; Garay, A. Elena<sup>1</sup>; Orellana, Favio A.<sup>1</sup>; Serra, Alejandro H.<sup>1</sup>; Cortese, Silvia<sup>1</sup>; Damín, Carlos F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Agudos "Juan A. Fernandez". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600. <sup>2</sup>PROPLAME-PRHIDEB (CONICET) Laboratorio 7, piso 4, Pab. II, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA

[griselda.ruiz.freyres@gmail.com](mailto:griselda.ruiz.freyres@gmail.com)

La "micofagia" genera numerosos casos de intoxicaciones accidentales, debido a la con-

fusión de hongos comestibles con tóxicos. Las intoxicaciones por setas muestran un abanico de síntomas que pueden variar desde trastornos gastrointestinales, pasando por alucinaciones, hasta intoxicaciones graves por amatoxinas.

Presentamos el caso de una mujer de 59 años, que presentó alucinaciones visuales y senso-perceptivas, asociado a excitación psicomotriz de 2 horas de duración, luego de haber ingerido con fines alimentarios hongos que ella misma había recolectado en un campo cercano a la ciudad de Bellavista, Provincia de Corrientes. Consultó a un centro de salud donde se administraron benzodiazepinas y el cuadro cedió, siendo dada de alta al día siguiente. Los episodios se repitieron en dos oportunidades, con menos tiempo de duración, motivo por el cual viaja a CABA y consulta la guardia del Servicio de Toxicología del Hospital Juan A. Fernández. Del examen físico, el laboratorio y los estudios complementarios no se evidenciaron alteraciones agudas. De la identificación de una muestra surge la especie *Macrolepiota*, especie sin volva y comestible. La paciente continuó con episodios de alucinaciones y excitación psicomotriz, que cedían con benzodiazepinas y se extendieron durante una semana post ingesta.

El objetivo de la presentación es poner de manifiesto: la importancia del reporte de casos de esta índole y la diversidad en la forma de presentación, realizar un diagnóstico diferencial entre los posibles síndromes por hongos y definir si el paciente puede tener un cuadro grave por anatoxinas.

Concluimos que se debe hacer diagnóstico sindromático para poder determinar el posible hongo causante, en este caso probablemente se trató de *Amanita Muscaria* por su similitud morfológica con *Macrolepiota*. Es importante identificar el hongo cuando se cuenta con una muestra, si bien muchas veces el diagnóstico taxonómico no coincide con el clínico por la ingesta de varias especies.

### **Rabdomiólisis y alcalinización de orina en paciente con consumo de MDMA** **Rabdomiolisis and urine alcalinization in a patients with MDMA ingestion**

Ruiz Freyres, Griselda S.; Vega, Alejandra I.; Bugallo, Matías R.; Morón Goñi, Fernando A.; Mathius, Teresa H.; Giorgi, Juan; Serra, Alejandro H.; Gómez, María E.; Cortese, Silvia; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4806-2600

griselda.ruiz.freyres@gmail.com

El MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina), mejor conocido como "éxtasis", es una droga ilegal de diseño derivada de las anfetaminas. Actúa como estimulante y psicodélico motivo por el cual su uso tiene fines recreacionales. Puede presentar varios efectos tóxicos: rabdomiólisis, hipokalemia, hiponatremia, convulsiones, coma y síndrome serotoninérgico. La rabdomiólisis con o sin síndrome serotoninérgico puede llevar a fallo renal agudo. El tratamiento de esta condición consiste en la hidratación parenteral y, siendo muy discutida, la alcalinización de la orina.

Se presenta una paciente femenina de 17 años de edad, que ingresó a la guardia del Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández" traída por ambulancia por convulsiones. Al examen físico presentaba midriasis y ROT vivos y sin clonus, luego de la ingesta de éxtasis en fiesta electrónica. Laboratorio: CPK 536 U/l, sodio 126mmol/l, Creatinina 0,5 mg%. Evolucionó con aumento progresivo de CPK, llegando al día 3 de internación con un valor mayor a 49000 U/l e hipokalemia, sin deterioro de la función renal, motivo por el cual se decide alcalinización de la orina. Se evidencia un descenso de CPK hasta un valor de 511 U/l. La paciente evolucionó favorablemente, siendo dada de alta al día 8 de internación.

Proponemos como objetivo de este trabajo, realizar una revisión sobre hiponatremia y rabdomiólisis asociado al consumo de MDMA, y jerarquizar la importancia de un tratamiento adecuado. Como en el caso de esta paciente, ante la asociación de ambas condiciones, la conducta a seguir debe ser evaluada individualmente (restricción salina o aporte de ClNa en diferentes concentraciones). En la literatura se encuentra ampliamente discutido el empleo de la alcalinización de la orina por sus efectos adversos, siendo su indicación una recomendación en la cual se debe evaluar riesgo beneficio.

### **Primeros pasos del Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica (CIAAT) Neuquén**

**First steps of the Information, Counselling and Toxicological Assistance Center (ICTAC) Neuquén**

Trapassi, Horacio<sup>1</sup>; Rocca, Irene<sup>1</sup>; Mastrángelo, Silvina<sup>2</sup>; Feltri, Adriana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica (CIAAT) Neuquén. Departamento de Salud Ambiental. Ministerio de Salud Neuquén. Gregorio Martínez 65 (8300). Neuquén Capital. Tel: (0299)4436899. <sup>2</sup>Dirección Provincial de Salud. Subsecretaría de Salud. Ministerio de Salud Neuquén. Antártida Argentina 1245. Ed. 3. (8300). Neuquén Capital. Tel: (0299) 4495590. <sup>3</sup>Dirección Provincial de Epidemiología. Subsecretaría de Salud. Ministerio de Salud Neuquén. Antártida Argentina 1245. Ed. 3. (8300). Neuquén Capital. Tel: (0299) 4495590

htrapassi@gmail.com

Desde la creación del primer CIAAT de Argentina y Latinoamérica en 1962 - Hospital de Niños "R. Gutiérrez -, los CIAAT de Argentina han nacido por necesidades muy diversas insertos en distintas Instituciones. El objetivo es presentar la incipiente experiencia del CIAAT de la provincia de Neuquén, que nació hace 18 meses y se asienta dentro del Departamento de Salud Ambiental, previendo la necesidad de dar respuesta a temas sanitarios ambientales y de desarrollar paulatinamente las demás áreas de la Especialidad. Se planteó la tarea del CIAAT en áreas. Área ambiental: se asesoró sobre diversas problemáticas de varios puntos de la provincia (efectos en la salud por ceniza volcánica, cianobacterias en agua, entre otros) y en trabajo intersectorial con Entidades de Medio Ambiente. Área analítica: comenzó a formarse la red de laboratorio toxicológico, con asiento en el Hospital Provincial Neuquén (HPN); se adquirió equipamiento y reactivos ausentes hasta ahora y con perspectiva de su disponibilidad permanente. En el área clínica, con el fin de distribuir antivenenos eficientemente, se analizaron notificaciones de emponzoñamientos de los últimos 10 años y se modificó la ficha de notificación para reducir la sobremedicación. Se equipó el botiquín con antidotos que no había - en 6 casos ya se utilizaron - y se distribuyó según complejidad, distancias y clima; junto a esto, se reelaboró el capítulo de Toxicología del vademécum provincial. Se instauró hace 6 meses una guardia pasiva telefónica permanente para toda la provincia, la cual hasta el momento dio asistencia a 140 pacientes - insumiendo 300 consultas - y generando los primeros datos estadísticos de las intoxicaciones (de notificación no obligatoria) en la provincia. Conclusión: como sucede en Neuquén, es fundamental que Autoridades Provinciales

organicen su CIAAT como parte de la calidad de atención médica, contando con referentes y recursos locales en respuesta a tan diversas realidades y patologías tóxicas.

Agradecimientos: Méd. M<sup>a</sup> Soledad Rey, Bioq. Beatriz Martel, Farm. Daniela Villafañe, Téc. Sofía Rodríguez.

## **Bloqueo AV completo en un paciente con intoxicación por monóxido de carbono**

### **Complete AV block in a patient with carbon monoxide poisoning**

Vega, Alejandra I.; Di Nardo, Victoria A.; Neira, María A.; Cortese, Silvia

TOXIMED. Paraguay 2342 1A (1040). Tel 4964-0314  
[alejandrainesvega@gmail.com](mailto:alejandrainesvega@gmail.com)

La intoxicación por monóxido de carbono (ICO) es una causa frecuente de ingreso a centros de emergencia, siendo las manifestaciones clínicas: cefalea, mareos, náuseas y debilidad hasta síncope, convulsiones, coma y muerte. La valoración del compromiso miocárdico a través de ECG, CPK-MB, troponina y ecocardiograma es fundamental para realizar una correcta estratificación de gravedad de los pacientes.

Presentamos un paciente de sexo masculino de 26 años de edad que ingresó a guardia por ser encontrado en coma por su padre luego de ausentarse de su jornada laboral y presentar último contacto con familiar hace 12hs. Presentó mejoría del sensorio con oxigenoterapia. Laboratorio: COHb 27,8 %, troponina ultrasensible 230,8 UI, resto sin alteraciones. ECG: taquicardia sinusal. Se realizó internación en UTI donde presentó bloqueo AV completo sintomático que resolvió espontáneamente. Se contraindica oxígeno hiperbárico por riesgo de complicaciones hemodinámicas. Evolucionó con descenso de troponina y ecocardiograma a las 24 hs sin alteraciones de la motilidad. Al interrogatorio dirigido refirió haberse mudado hace 1 mes y desde entonces presenta alteraciones de la atención y planificación, según referencia de compañeros de trabajo. Al tercer día del evento bomberos realizaron detección de monóxido en domicilio de 700 ppm constatándose como fuente el calefón.

Existe limitada evidencia y escasos estudios respecto al impacto cardiovascular de la intoxicación por monóxido de carbono. No se encontró en la literatura reporte de caso de

bloqueo AV completo en intoxicación grave por monóxido de carbono.

## **Perfil neurocognitivo de pacientes adictos en una sala de Toxicología**

### **Neurocognitive profile addicted patients in a room of Toxicology**

Vega, Alejandra I.; Morón Goñi, Fernando A.; Ruiz Freyres, Griselda S.; Bugallo, Matías R.; Mathius, Teresa H.; Cortese, Silvia; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600.

[alejandrainesvega@gmail.com](mailto:alejandrainesvega@gmail.com)

El consumo problemático de sustancias (CPS) causa un daño considerable en la población, reflejado en la pérdida de años productivos, deterioro en la calidad de vida, pérdida de lazos familiares y sociales entre otros. En la División de Toxicología del Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández" se registraron durante el año 2014 un total de 1669 (66,25 %) consultas en guardia por CPS (alcohol y drogas ilícitas). En los consultorios se registraron 678 (59 %) consultas de primera vez por CPS durante el año 2012. La detección del deterioro neuropsicológico resulta fundamental debido a su influencia en el pronóstico y abordaje del paciente adicto tanto en el tratamiento ambulatorio como durante la internación.

Durante la internación de pacientes con CPS para su deshabitación se realizaron estudios cognitivos de screening (Mini Mental State Examination test (MMSE) y el Addenbrooke's Cognitive Examination Review (ACER) para valorar el compromiso neuropsicológico. El MMSE es una herramienta que permite sospechar déficit cognitivo y el ACER es una batería breve para detección temprana de demencias. Desde noviembre 2012 a noviembre 2014 se realizaron 134 estudios cognitivos a pacientes internados en la sala de toxicología. Resultados: 76,9 % eran varones; edad media fue 43 años; 47,7 % tenía primario realizado; 67 % (n=90) presentaba dependencia alcohólica; 38 % (n=51) presentaba dependencia alcohólica y a cocaína; 30 % (n=40) dependencia a cocaína; 3 % (n=4) dependencia a opiáceos; 21 % tenía patología dual; 10 % tenía HVC+ y el 7 % HIV+; el MMSE muestra la existencia de deterioro posible en este grupo de pacientes; no hay diferencias significativas en las distintas áreas cognitivas evaluadas en los distintos

grupos de pacientes; las áreas de mayor deterioro son la memoria y la fluencia verbal. La memoria es clave a la hora de realizar nuevos aprendizajes y la evaluación cognitiva debería integrar un rol fundamental en la evaluación de pacientes adictos.

### **Correlación entre ecografía abdominal y VEDA en pacientes alcohólicos** **Correlation between abdominal ultrasound and VEDA in alcoholic patients**

Vega, Alejandra I.<sup>1</sup>; Morón Goñi, Fernando A.<sup>1</sup>; Ruiz Freyres, Griselda S.<sup>1</sup>; Bugallo, Matías R.; Mathius, Teresa H.; Cortese, Silvia; Damín, Carlos F.

Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández". Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600.

[alejandrainesvega@gmail.com](mailto:alejandrainesvega@gmail.com)

Las várices esofágicas o gástricas, esofagitis, gastroduodenitis y neoplasias son factores gastrointestinales de morbimortalidad en pacientes con trastorno por dependencia alcohólica. La ecografía abdominal es un estudio complementario no invasivo frecuentemente utilizado para evaluar indirectamente la presencia de várices y directamente hipertensión portal. El predictor más utilizado es la medición de la vena porta.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un análisis comparativo retrospectivo de la ecografía abdominal y su medición de vena porta (VP) con los hallazgos de hipertensión portal encontrados en la VEDA en pacientes internados con trastorno por dependencia alcohólica. El período evaluado fue de marzo 2013 a marzo 2015.

Se analizó la ecografía abdominal de todos los pacientes internados por dependencia alcohólica y se realizó VEDA independientemente del valor de VP.

Resultados: se incluyeron 45 pacientes, 76 % eran masculinos, el 80 % presentaba más de 20 años de consumo, el 20 % presentaba HVC y el 9 % HIV, el 56 % presentaba VP mayor o igual a 12 mm. De los pacientes con VP mayor o igual a 12 mm, el 64 % presentaba VEDA anormal, el 24 % várices esofágicas y el 72 % ecografía abdominal con alteraciones hepáticas (aumento de tamaño y/o ecogenicidad). Aquellos pacientes con VP menor a 12 mm no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a presencia de várices, alteración en la VEDA o alteración ecográfica abdominal.

Podemos concluir que la medición portal no

es un buen predictor indirecto de alteraciones gastrointestinales por hipertensión portal en pacientes con trastorno por dependencia alcohólica. Siendo necesario realizar VEDA a todos los pacientes con trastorno por dependencia alcohólica con historia de consumo de más de 20 años. Es necesario realizar estudios bien diseñados que complementen esta observación.

### **Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico: grupo familiar de la provincia de Tucumán**

### **Regional Chronic Endemic Hydroarsenicism: family group in the province of Tucumán**

Yohena, Isabel; Di Nardo, Victoria A.; Zanardi, Jorge R.; Scarlato, Eduardo A.; Cari, Cristina I.

Servicio de Toxicología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Av. Córdoba 2351 4° piso. (CP1120).

Tel: (011)-5950-8804/06.

[iyohena@hospitaldeclinicas.uba.ar](mailto:iyohena@hospitaldeclinicas.uba.ar)

En el mundo 160 millones de personas ingieren aguas con alto contenido de arsénico (As). Los efectos más frecuentes son: lesiones en piel, hipertensión arterial, trastornos vasculares periféricos, diabetes y lesiones cancerígenas cutáneas, de pulmón, vejiga, próstata e hígado. El mecanismo de carcinogénesis relacionada al As no está aún establecido. Se ha propuesto que en la metabolización del As los compuestos arsenicales mono o dimetilados pueden afectar la transcripción de genes.

Caso clínico: presentamos un grupo familiar de 6 hermanos procedentes de Graneros provincia de Tucumán, que ingirieron agua de pozos con As (pozo anterior: 32,4 µg/l y actual: 17,8 µg/l) por un período variable de 14-50 años, constituido por cinco varones y una mujer, de edades comprendidas entre 42 y 54 años. Los dos menores se mudaron a Buenos Aires hace 30 años y consumen agua de red. Todos (100 %) presentaron lesiones características de HACRE con hiperqueratosis palmo plantar. Cuatro de ellos (67 %), con lesiones malignas en piel y pulmón, además de lesiones extracutáneas, y de éstos, dos evolucionaron al óbito: con cáncer de pulmón y carcinoma basocelular en cuero cabelludo extenso (33 %). En otros dos se constataron carcinomas baso y espino celular múltiples en zonas no fotoexpuestas y enfermedad de Bowen (33 %). Las determinaciones de As en agua se realizaron con un Espectrofotómetro de Absorción Atómica, Varian Espec-

tra 220, VGA 77, en la Cátedra de Toxicología y Química Legal de la FFyB, UBA.

**Conclusión:** la aparición de las manifestaciones clínicas del HACRE depende del tiempo de exposición, factores genéticos y dietarios por lo que no todos los individuos expuestos desarrollan síntomas. En esta familia donde el 67 % desarrolló complicaciones malignas se proponen susceptibilidades genéticas. Se recomienda en estos pacientes el consumo de agua potable, y el seguimiento dermatológico y clínico.

## TOXICOLOGÍA ANALÍTICA

**El empleo de LCMSMS aumenta la potencialidad de la muestra de humor vítreo (HV) para la búsqueda de drogas en toxicología forense postmortem-Reporte de casos**  
**The use of LCMSMS increases the potential of vitreous humor sample for screening of drug in postmortem forensic toxicology. Cases report.**

Confalonieri, Adriana<sup>1</sup>; Márquez, Cecilia<sup>1</sup>; Rubio, Nélida C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Alta Tecnología Analítica (CATA)-3690-B.Mitre-Munro. TE: 11-4509-9000. <sup>2</sup>LATOQUIL -Cipolletti-RN-Patagonia.  
 aconfalonieri@analytical-tech.com  
 cristinarubio2@gmail.com

**Introducción:** el HV presenta ventajas con respecto a la sangre en muestras postmortem por ser una matriz menos compleja, está protegida por más tiempo de la contaminación bacteriana, mayor estabilidad de algunas drogas por la falta de esterases. Esto hace al HV una muestra interesante en cadáveres incluso en estado de putrefacción. Desventajas: poco volumen, no todas las drogas tienen una relación 1:1 con la sangre, las benzodiazepinas están en bajas concentraciones y hay escasa bibliografía.

**Objetivo:** analizar la posibilidad de detectar benzodiazepinas, cocaína y metabolitos en muestras de humor vítreo con el empleo LCMSMS.

**Materiales y métodos:** se analizan cuatro (4) muestras de HV provenientes de causas judiciales. Tratamiento de la muestra dilución 1:1 de 100 microlitos de la matriz con fase móvil. Se realiza la búsqueda cualitativa de quince (15) benzodiazepinas, cocaína y sus metabolitos benzoilecgonina y metilecgonina, previa validación del LD, interferencias, efecto matriz, estabilidad y carryover, con un Agilent UPLC

1290 Infinity, QQQ Agilent 6460, ESI. Columna: Agilent Eclipse Plus C18 RRHD 1,8 µm 2,1x50 mm. Fase móvil: A: Agua 0'1% ác. Fórmico, B: Acetonitrilo 0'1% ác. fórmico. Modo dMRM, búsqueda ión precursor y dos iones hijos.

**Resultados:** se obtuvo una buena correlación entre los analitos hallados en sangre, orina y/o bilis y los encontrados en HV, detectándose alprazolam, midazolám, cocaína y sus metabolitos. Los LD para las drogas ensayadas fueron entre 0,5 y 5 ng/mL

**Conclusiones:** el empleo de técnicas LCM-SMS de mayor sensibilidad y sin el requerimiento de una extracción previa permiten considerar el uso de humor vítreo como muestra de screening ante la falta de otras muestras o de cadáveres en estado de putrefacción. Esto abre las puertas para seguir investigando el pasaje de otras drogas desde la sangre al humor vítreo lo que permitiría considerar el uso del humor vítreo como una matriz de rutina en una sistemática toxicológica analítica.

**Análisis simultáneo de cocaína, sus principales metabolitos y adulterantes presentes en muestras de orinas de consumidores de cocaína**  
**Simultaneous analysis of cocaine, its main metabolites and adulterants present in urine of cocaine users**

Fernández, Nicolás; Falguera, Florencia; Olivera, Nancy M.; Quiroga, Patricia N.

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956 7° C.A Bs.As. (C1113ADD). Tel/ fax: +5411-4964-8283/4  
 pquiroga@ffyb.uba.ar

La cocaína en Argentina sigue siendo la segunda droga ilícita de mayor uso. Con el propósito de conocer a que otras sustancias podrían estar expuestos los consumidores de cocaína, se realizó un análisis cualitativo de 100 muestras de orina positivas por inmunoensayo con cromatografía gaseosa – espectrometría de masas (GC-MS). La preparación de las muestras se efectuó utilizando dos sistemas de extracciones diferentes, uno en fase sólida y otro líquido-líquido, estrategia que permitió ampliar el espectro de sustancias de interés toxicológico aisladas. Los criterios de confirmación por GC-MS fueron: tiempo de retención del analito que no debe diferir en ±0,1 minuto de la misma sustancia adicionada a una orina blanco y un grado de coincidencia

con librerías espectrales mayor al 95 %. Se identificaron: benzoilecgonina (100 %), cocaína (76 %), ecgonina-metil-éster (91 %), anhidroecgonina-metil-éster (47 %), norbenzoilecgonina (28 %), norcocaína (40 %), cocaetileno (49 %), ecgonina-etil-éster (48 %), norcocaetileno (27 %) y cinamoilcocainas (37 %). Otros compuestos activos detectados fueron: nicotina (58 %), cotinina (73 %), cafeína (57 %), lidocaína (20 %), levamisol (20 %) y N,N-dietil-meta-toluamida (11 %).

Todos los resultados de cocaína positivos por inmunoensayo fueron confirmados y el único metabolito activo identificado fue la norcocaína. La presencia de cocaína indica un consumo reciente, mientras que cocaetileno y sus metabolitos (norcocaetileno/ecgonina-etil-éster), sugieren el uso concomitante de cocaína y alcohol. La presencia de nicotina y cotinina determinan el consumo de tabaco. El hallazgo de cinamoilcocainas y adulterantes (lidocaína, levamisol) puede atribuirse al uso de cocaína de baja calidad.

Estos hallazgos evidencian que los usuarios de cocaína se encuentran expuestos a más de una sustancia psicoactiva, que pueden potenciar el efecto tóxico de la cocaína u ocasionar consecuencias adicionales, incrementado en ambos casos el riesgo en la salud de los usuarios.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del GENATOXA.

### **Rodenticidas anticoagulantes: de la concentración en suero a la estimación de la cantidad ingerida** **Anticoagulant rodenticides: From serum concentration to the estimated intake**

Marossero, Mariángeles; Falguera, Florencia; Olmos, Valentina

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 7°. CABA (CP 1113AAD)  
volmos@ffyb.uba.ar

En la Argentina, la comercialización de rodenticidas anticoagulantes formulados con superwarfarínicos (SW) para uso domiciliario está regulada por la ANMAT mediante la Disposición 3144/2009. El Artículo N°2 solamente permite la venta libre de los productos rodenticidas en forma de bloques sólidos parafinados o resinados, y el Anexo I establece una concentración máxima de 50 ppm, límites basados en el riesgo de intoxicación que representan otras formulaciones. Los SW poseen alta liposolubilidad, lo cual les confiere muy

buena biodisponibilidad, potencia y duración de acción. Se absorben por vía gastrointestinal y dérmica, se acumulan en hígado y se eliminan por vía biliar sin cambios. Se presenta la estimación de ingesta en un caso de intoxicación con rodenticida a base de bromadiolona de formulación líquida, con el objetivo de ejemplificar el riesgo que implica esta formulación. La bromadiolona se cuantificó en suero y en el formulado mediante HPLC-DAD. Los resultados de la cuantificación se aplicaron al cálculo de ingesta probable.

La concentración de bromadiolona en el suero a las 15 hs y al sexto día fue de 34 y 5 µg/ml, respectivamente. En el formulado, la concentración determinada fue de 979 µg/ml. A partir de la concentración en suero del primer y sexto día, la concentración de bromadiolona en el formulado y el volumen de distribución estimado para este tipo de compuestos, se calculó el volumen de rodenticida ingerido, el cual estuvo comprendido entre 183 y 351 ml. Varios factores resultaron importantes en este caso: la elevada concentración en el formulado, mucho más alta que la permitida para SW en rodenticidas de uso domiciliario; la formulación líquida que facilitó la ingestión de un volumen considerable de rodenticida y, por último, y no menos importante, la accesibilidad al rodenticida. Todas estas cuestiones en conjunto, sumadas a la toxicidad intrínseca del SW, contribuyeron a la gravedad del caso. En conclusión, una sumatoria que potenció el riesgo.

Trabajo financiado por el GENATOXA.

### **Perfil metabólico urinario del arsénico y polimorfismo en los genes codificantes de enzimas vinculadas con su metabolismo**

#### **Arsenic urinary metabolic profile and polymorphism in genes encoding enzymes related to its metabolism**

Olmos, Valentina<sup>1</sup>; Navoni, Julio A.<sup>2</sup>; Sassone, Adriana H.<sup>1</sup>; Villaamil Lepori, Edda C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 7°. CABA (CP 1113AAD), Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Natal, RN, Brasil  
volmos@ffyb.uba.ar

Entre los factores que se han relacionado con la variabilidad del perfil metabólico urinario del arsénico (As) se incluye la presencia de poli-

morfismo genético. El objetivo del trabajo fue investigar la presencia de ciertos polimorfismos de nucleótido único (PNU) en los genes codificantes de las enzimas arsenito metiltransferasa (As<sup>3+</sup>MT) y metilén-tetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) vinculadas con el metabolismo del As, y evaluar su utilidad como indicadores de susceptibilidad individual.

Se obtuvieron muestras de orina y de células de descamación bucal de 41 residentes de zona de hidroarsenicismo. Se realizó la extracción de ADN mediante dispositivos comerciales de aislamiento de ADN. La presencia de los PNU: T860C en el gen que codifica para la As<sup>3+</sup>MT, y C677T y A1298C en el gen que codifica para la MTHFR se investigó mediante PCR-RFLP. La cuantificación de As inorgánico (AsI), monometil-As (MMA) y dimetil-As (DMA) se realizó mediante HPLC-Generación de Hidruros-Espectrometría de Absorción Atómica. Para el PNU T860C, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los individuos portadores de los genotipos TT y TC en el AsI (14,2 y 21 %, respectivamente,  $P=0,0140$ ), en el MMA (16,1 y 21,9 %, respectivamente,  $P=0,0013$ ) y en el DMA (70,2 y 56,8 %, respectivamente,  $P=0,0024$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P>0,1$ ) en el % de ninguno de los metabolitos urinarios entre individuos portadores de los otros polimorfismos estudiados. El análisis de regresión lineal múltiple, considerando los tres polimorfismos como regresoras, mostró que solo el polimorfismo T860C influyó significativamente en el perfil de metabolitos urinarios.

Como conclusión se propone al polimorfismo T860C de la As<sup>3+</sup>MT como marcador de susceptibilidad en individuos con exposición crónica al As. Queda por establecer la influencia del genotipo homocigota mutante de los tres polimorfismos (no encontrados en este estudio) sobre el perfil metabólico urinario del As.

UBACyT 20020130100518BA01

### **Diseño experimental aplicado al desarrollo de un método para cuantificar glifosato y AMPA en agua** **Experimental design applied to method development for quantifying glyphosate and AMPA in water**

Ostera, Juan M.; Bonetto, Julián; Spairani, Leonardo U.; Olmos, Valentina

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956, 7°. CABA (CP 1113AAD)

volmos@ffyba.uba.ar

El glifosato (GLI) es un herbicida de amplia utilización en la República Argentina para el control de malezas de importancia agrícola, por ello, la detección y cuantificación del GLI en diferentes matrices es de especial relevancia. Entre los métodos para cuantificar GLI se encuentran HPLC-MS y HPLC-FL previa derivatización con FMOC. Las condiciones de la reacción de derivatización descriptas en la bibliografía son muy variadas. El objetivo de este trabajo fue identificar las variables más influyentes en la derivatización del GLI y su principal metabolito, AMPA, para su posterior identificación y cuantificación mediante un equipo de UPLC acoplado a un detector fluorométrico. Se aplicó un diseño factorial completo 2<sup>4</sup> mediante Design Expert®v9 Demo midiendo el área de pico como respuesta.

Se seleccionaron 6 variables: relación FMOC:GLI y FMOC:AMPA, tiempo de derivatización, temperatura de derivatización, influencia de la mezcla GLI/AMPA, el agregado o no de ácido fosfórico y el número de extracciones del exceso de derivatizante. La primera y la última variables se ajustaron en forma individual y las 4 restantes se incluyeron en el diseño experimental. La relación FMOC:GLI se estableció en 3000:1 y el número de extracciones se definió en 4. El ANOVA de los efectos principales e interacciones de segundo orden del diseño experimental mostró como variables significativas ( $P<0,05$ ) al "Agregado o no de ácido fosfórico" ( $P=0,0046$ ), "Tiempo de derivatización" ( $P=0,0244$ ) y a la interacción entre "Tiempo de derivatización" y "Temperatura de derivatización" ( $P=0,0301$ ). El agregado de ácido fosfórico favorece el aumento de la respuesta mientras que el aumento del tiempo de derivatización y la interacción de éste con una mayor temperatura la disminuyen. Se propone realizar un nuevo diseño experimental para optimizar los valores de las variables identificadas como más importantes y continuar con el desarrollo del método.

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes del FON-CyT en el marco del Proyecto PID 0032/2011

### **Remoción de arsénico: una prueba piloto para muestras de concentración semejantes a las halladas en efluentes mineros**

**Arsenic removal: a pilot test for samples of similar concentration to those found in mining effluents**

Vidal Treber, Juan A.<sup>1</sup>; Garay Romero, Leticia<sup>1</sup>; Barroso Quiroga, M. Martha<sup>1</sup>; Marchevsky, Natalia J.<sup>1,2</sup>; Curvale, Daniela A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Procesos Minero-Metalúrgico, FCFMyN, UNSL, San Luis, Argentina. <sup>2</sup>Instituto de Química de San Luis (INQUISAL), UNSL-CONICET, San Luis, Argentina. <sup>3</sup>Cátedra de Toxicología y Química Legal, Área de Farmacología y Toxicología, FQByF, UNSL, San Luis, Argentina Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera, 5700 San Luis. TE 0266 423789 interno 6112.

[curvale.daniela@gmail.com](mailto:curvale.daniela@gmail.com)

La presencia de arsénico en las aguas de consumo puede ocurrir en forma natural, o bien como consecuencia de actividades industriales como la minería, las cuales se encuentran sujetas a normas ambientales exigentes, sobretudo en cuanto a la calidad de los efluentes. Éstos poseen contaminantes metálicos tales como el arsénico, considerado como un problema de salud pública y ocupacional, presente y muchas veces solapado en la industria y en la vida diaria. Esta situación insta profundizar los estudios de las metodologías disponibles para la remoción de arsénico en las aguas de consumo y a prever posibles alternativas tecnológicas que resulten económicas y de fácil aplicación, a fin de poder brindar una solución a las poblaciones que padecen esta problemática.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la remoción de As de aguas, con un contenido de similar a los efluentes mineros, mediante el mecanismo de adsorción, empleando materiales de bajo costo, en particular lana de acero y bentonita.

Los ensayos fueron realizados en frascos Erlenmeyer de 250 ml conteniendo 100 ml de una solución de As de concentración conocida (entre 0,45 y 90 ppm) y 1 g de lana de acero oxidada, o bien, 1,5 g de bentonita (malla #100), mantenidos en agitación a 150 rpm, para un tiempo de contacto de 24 h. Todos los ensayos se llevaron a cabo por duplicado. Al término de los mismos, las muestras fueron filtradas para eliminar restos de material adsorbente. Para las determinaciones de As se empleó el método de Vasak Sedivek, por espectrofotometría visible, luego de la reducción a arsina y reacción con dietilditiocarbamato de plata.

A bajas concentraciones (0,45-4,5 ppm), la lana de acero oxidada mostró ser mucho más eficiente que la bentonita para la remoción de As, con porcentajes de remoción entre 90 y 100 %, pero a las concentraciones más ele-

vadas (45 y 90 ppm), ambos adsorbentes resultaron semejantes en porcentaje de remoción, siendo adecuados para el tratamiento de aguas con arsénico.

## TOXICOLOGÍA ALIMENTARIA

### Primer reporte: consumo de mate en camioneros

### First report: consumption of *mate* in truckers

Andretich, María B.<sup>1</sup>; Baretta, Celeste<sup>1</sup>; Martínez, María B.<sup>1</sup>; Fiorenza Biancucci, Gabriela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas-UNL. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo. Santa Fe (3000) <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas - UNL.

[belu\\_28\\_8@hotmail.com](mailto:belu_28_8@hotmail.com)

Los camioneros se enfrentan a largas jornadas laborales, estrés, horarios irregulares y ausencia de espacio apto para dormir que promueven la fatiga y favorecen un descanso inadecuado. Todo esto conlleva a afectar la calidad del sueño, perjudicar la coordinación psicomotriz y el estado de alerta. El consumo de bebidas a base de cafeína parece ser una opción en este tipo de trabajo para hacerle frente al cansancio. Considerando al mate como un hábito arraigado en la cultura argentina, es que se realizó un estudio de tipo descriptivo, en 57 camioneros de una papelera de la ciudad de Rafaela (provincia de Santa Fe) de sexo masculino, entre 21 y 61 años. Mediante una encuesta diseñada para tal fin, se logró indagar patrones de consumo de esta infusión y se encontró que, el 79 % la ingiere y el 87 % lo hace con una frecuencia diaria. En cuanto a la cantidad consumida de mate, el 40 % refirió tomar 1000 ml por día, el 31 % 2000 ml y el 11% 3000 ml y sólo un 4 % a cantidades menores. Más de la mitad de los conductores mencionaron cambiar la yerba cada 10 cebadas, 16 % cada 5 como así también para 15 cebadas. El 50 % puntualizó beberlo mientras conduce ya sea para mantenerse despierto (15 %) o por gusto (49 %). Del análisis estadístico se obtuvo un promedio de 900 mg cafeína/día (3 veces superior a la ingesta diaria admisible de 300 mg cafeína/día). El rango intercuartílico fue de [600 -1200] mg cafeína/día y 2 camioneros presentaron valores atípicos (2310 mg cafeína/día y 3465 mg cafeína/día). Cabe destacar que estos datos son los primeros estudios sobre

este tópico en el país, por tal motivo se considera importante continuarlos y profundizarlos incluyendo otras bebidas con cafeína, en estos trabajadores y en otras regiones, para así poder completar el consumo de cafeína y poder intervenir en hábitos saludables.

Agradecemos a la papelera *Papel técnica* de la ciudad de Rafaela y a la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral por su colaboración en la realización de este trabajo.

## **Evaluación de riesgo no carcinogénico en poblaciones expuestas a arsénico inorgánico**

### **No carcinogenic risk assessment in populations exposed to inorganic arsenic**

Ávila Carreras, Natalia M. E.<sup>1</sup>; Bovi Mitre, Graciela<sup>1</sup>; Villaamil Leporí, Edda C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Agrarias. Alberdi N° 47 B° Los Naranjos, San Salvador de Jujuy, Jujuy. C.P: 4600. Tel: 0388-422553. <sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Junín N° 954, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires. C.P: C1113AAD [natavilacarre@hotmail.com](mailto:natavilacarre@hotmail.com)

La evaluación de riesgo no cancerígeno es el proceso de estimación de la probabilidad de ocurrencia de un evento no cancerígeno, por exposición humana, a sustancias nocivas. El arsénico (As) es uno de los tóxicos más estudiados y las patologías asociadas a intoxicaciones crónicas son, entre otras, neuropatías periféricas, deterioro del sistema nervioso central, cáncer de pulmón, de piel y otros.

El objetivo fue realizar una evaluación del riesgo no carcinogénico mediante el nivel de exposición en la dieta, de poblaciones infantiles expuestas crónicamente al As Inorgánico (AsI). Se trabajó con 2 familias y 3 escuelas de Taco Pozo (Chaco) y 2 familias y 1 escuela de Jumi Pozo (Santiago del Estero). El riesgo no carcinogénico se calculó a partir del porcentaje de As-I y para esto se consideró la ingesta diaria de AsI expresada en  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  pc del niño/día en cada punto muestreado y se tomó como referencia la DfR ( $0,3 \mu\text{g}/\text{Kg}$  en los alimentos fue determinado por Absorción Atómica por generación de hidru/día para lesiones dérmicas) y el LOAEL ( $2,6 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$  para efectos neurológicos). El AsI ros previa extracción del AsI.

La ingesta diaria de AsI en Taco Pozo arrojó un promedio de  $20 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día en las familias,  $16 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día para la escuela Fe y Alegría,  $71 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día en la escuela Carballo y  $50 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día en la escuela Rosillo, todas de

Taco Pozo. Las ingestas diarias en Jumi Pozo fueron  $1,1 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día para la escuela,  $4,9 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día para una familia y  $3,4 \mu\text{g}/\text{Kg}$  pc/día para la segunda familia.

Los resultados indican que las dosis estimadas superaron el valor de la RfD y del LOAEL en los muestreos de Taco Pozo y Jumi Pozo, exceptuando a la escuela de esta última localidad quien no supera el valor del LOAEL.

Se concluye que la población infantil expuesta crónicamente a As-I por la dieta en ambas localidades tiene probabilidad de padecer efectos no cancerígenos. Es urgente diseñar estrategias de minimización de la exposición para estas poblaciones.

## **Acrilamida en papas fritas producidas y comercializadas en la provincia de Jujuy**

### **Acrylamide in potato chips produced and marketed in the province of Jujuy**

Escalera, Adriana R.; Wierna, Norma; Ruggeri, Alejandra; Tschambler, Javier; Pantaleón, Carlos A.; Bovi Mitre, Graciela

Grupo de investigación INQA. Universidad nacional de Jujuy-UNJu. Alberdi 47. San Salvador de Jujuy. Provincia de Jujuy, Argentina. C.P. 4600. Tel: 0388-4221505 [adriana\\_escalera@hotmail.com](mailto:adriana_escalera@hotmail.com)

La acrilamida se detecta en alimentos ricos en hidratos de carbono cocinados a altas temperaturas ( $>120 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Hay una amplia variabilidad en el contenido de este tóxico en los alimentos. Dentro de cada tipo de alimento, según su procesamiento, los niveles también varían. Por su genotoxicidad y carcinogenicidad, en animales de experimentación, el IARC la clasifica en el grupo 2A "probable carcinógeno en humanos". Fue puesto en la lista de de "extremadamente preocupantes" por la Agencia Europea de productos químicos en el año 2010. La legislación argentina no establece un límite máximo en los alimentos.

El objetivo del trabajo fue determinar el contenido de acrilamida en papas fritas comercializadas en la provincia.

En Jujuy funcionan cinco fábricas de papas fritas. Se analizaron muestras de cuatro de ellas y además de dos marcas que se comercializan en la provincia. Se procesaron 31 muestras por duplicado recogidas en un periodo de tres semanas en forma aleatoria teniendo en cuenta que correspondan a lotes diferentes.

La acrilamida se extrajo en un sustrato acuoso. Para la cuantificación se usó un equipo CLAP,

equipado con detector de arreglo de diodos y una columna C18. Las condiciones de trabajo fueron:  $\lambda$ : 210 nm, los LD y LC fueron 0,0019  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 0,0094  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectivamente y la recuperación del método fue: 90 %.

Se detectó acrilamida en el 96,7 % de las muestras, en un rango de valores de 1,71 a 69,76 mg/Kg.

Se determinó un alto porcentaje de este alimento contaminado con acrilamida y además con contenidos muy altos del tóxico.

Se estima conveniente profundizar las investigaciones y establecer límites en la legislación argentina para garantizar la inocuidad de los alimentos en relación a este tóxico.

### **Determinación de residuos de carbofuran en apios cultivados en la provincia de Jujuy**

#### **Determination of carbofuran residues in celery grown in the province of Jujuy**

Wierna, Norma; Ruggeri, Alejandra; Rojas, Ana;

Escalera, Adriana; Tschambler, Javier; Bovi Mitre, Graciela

Grupo de investigación INQA. Universidad Nacional de Jujuy-UNJu. Alberdi 47. San Salvador de Jujuy. Provincia de Jujuy. Argentina. C.P. 4600. Tel: 0388-4221505

[adriana\\_escalera@hotmail.com](mailto:adriana_escalera@hotmail.com)

El uso intensivo de plaguicidas en cultivos destinados al consumo humano y la naturaleza tóxica, capacidad de bioacumulación y persistencia en el medio ambiente hacen a estos productos los químicos más peligrosos a los cuales está expuesto el ser humano.

El carbofuran (2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7il-metilcarbamato), es un plaguicida sistémico utilizado como insecticida, acaricida y nematocida de amplio espectro. Está clasificado como altamente tóxico (OMS/EPA), por inhalación e ingestión y moderadamente tóxico por absorción dérmica. El efecto sistémico principal de la intoxicación en los estudios de toxicidad es por inhibición reversible de la acetilcolinesterasa.

El objetivo del trabajo fue determinar residuos de carbofuran en plantas de apio (*Apium graveolens*).

Se trabajó en tres campos cultivados con apios de la provincia de Jujuy. Se siguió un plan de muestreo en transectos múltiples paralelos en zigzag. Se analizaron 20 muestras por duplicado obtenidas en cuatro muestreos. Se extrajo el tóxico con acetonitrilo. Los extractos obtenidos se sometieron a extracción en

SPE y se cuantificó mediante CLAP con arreglo de diodos. Los parámetros de trabajo fueron:  $\lambda$ : 205nm, con LD=0,006  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y LC=0,02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Recuperación del método: 92 %.

Se detectaron valores de residuos del plaguicida en un rango de 0,41 a 2 mg/Kg, en el 17,5 % de las muestras analizadas. El 82,5 % restantes no presentaron residuos de carbofuran. En Argentina no existe un valor de LMR en apios. El carbofuran está prohibido en Estados Unidos, Canadá, Panamá y Europa. En Argentina se permite su aplicación salvo en perales y manzanos.

Los datos obtenidos muestran la necesidad de implementar programas de vigilancia y monitoreo de residuos de plaguicidas en alimentos y nuevos mecanismos de producción que permitan el uso racional de plaguicidas. Un cambio hacia una práctica agrícola sostenible, basada en el manejo integral de plagas aumentaría la calidad del producto y la de la dieta del consumidor final.

## **TOXICOLOGÍA DE FÁRMACOS**

### **Busulfán: un ejemplo de la importancia de los controles físico-químicos y estudios de estabilidad en la calidad, seguridad y eficacia para el paciente**

#### **Busulfan: an example of physical-chemical controls and stability studies importance on quality, security and efficacy to patients**

Gruc, Olga A.; Santisteban, Raquel V.; Assalone, Melina I.;

Ianuzzo, María P.; Martinka, Evelyn; Molinari, Agustina;

Saint Martin, Eduardo E.; Spinetto, Marta E.; Méndez, Raquel

Servicio de Estabilidad de Drogas y Medicamentos – INAME – ANMAT. Av. Caseros 2161 (C1264AAB). Tel: +5411-4340-0800/2640. [sestabilidad@anmat.gov.ar](mailto:sestabilidad@anmat.gov.ar)

El busulfán (1,4-butanedioldimetansulfonato) se emplea en la terapéutica antineoplásica como agente alquilante. A partir de la década del 50 se administró como tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica y en la actualidad se utiliza junto con otros agentes quimioterápicos previo al trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas, tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

La actividad terapéutica se encuentra directamente relacionada con su toxicidad, de acuerdo a la cual se clasifica como agente carcinogénico clase 2. Esto se convierte en un parámetro crítico al momento de realizar la evaluación

riesgo beneficio en su empleo en pacientes. Al estudiar la molécula y sus posibles mecanismos de degradación, se evidencia que en medios acuosos, se hidroliza hacia el compuesto final tetrahidrofurano a través del intermediario 4-metansulfoniloxibutanol. La presencia de estos degradados produce un doble efecto negativo: mantienen la toxicidad intrínseca y no poseen actividad farmacológica, disminuyendo la actividad terapéutica. Dada su escasa estabilidad frente a la hidrólisis, en solución inyectable resulta de relevancia que los vehículos sean no acuosos como por ejemplo N,N-dimetilacetamida y polietilenglicol. Por lo expuesto, resulta indispensable determinar la presencia de agua en los solventes, monitorear la humedad ambiente durante el proceso de elaboración y contar con una metodología indicativa de estabilidad que permita detectar la degradación del principio activo a fin de garantizar el empleo eficaz y seguro del medicamento.

### **La inducción de los transportadores ABC apicales (Mrp2, Bcrp y P-gp) en intestino durante la intoxicación aguda por paracetamol (APAP) es post-transcripcional** **Induction of apical ABC transporters (Mrp2, Bcrp y P-gp) in intestine during acute acetaminophen (APAP) intoxication is post-transcriptional**

Orbea, Lisandro<sup>1</sup>; Rudraiah, Swetha<sup>2</sup>; Ghanem, Carolina I.1; Manautou, José E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Farmacológicas. ININFA. CONICET-UBA. Junín 956, 5to piso. CABA. CP 1113. TE: 54-11-4961-5949. <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Connecticut. 69 North Eagleville Road Unit 3092. Storrs. CT 06269-3092. Phone: 1-860-486-3852.

Previamente hemos descripto modificaciones transcripcionales de la expresión de los principales transportadores ABC en hígado y cerebro. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la modulación intestinal de los transportadores ABC de localización apical (Mrp2, Bcrp y Mrp2) durante la intoxicación aguda por APAP. Métodos: Se usaron ratones C57BL6 machos divididos en 2 grupos. APAP: recibieron una dosis única de AP (400 mg/Kg, i.p). Control (C): recibieron sólo vehículo. A las 24 y 48 h se removió el intestino, se dividió en dos segmentos iguales (proximal y distal) donde se estudió la expresión proteica de Mrp2, P-gp y Bcrp en

membranas totales de Brush border por Western blot. La expresión del RNAm por real time PCR se estudió dividiendo en tres porciones el intestino (Proximal, medial y distal) a las 6, 12 y 24 h post intoxicación. Resultados: La expresión proteica de Mrp2, Bcrp y P-gp se incrementó significativamente (P<0.05) en los animales APAP; un 153; 208 y 149 % más que en C, respectivamente en el segmento proximal y un 120; 191 y 70 % respectivamente en el segmento proximal a las 24 h. Los valores proteicos regresan a valores basales a las 48 h. Mientras que la expresión del RNAm no se modificó significativamente para ninguno de los para los transportadores estudiados en ninguno de los tres segmentos (proximal, medial y distal) ni a las 6, ni a las 12 ni a las 24 h post intoxicación. Conclusiones: La intoxicación aguda con paracetamol induce la expresión proteica de los tres transportadores ABC apicales del intestino (Mrp2, Bcrp y P-gp), sin embargo la expresión de los RNAm no se modificaron a ninguno de los tiempos estudiados indicando una regulación post-transcripcional de los mismos.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica to Carolina I. Ghanem (PICT 12-1753) y National Institutes of Health Grant (DK069557) al Dr José E. Manautou.

### **Porfirinogenicidad del diclofenac potásico y su efecto en el estrés oxidativo**

### **Porphyriogenicity of diclofenac potassium and its effect on oxidative stress**

Sanchez, Yamila; Mazzetti, Marta B.

Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA. Ciudad Universitaria, Pab. II, 4° piso, CABA, ARGENTINA (C1428EGA) Tel/ Fax: (54-1) 4576-3342

yamila18.s@hotmail.com

mazzetti@qb.fcen.uba.ar

En las porfirias agudas, ciertas drogas terapéuticas desencadenan ataques agudos, en los que el estrés oxidativo juega un rol relevante. Se han documentado casos de ataques posteriores a la administración de diclofenac, un analgésico y antiinflamatorio. El objetivo del trabajo es estudiar la porfirinogenicidad de este medicamento y su efecto en el estrés oxidativo en un modelo animal que mimetiza una porfiria aguda mediante la administración de DDC (2,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidrocolidina). Se ayunaron ratas Wistar hembras durante 8 horas

y se les administró por vía i.p. DDC (300 mg/kg) al grupo 1, DDC y diclofenac potásico (DP, 50 mg/kg) al 2, DDC y DP (100 mg/kg) al 3 y vehículos de ambas drogas al control. Fueron eutanasias 16 horas después y se midió en hígado actividad de 5-aminolevulínico sintetasa (ALA-S) como parámetro de porfiria, actividades de catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y niveles de tioles reducidos (TR), como parámetros de estrés oxidativo. La actividad de ALA-S con respecto al control (27,43 nmol ALA/h.g hígado) aumentó 2,2 veces en el grupo 1, 4,1 en el 2 y 8,2 en el 3. La actividad de SOD con respecto al control (9,14 U/mg proteína) aumentó 2 veces en el grupo 1, 2,9 en el 2 y 3,9 en el 3. En la actividad de CAT y en los niveles de TR no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque se observa una tendencia al aumento en 1, 2 y 3. El incremento de ALA-S en los grupos 2 y 3 indica la porfirinogenicidad del DP. El aumento de SOD en los mismos, sugiere que el diclofenac aumenta el estrés oxidativo. Los resultados de la actividad de CAT pueden deberse a que tienda a aumentar debido al estrés oxidativo pero esto se vea limitado porque es una hemoproteína y en las porfirias hay menor disponibilidad de hemo. Los resultados de los niveles de TR pueden deberse a que en estrés oxidativo hay mecanismos que incrementan el nivel de GSH pero al mismo tiempo éste es consumido. En conclusión, en este modelo de porfiria aguda se comprobó que el DP es porfirinogénico y aumenta el estrés oxidativo.

### Evolución temporal de la excreción urinaria del transportador de aniones orgánicos 5 (Oat5u) en ratas tratadas con metotrexato (M)

#### Temporal evolution of organic anion transporter 5 urinary excretion (Oat5u) in rats treated with metotrexate (M)

Severin, María J.; Campagno, Romina V.; Brandoni, Anabel; Torres, Adriana M.

Area Farmacología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farma-

céuticas. Universidad Nacional de Rosario. CONICET. Suipacha 531 (2000) Rosario. Tel. 0341-4393400.

admotorres@yahoo.com.ar

M es un antifolato utilizado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y de patologías autoinmunes. A pesar de su eficacia, M puede producir insuficiencia renal aguda (IRA) perjudicando su propia eliminación y aumentando su toxicidad sistémica. Oat5 se expresa exclusivamente en la membrana apical del túbulo proximal renal y actúa como un intercambiador de aniones orgánicos/dicarboxilatos. Hemos propuesto a la excreción urinaria de Oat5 (Oat5<sub>u</sub>) como un biomarcador temprano de IRA isquémica y nefrotóxica inducida por cisplatino y HgCl<sub>2</sub>. Estudios previos mostraron una relación dosis dependiente entre Oat5<sub>u</sub> y M. El objetivo de este trabajo fue analizar la evolución temporal de Oat5<sub>u</sub> luego de una única dosis de M. Grupos (n=4 cada uno): ratas Wistar macho adultas tratadas con una dosis de M (80 mg/kg p.c. i.p.). Los experimentos se llevaron a cabo a los 2 (M2D), 4 (M4D), 8 (M8D) o 14 (M14D) días pos-tratamiento. En paralelo se procesó un grupo control (C). Se evaluaron parámetros de función renal: urea y creatinina en plasma (Up, Crp) y clearance de creatinina (ClCr). Oat5<sub>u</sub> se determinó por inmunoblotting. Resultados expresados como el promedio ± error medio. ANOVA plus Newman-Keuls.

A los 4 días de tratamiento se observó la mayor alteración de la función renal y una normalización de la misma en el día 14. Oat5<sub>u</sub> aumentó significativamente a partir del 2° día de tratamiento, antes de que se modifiquen los parámetros de función renal evaluados, se mantuvo elevada el 4° día y se normalizó a partir del día 8. Estos resultados permiten postular a Oat5<sub>u</sub> como un biomarcador temprano del daño renal inducido por M.

Agradecimientos: Department of Pharmacology and Toxicology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan; por su contribución con el anticuerpo anti-Oat5.

Financiamiento: Proyecto PICT 2012 - N° 0225 ANPCyT; Argentina - Proyecto PIP 2012-2014 - N° 0014 CONICET.

|                    | C         | M2D                         | M4D                            | M8D                            | M14D                       |
|--------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Up (g/L)           | 0,26±0,01 | 0,29±0,01 <sup>(c)</sup>    | 0,54±0,04 <sup>(a,b,d,e)</sup> | 0,31±0,02 <sup>(c)</sup>       | 0,26±0,01 <sup>(c)</sup>   |
| Crp (mg/L)         | 5,78±0,20 | 5,87±0,19 <sup>(c,d)</sup>  | 9,35±0,31 <sup>(a,b,d,e)</sup> | 7,15±0,54 <sup>(a,b,c,e)</sup> | 6,04±0,19 <sup>(c,d)</sup> |
| ClCr (mL/24h/100g) | 860±34    | 741± 35 <sup>(c)</sup>      | 332± 27 <sup>(a,b,d,e)</sup>   | 682± 50 <sup>(a,c)</sup>       | 743± 34 <sup>(c)</sup>     |
| Oat5u (%)          | 100±1     | 177±12 <sup>(a,c,d,e)</sup> | 146±8 <sup>(a,b,d,e)</sup>     | 97±4 <sup>(b,c)</sup>          | 101±3 <sup>(b,c)</sup>     |

p<0,05 (a) vs C, (b) vs M2D, (c) vs M4D, (d) vs M8D y (e) vs M14D.

## Evaluación del índice mitótico en células CHO-K1 por diferentes concentraciones de eritromicina Evaluation of mitotic index in CHO-K1 by different concentrations of erythromycin

De Luca, Julio C.<sup>1,3</sup>; Marchetti, María L.<sup>2</sup>; Zeinsteger, Pedro<sup>2</sup>; Mestorino, Nora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Veterinaria "Fernando Noel Dulout" (IGE-VET). <sup>2</sup>Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT). Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. 60 y 118 s/n. CC. 296. (1900) La Plata. <sup>3</sup>CONICET.

jdeluca@fcv.unlp.edu.ar

Eritromicina (ERI) es un antibiótico macrólido muy utilizado en medicina veterinaria. Si bien se establecieron límites máximos de residuos (LMRs) permitidos en tejidos comestibles de origen animal (200 ng/g en músculo, grasa, hígado y riñón; 40 ng/g en leche y 150 ng/g en huevos), sus efectos nocivos en concentraciones subresiduales a nivel celular y genético no están aún del todo dilucidados. Se evaluó el índice mitótico (IM) en células CHOK1 tratadas con diferentes concentraciones de ERI. Las células se cultivaron en medio F10 de Ham suplementado con 10 % de suero bovino fetal y antibióticos (50 UI de penicilina y 50 µg/ml estreptomycin) en atmósfera húmeda con 5 % de CO<sub>2</sub>; durante un ciclo de 18h. Las concentraciones de ERI evaluadas fueron: 0<sub>mc</sub> (células sin tratar control, medio de cultivo); 0<sub>sd</sub> (células tratadas con solución de dilución); 100; 150; 200; 300 y 400 ng/ml de ERI. El ensayo se realizó por triplicado. Dos horas antes de evaluar el IM, las células fueron expuestas a la acción de la colchicina (0,1 mg/ml). Las preparaciones cromosómicas se realizaron por goteo de la suspensión celular en solución de fijación fresca sobre portaobjetos, y luego fueron teñidas con Giemsa al 5% durante 10 min. El análisis estadístico se realizó mediante prueba de  $\chi^2$ . Los resultados revelaron que las tres concentraciones superiores ensayadas indujeron una disminución estadísticamente significativa del IM ( $p < 0.01$ ), siendo 200 ng/ml coincidente con el LMR fijado para músculo, grasa hígado y riñón de animales tratados con ERI. Estudios previos arrojaron un tiempo de espera de 7 días para que los niveles de ERI en tejidos comestibles de pollo caigan por debajo del LMR tras la administración de 20 mg/kg por la vía oral junto con el alimento durante 5 días a pollos de engorde. Este ensayo nos permitió determinar

la concentración de ERI que presenta efecto citotóxico, para continuar evaluando el efecto genotóxico inducido por ERI a concentraciones inferiores al LMR establecido.

## TOXICOLOGÍA BÁSICA

### La exposición de ratas a glifosato durante la gestación y la lactancia afecta la actividad locomotora y la emocionalidad de las crías

### Exposure of rats to glyphosate during pregnancy and lactation affect locomotor activity and emotionality of the offspring

Gallegos, Cristina<sup>1</sup>; Bartos, Mariana<sup>1</sup>; Bras, Cristina<sup>1</sup>;

Gumilar, Fernanda<sup>1</sup>; Gimenez, María Sofía<sup>2</sup>; Minetti, Alejandra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Toxicología, INBIOSUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, 5to piso, Bahía Blanca (CP 8000), Buenos Aires. Tel (0291) 459 5101. Interno: 2434. <sup>2</sup>Universidad Nacional de San Luis.

gallegos@criba.edu.ar

Los herbicidas a base de glifosato (Gli) lideran el mercado mundial de pesticidas. Son frecuentemente promocionados como seguros y de baja toxicidad. Sin embargo, numerosas investigaciones cuestionan su inocuidad. Considerando que las evidencias de los efectos del Gli sobre el sistema nervioso central por exposición in útero son escasas, nos propusimos estudiar los posibles efectos neurotóxicos de la exposición de ratas al Gli durante la gestación y la lactancia.

Ratas Wistar hembras preñadas fueron expuestas a dosis de 100 y 200 mg/kg/día de Gli en el agua de bebida desde el día gestacional 0 hasta el destete. Se utilizó la prueba de open-field para evaluar actividad locomotora, emocionalidad y habituación, en crías de ambos sexos de 45 y 90 días de edad. Durante 15 min, la actividad locomotora se evaluó registrando la cantidad de cuadrados cruzados con las 4 patas y el rearing (elevación del animal sobre sus patas posteriores). La emocionalidad se evaluó midiendo el número de groomings (conducta de autolimpieza) y de bolos fecales. La habituación se registró determinando la disminución de la actividad locomotora en el transcurso de la prueba.

En crías de 45 días, observamos disminución significativa en el número de cuadrados cruzados en hembras expuestas a 200 mg/kg/día de Gli respecto de las controles. En crías de 90

días, observamos disminución del número de cuadrados cruzados, para ambos sexos y ambas concentraciones de Gli. También observamos disminución en el rearing, para la mayor dosis de Gli en ambos sexos. Los machos expuestos a las dos concentraciones de Gli realizaron más groomings que los controles. Todas las crías mostraron habituación al open-field. Las alteraciones neuroconductuales observadas indicarían que la exposición a Gli en etapas tempranas del desarrollo afectaría el sistema nervioso central de las crías, alterando mecanismos o sistemas de neurotransmisión que regulan la actividad locomotora, emocionalidad y habituación.

Financiamiento: SeCyT-UNS

### Efecto de furosemida (FS) sobre la expresión renal del transportador de aniones orgánicos 1 (Oat1) y de la proteína asociada a resistencia a multidrogas 2 (Mrp2) en ratas tratadas con mercurio

#### Effect of furosemide (FS) on the renal expression of the organic anion transporter 1 (Oat1) and the multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) in rats treated with mercury

Hazelhoff, María H.<sup>1</sup>; Trebucovich, Mara S.<sup>1</sup>;

Stoyanoff, Tania R.<sup>2</sup>; Chevalier, Alberto A.<sup>3</sup>; Torres, Adriana M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Area Farmacología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. CONICET. Suipacha 531 (2000) Rosario. Tel. 0341-4393400.<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, CONICET, Corrientes.<sup>3</sup>GIHON Laboratorios Químicos SRL, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Mar del Plata.

admotorres@yahoo.com.ar

El mercurio inorgánico es un contaminante

ambiental que ocasiona nefrotoxicidad. Se capta en las células del túbulo proximal a través de Oat1 y se secreta a la luz tubular mediante Mrp2. Se ha descrito que FS induce la expresión de Oat1. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto del tratamiento con FS sobre la expresión renal de Oat1 y de Mrp2 antes y después (18 hs) de una dosis de cloruro mercuríco (HgCl<sub>2</sub>, 4 mg/kg p.c., i.p.) y también evaluar sus consecuencias sobre el daño renal producido por este metal. Se trabajó con ratas Wistar machos adultas controles (C, n=4), tratadas 4 días con FS (60 mg/kg p.c., s.c./día) (FS, n=4), tratadas con HgCl<sub>2</sub> (Hg, n=4), y sometidas a ambos tratamientos (FSHg, n=4). Se evaluó: abundancia de Oat1 y de Mrp2 en membranas plasmáticas renales por *immunoblotting*, excreción urinaria de Hg (EHg) y Hg en riñón (Hgr) por espectrometría de absorción atómica y daño tubular a través de scores semicuantitativos en secciones renales teñidas con hematoxilina-eosina.

Resultados expresados como promedio ± error medio. ANOVA-Newman-Keuls, p<0,05 (a) vs C, (b) vs FS, (c) vs Hg, (d) vs FSHg; t-student, p<0,05 (\*) vs C, (#) vs Hg.

Los grupos FS y Hg presentaron un aumento similar en la expresión de Oat1 y de Mrp2. FSHg mostró mayor EHg, menor Hgr y menor daño histológico que el grupo Hg. El pretratamiento con FS (grupo FSHg) produjo efecto sinérgico de potenciación en la expresión de ambos transportadores, permitiendo explicar la mayor eliminación renal de mercurio y justificar el menor daño renal observado con respecto al grupo Hg. La manipulación farmacológica con FS de los transportadores de Hg podría ser una estrategia preventiva para la intoxicación con este metal.

Financiamiento: Proyecto PICT 2012 - N° 0225 ANPCyT; Argentina - Proyecto PIP 2012-2014 - N° 0014 CONICET.

|                          | C           | FS                         | Hg                           | FSHg                         |
|--------------------------|-------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Oat1 (%)                 | 100 ± 8     | 270 ± 26 <sup>d, *</sup>   | 390 ± 63 <sup>a,d</sup>      | 710 ± 101 <sup>a,b,c</sup>   |
| Mrp2 (%)                 | 100 ± 5     | 309 ± 29 <sup>d, *</sup>   | 333 ± 33 <sup>d</sup>        | 1925 ± 419 <sup>a,b,c</sup>  |
| EHg (ng/min/100g)        | -           | -                          | 4,9 ± 0,4                    | 22,8 ± 3,8 <sup>#</sup>      |
| Hgr (µg/g)               | -           | -                          | 102,0 ± 4,0                  | 78,0 ± 0,3 <sup>#</sup>      |
| Score de injuria tubular | 0,83 ± 0,16 | 1,17 ± 0,11 <sup>c,d</sup> | 2,75 ± 0,09 <sup>a,b,d</sup> | 1,55 ± 0,13 <sup>a,b,c</sup> |

## **Evaluación de la respuesta inmune innata y adaptativa en crías de ratas expuestas a concentraciones bajas y moderadas de arsénico durante la gestación y la lactancia**

### **Evaluation of the innate and adaptive immune responses in rat pups exposed to low and moderate arsenic concentration during pregnancy and lactation**

Lencinas, Ileana<sup>1</sup>; Gumilar, Fernanda<sup>2</sup>; Bras, Cristina<sup>2</sup>; Gianuzzi, Leda<sup>3</sup>; Minetti, Alejandra<sup>2</sup>; Prat, María Inés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología. <sup>2</sup>Laboratorio de Toxicología, INBIOSUR-CONICET, Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (CP 8000) Buenos Aires. Tel (0291) 459 5101 Interno: 2427. <sup>3</sup>Universidad Nacional de La Plata.

ilencinas@uns.edu.ar

Estudios de inmunotoxicidad demuestran que la exposición crónica a Arsénico (As) modula al sistema inmune, produciendo distintos efectos de acuerdo a la dosis. Existen escasos datos sobre la influencia que la exposición prenatal a este metaloide ejerce sobre dicho sistema. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue evaluar si la exposición a concentraciones bajas y moderadas de As durante la gestación y la lactancia tiene alguna influencia sobre la respuesta inmune innata y adaptativa en las crías.

Ratas Wistar preñadas recibieron concentraciones de 0,05 y 0,1 mg/l de As en el agua de bebida, durante toda la gestación y la lactancia. Los grupos controles recibieron agua de red. En las crías de 90 días se evaluó la inmunidad innata analizando la activación del Sistema Complemento por Vía Alternativa. Para estudiar la respuesta adaptativa se las inoculó con 0,5 ml de glóbulos rojos de carnero al 20 % por vía intraperitoneal, una vez cada quince días por un período de un mes. La producción de anticuerpos se evaluó por la técnica de microaglutinación en policubeta.

En las crías expuestas, tanto en machos como en hembras, se observó una disminución estadísticamente significativa en la actividad hemolítica al 50 % del complemento activado por la Vía Alternativa. En relación a la producción de anticuerpos no se apreciaron cambios estadísticamente significativos con respecto a los controles.

Estos resultados indicarían que la exposición a dosis bajas y moderadas de As durante la gestación y la lactancia afectó uno de los mecanismos efectores de la respuesta innata que

es la activación del sistema complemento por la vía alterna, pero no ejerció influencia sobre la producción de anticuerpos en la respuesta adaptativa.

Financiamiento: SeCyT-UNS, CONICET y ANPCyT.

## **Estudios de radioprotección con piruvato de etilo y alfa-fenil-N-terbutil nitrona (PBN)**

### **Radioprotection studies with ethyl pyruvate and alpha phenyl-N-tert-butyl nitrona (PBN)**

Maciel, María E.<sup>1</sup>; Quintans, Leandro N.<sup>1</sup>; Costantini, Martín H.<sup>1</sup>; Formosa Lemoine, Florencia<sup>1</sup>; López, Gabriel D.<sup>2</sup>; Montalto de Mecca, María<sup>1</sup>; Díaz Gómez, María I.<sup>1</sup>; Castro, José A.<sup>1</sup>; Castro, Gerardo D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF). CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397. B1603ALO Villa Martelli, Argentina. Tel.: 011-4709-8100 interno 1139. Fax: 011-4709-5911.

<sup>2</sup>Laboratorio de Ensayos No Destructivos, División Ensayos y Evaluación, Departamento Cabezas de Combate. CITEDEF.

mmaciel@citedef.gob.ar

En este trabajo desarrollamos un modelo experimental empleando ratas de la cepa Sprague-Dawley de ambos sexos, 8-10 semanas de vida, expuestas a radiación X en la dosis de 2 Gy (cuerpo entero). Se ensayó el efecto radioprotector con: a) PBN administrándolo en dosis de 20 y 40 mg/kg (i.p. en solución salina), una hora antes de la irradiación, b) piruvato de etilo como una dosis única de 50 mg/kg (i.p. en solución salina) 1 hora antes de la irradiación, seguida de la administración repetida por 1 mes en el agua de bebida (0,3 % v/v). Al cabo de 48 horas, un lote de 8 animales macho y otro de 8 hembras, por cada tipo de ensayo (PBN 20 mg/kg y 40 mg/kg, piruvato y control), fueron sacrificados y se realizó la histología de seis localizaciones del tracto gastrointestinal (duodeno, yeyuno, ileon, tres muestras de colon), de glándulas salivales y del testículo. También se les realizó el recuento de leucocitos y eritrocitos y la fórmula leucocitaria. El daño genético se evaluó a través del ensayo Cometa en sangre. En otros lotes de animales de ambos sexos se realizaron las curvas de supervivencia Kaplan Meier, hasta 60 días post-irradiación.

La histología de los animales irradiados reveló procesos inflamatorios y alteraciones en los epitelios del tracto digestivo y del testículo, no detectándose cambios en las glándulas salivales. El recuento de leucocitos mostró valores

drásticamente disminuidos respecto al control, además de presentar una fórmula alterada.

El efecto del PBN sobre los parámetros ensayados resultó moderadamente protector en cuanto a la recuperación de los eritrocitos en los machos ( $p < 0,01$  prueba t de Student) y la protección del epitelio en el intestino delgado (ambos sexos) y sobre el testículo. No se observó una protección estadísticamente significativa en la recuperación del nivel de leucocitos o de la fórmula leucocitaria (ambos sexos). El daño genético revelado por el ensayo Cometa alcalino en leucocitos de los animales irradiados no se revirtió por el tratamiento con PBN. Tampoco se observó un efecto protector a ninguna de las dosis ensayadas para la sobrevida. El efecto de la administración de piruvato de etilo resultó en una protección del epitelio en duodeno (ambos sexos), sin efecto protector sobre los parámetros sanguíneos (48 horas) y con una protección estadísticamente significativa en la sobrevida de las hembras.

Agradecimientos: CITEDEF, PIDDEF 11/12.

### **Modelo de ratas expuestas a plomo: efectos no convencionales de un hipolipemiente**

#### **Lead exposed rats: unconventional effects of a lipid lowering agent**

Martínez Riera, Nora<sup>1</sup>; Soria, Norma<sup>1</sup>; Feldman, Gabriela<sup>1,2</sup>; Fajre, Luis<sup>2</sup>; Miranda, César<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina .UNT. Av. N. Kirchner 1900. Telef. 0381-4249350. Tucumán, Argentina. <sup>2</sup>Centro Radiológico Luis Méndez Collado SRL. Muñecas 444. C.P 4000. Tucumán, Argentina.

[norymar2063@gmail.com](mailto:norymar2063@gmail.com)

En la intoxicación con plomo pueden utilizarse fármacos dadores de sulfihidrilos y rosuvastatina por sus características de actuar sobre el perfil lipídico alterado por el metal. La rosuvastatina es un fármaco de probada eficacia en las dislipemias. No se conoce si estas sustancias asociadas tienen efecto en las alteraciones óseas generadas por el metal.

Objetivos: determinar alteraciones en la estructura ósea y el efecto de un dador de sulfihidrilos asociado a rosuvastatina, en un modelo animal de ratas expuestas a 1000 ppm de acetato de plomo.

Material y método: se incluyeron ratas adultas Wistar con ingesta en el agua de bebida de acetato de plomo. 1000 ppm, un mes. Luego de la intoxicación, se administró la asociación de

fármacos (n: 6 cada grupo). Para valorar las alteraciones óseas se utilizó radiología digital de alta resolución en huesos largos de cada uno de los animales, con un caliper de 1 cm. Equipo de Radiodiagnóstico KODAK DIRECT VIEW ELITE CR con impresora 5800 laser imager, valorando también densitometría ósea de cuerpo entero utilizando un Densitómetro NORLAND XR-800 W obteniéndose resultados de densidad mineral ósea que se expresan en  $\text{gr}/\text{cm}^2$ .

Al analizar comparativamente los dos métodos diagnósticos se observó coincidencia en los resultados: En huesos largos (con 1000 ppm) se observó imágenes radiopacas por movilización de calcio y fósforo en las diáfisis de los mismos, con modificación de la arquitectura de la medular. Estas imágenes son más intensas en la zona adyacente a la articulación. Los huesos largos del grupo tratado con la asociación de fármacos no solo no evidenciaron alteraciones en la estructura ósea, sino que a nivel de huesos femorales mostraron aumento de la densidad ósea.

Los hallazgos de este trabajo permiten afirmar que la utilización de dadores de grupos sulfihidrilos más rosuvastatina evitaría la movilización de calcio ocasionada por el plomo. Estos fármacos asociados, potencian sus efectos terapéuticos originales.

Proyecto evaluado y subsidiado por SCAIT (Secretaría de Ciencia, Arte e Innovación Tecnológica). UNT

### **Efectos del hexaclorobenceno sobre el metabolismo en ratas**

#### **Hexachlorobenzene effects on metabolism in rats**

Paiz, Andrea; Hermida, Gladys; San Martin de Viale, Leonor C.; Mazzetti, Marta B.

Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA. Ciudad Universitaria, Pab. II, 4° piso, C1428EGA, CABA., ARGENTINA. Tel/ Fax: (54-1) 4576-3342

[mazzetti@qb.fcen.uba.ar](mailto:mazzetti@qb.fcen.uba.ar)

El hexaclorobenceno (HCB) es un organoclorado que se caracteriza por su lenta degradación, y alta persistencia en el ambiente. Principalmente, queda retenido en el suelo, bioacumulándose en alimentos. La principal vía de intoxicación en humanos es la ingestión de alimentos que contienen HCB. El objetivo de este trabajo fue analizar en un modelo de intoxicación por HCB en ratas, parámetros relacionados con porfiria, daño a macromoléculas y apoptosis en tejido hepático. Para ello se mi-

dieron porfirinas hepáticas, 8OH-dG en orina, y se realizó una técnica histológica para evaluar apoptosis. Durante 5 días consecutivos se administró, mediante sonda gástrica, a ratas Wistar hembras, una solución de HCB (100 mg/kg) disuelto en aceite (10 ml/kg). Las ratas fueron eutanasiadas, previo ayuno, a la 2°, 4°, 6°, 9°, 12° y 15° semanas luego de la intoxicación. Los resultados obtenidos evidenciaron que a medida que transcurren las semanas, posteriores a la intoxicación, se produjo un aumento en los niveles de porfirinas hepáticas (semana 15 vs. control:  $193,75 \pm 21,66$  vs.  $1,93 \pm 0,10$  Ug porf/g). Por otro lado, los niveles de 8OH-dG también aumentaron conforme pasaba el tiempo posterior a la intoxicación (semana 12 vs. control:  $119,05 \pm 8,6$  vs.  $6,2 \pm 0,3$  ng 8-OH-dG en orina de 24 hs/mg de creatinina). Por último, a partir de la tinción hematoxilina/eosina se pudo calcular el índice apoptótico el cual aumentó en la semana 12 y disminuyó en la semana 15 (semana 12: 21,42 %, semana 15: 6,67 %, control: 2,81 %). Estos resultados sugieren que en este modelo de administración de HCB, se producen alteraciones en el camino de síntesis del hemo indicativos de una porfiria del tipo crónica, daño a macromoléculas como el DNA, y apoptosis.

### **Exposición a metales pesados, valoración de disfunción endotelial por microalbuminuria**

#### **Heavy metals exposition, assessment of endothelial dysfunction by microalbuminuria**

Soria, Norma<sup>1</sup>; Feldman, Gabriela<sup>1</sup>; D'Urso, Marcela<sup>2</sup>; Martínez Riera, Nora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Toxicología. <sup>2</sup>Cátedra de Bioestadística. Facultad de Medicina. UNT. Tucumán. Argentina.  
norymar2063@gmail.com

Dentro de los metales pesados plomo y arsénico entre otros, pueden modificar la función endotelial. La microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, refleja alteración temprana y generalizada de la misma; es marcador de riesgo renal, cardiovascular y un potente indicador de riesgo de morbi - mortalidad cardiovascular.

Objetivo: Evaluar si en un modelo experimental tratado con plomo, plomo + arsénico y arsénico se produce microalbuminuria, y determinar cuál de las tres exposiciones genera disfunción endotelial más severa.

Se trabajó con 4 grupos de ratas blancas, cepa Wistar (n: 6 c/grupo), grupo 1: 1000 ppm de acetato de plomo (AcPb) durante 1 mes, grupo 2; 1000 ppm de AcPb (1mes) + 0,01 ppm arsenito de Na (5 meses); grupo 3: arsenito de Na 0,01 ppm (5 meses); el cuarto grupo constituyó el control no tratado. Determinación de plumbemia y arsénico en el agua de bebida de las ratas para lograr una concentración de 0,01 ppm, con el método de AQuasay. Microalbuminuria por el método turbidimétrico.

Resultados: ratas controles valor medio microalbuminuria:  $2,41 \pm 0,22$  mg/dl. Ratas 1000 ppm:  $9,11 \pm 1,20$  mg/dl. El grupo con plomo + arsénico:  $8,07 \pm 1,51$  mg/dl y el grupo con arsénico solo:  $4,17 \pm 0,59$  mg/dl. Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) con comparaciones múltiples de Bonferroni, nivel de significación del 5 %. De este análisis se desprende que hay diferencias entre las medias  $p < 0,0001$ . De las comparaciones múltiples, el valor medio del control es significativamente menor que los otros 3 tratamientos. No hay diferencias significativas entre las medias de plomo + As y 1000 ppm de Pb. La media de las ratas tratadas con As es significativamente menor que los otros dos grupos.

Este estudio mostró la prevalencia de microalbuminuria en las ratas tratadas con plomo, comparado con los otros grupos, siendo este metal el verdadero inductor de disfunción endotelial, fortaleciendo el rol que cumple el plomo en la génesis de enfermedades cardiovasculares.

Proyecto evaluado y subsidiado por SCAIT (Secretaría de Ciencia, Arte e Innovación Tecnológica). UNT

### **Evaluación de iNOS, NF-κB y moléculas pro-angiogénicas bajo tratamiento con eritropoyetina en el daño microvascular renal séptico**

#### **iNOS, NF-κB and pro-angiogenic molecules assessment with erythropoietin treatment on septic renal microvascular injury**

Stoyanoff, Tania R.; Todaro, Juan S.; Rodríguez, Juan P.;

Aguirre, María V.

Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas. Facultad de Medicina. UNNE. Moreno 1240. CP: 3400. Corrientes.

taniastoyanoff@gmail.com

La disfunción microvascular durante la sepsis es un fuerte predictor de mortalidad. La sepsis es una de principales causas de injuria renal

aguda (IRA). La administración de lipopolisacáridos (LPS) en animales reproduce muchas de sus manifestaciones clínicas, incluida la IRA. Un factor predominante en ésta es la injuria endotelial, que causa desbalance entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, hipoxia renal, activación inflamatoria local, entre otros.

Eritropoyetina (EPO) es una hormona citoprotectiva que ejerce efectos antiinflamatorios, antioxidantes, pro-angiogénicos y/o antiapoptóticos en numerosos tejidos.

El objetivo fue evaluar los efectos renoprotectores de EPO sobre la hipoxia e injuria microvascular, a través de la expresión del Factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), la expresión del par Factor de Crecimiento Vascular Endotelial y su receptor 2 (VEGF/VEGFR-2), la Molécula de Adhesión Plaquetaria y Endotelial -1 (PeCAM-1), la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y del Factor Nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) en la IRA inducida por LPS.

Ratones machos Balb/c fueron divididos en cuatro grupos: Control, LPS (8 mg/kg, ip.), EPO (3000 UI/kg, sc.) y LPS+EPO. Se evaluó la funcionalidad renal y la histopatología. Las expresiones de EPO-R, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VEGFR-2, PeCAM-1, iNOS y NF- $\kappa$ B fueron determinadas por inmunohistoquímica y Western blotting a las 12, 24 y 48 hs post EPOrh. Se realizó ANOVA y Test de Bonferroni. El grupo LPS+EPO evidenció una mejora significativa tanto de la función renal ( $P < 0.01$  vs grupo LPS) como de las alteraciones histopatológicas comparadas con el grupo LPS. El tratamiento con EPOrh disminuyó significativamente HIF-1 $\alpha$  ( $P < 0,01$  vs grupo LPS), evidenciando que atenúa la hipoxia renal. Además, demostró atenuar la injuria microvascular restituyendo la expresión de PeCAM-1 y disminuyendo iNOS y NF- $\kappa$ B. Finalmente se evidenció que EPO además promueve la angiogénesis renal a través del incremento en la expresión de VEGF y VEGFR-2.

## OTRAS ÁREAS

**Implementación de un nuevo sistema de evaluación en la asignatura Toxicología Forense. Entre la tradición y el cambio**

**New evaluation system in Forensic Toxicology: between tradition and change**

*Olivera, Nancy M.; Quiroga, Patricia N.*

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Junín 956 7° C.A Bs.As. (C1113ADD). Tel/ fax: +5411-4964-8283/4

[olivera@ffyb.uba.ar](mailto:olivera@ffyb.uba.ar)

[pquiroga@ffyb.uba.ar](mailto:pquiroga@ffyb.uba.ar)

Se presenta la experiencia adquirida en la práctica de evaluación de la asignatura Toxicología Forense, carrera de Bioquímica, orientación Bioquímica Legal y Forense, FFyB-UBA. Su implementación significó una oportunidad de cambio en la filosofía educativa, tanto para docentes como alumnos. Se utilizó el campus virtual como herramienta de intercambio de conocimientos, planificación de actividades y comunicación, en un espacio que los alumnos han hecho propio en su vida diaria.

Se efectuó un cambio en el sistema de evaluación como propuesta innovadora, sustituyendo el examen formal, con el objetivo de convertir el proceso de evaluación, en una experiencia de aprendizaje, planteando un desafío cognitivo al estudiante.

Se programó un sistema de evaluación a través de la resolución de causas judiciales planteadas como situaciones reales (Pericia) a partir de la primera semana de clase, con el propósito de que el alumno integre y aplique los conocimientos adquiridos durante todo su ciclo de formación y en esta asignatura.

La elaboración de la pericia se acredita como instancia de evaluación final. El alumno protagonista, presenta su producción escrita, la defiende en forma oral, demostrando la apropiación de contenidos conceptuales al resolver un problema que puede ser transferido a otro similar en su futura vida profesional.

El rendimiento académico expresado como porcentaje de aprobación en estos primeros 3 años fue del 70 % y asociado con una instancia de corrección, reflexión y reelaboración, alcanzó el 100 %. En las encuestas, este cambio fue apreciado como motivador, buen sistema de evaluación, pero factible de mejorar a través de un incremento en la interacción docente-alumno.

Aun cuando no hay un único modelo, pensamos en un tipo de evaluación colaborativa en principio y pretendemos llegar a una evaluación invisible, ligando las actividades de aprendizaje con la convicción de seguir aprendiendo por el resto de su ejercicio profesional.

**Implicancia del grado de alcoholemia en las causas de muerte de la**

## Provincia de Corrientes- Argentina Implication of the degree of alcohol in the causes of death in the province of Corrientes-Argentina

Rinaldi, Diego S.<sup>1</sup>; Bogado, María L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Químico del Instituto Médico Forense del Poder Judicial de Corrientes. Esparta 3299 (CP W3400BAO) Tel /Fax: 0379 4475550. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura de la UNNE. Avenida Libertad 5470 (CP 3400) Tel/Fax: 0379 4473931

dsrinaldi@hotmail.com

El alcohol etílico es un líquido que procede de la fermentación de sustancias azucaradas, del almidón y de la celulosa. Constituye el elemento activo de las bebidas espirituosas o alcohólicas. Puede dar lugar a una intoxicación común, accidental o voluntaria y profesional. No es posible silenciar la importancia criminógena y criminalística de la embriaguez, que dan lugar a variados y difíciles problemas judiciales siendo el alcohol un factor criminógeno general de primer orden. En el presente trabajo se comprobará la influencia del alcohol como droga de abuso en la muerte de las personas en la Provincia de Corrientes basándose en la cuantificación de etanol en muestras forenses.

En este contexto, se plantean los objetivos: analizar la presencia de etanol en diversas muestras forenses de individuos fallecidos por diversas causas, realizar una recopilación estadística de los archivos del Instituto Médico Forense para correlacionar los resultados de las alcoholemias de los cinco últimos años con las causas de muerte y así obtener un balance de la implicancia de esta droga en la muerte de las personas en la Provincia de Corrientes. Para el desarrollo del trabajo, se trabajó con un Cromatografo Gaseoso FID con Headspace, gases ultrapuros, viales y material de vidrio graduado. Se utilizó soluciones testigos de etanol y butanol de grado analítico.

A partir de los resultados obtenidos y del relevamiento estadístico de datos del período 2009-2013 se comprobó que de las autopsias que presentaron alcoholemia positiva al momento del deceso, el mayor porcentaje se presentó en aquellas cuya causa de muerte fue suicidio por ahorcadura. En cuanto a la relación con los períodos de alcoholemia se concluyó que niveles de alcohol en sangre correspondientes al tercer período (1,5 a 3,00 g/l) son los predominantes en las diversas causas

de muerte, además se demostró que del total de muertes anuales en la Provincia de Corrientes aproximadamente un 70 % cursan con alcoholemia positiva.

## Fito-intoxicaciones en animales de compañía: reporte de un caso leve y uno fatal

### Phyto-intoxications in companion animals: a mild and a severe case report

Zeinsteger, Pedro<sup>1</sup>; Valverde, Nilda<sup>2</sup>; Marchetti, Laura<sup>1</sup>; Mestorino, Nora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LE-FyT). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. 60 y 118 S/N (1900) La Plata. Teléfono: 0221 423-6663. <sup>2</sup>Veterinaria "Reino de Asis". Avenida 8 E/calle 7 y 9. (20101) Alajuela, Costa Rica.

pzeins@fcv.unlp.edu.ar

Las intoxicaciones provocadas por plantas tóxicas son frecuentes en medicina veterinaria, especialmente en grandes especies. En felinos y caninos ocurren en forma esporádica, siendo el canino la especie más afectada. La ingestión de plantas ocurre en animales de corta edad, principalmente por el factor aburrimiento. La diversidad de compuestos presentes en las plantas potencialmente peligrosos es amplia, pudiendo ejercer diversos efectos. El objetivo central de este trabajo es la presentación de un caso de intoxicación leve por *Monstera deliciosa* ("costilla de Adán") y uno fatal por *Brunfelsia pauciflora* ("jazmín paraguayo") en dos caninos. El primer caso, un Mastín Napolitano de 8 meses de edad con buen estado sanitario, se presentó a la consulta con sialorrea, disfagia, hiperemia de la cavidad oral y edema en el rostro. Esta signología se debe a la presencia de cristales aciculares de oxalato de calcio en la planta. En el domicilio se comprobó la existencia de fragmentos de un ejemplar de "costilla de Adán" con destrucción total de la planta. El tratamiento para el paciente se basó en el uso de fluidoterapia, antihistamínico y corticoide, con evolución favorable. El segundo caso se trata de un canino, raza Caniche de 2 años, el cual se presentó con midriasis, taquicardia, taquipnea, hipertermia y excitación. Este último, evolucionó en 24 horas hacia la depresión profunda, convulsiones y vómitos con material vegetal. El tratamiento incluyó el uso de fluidos, carbón activado y diazepam para abolir las convulsiones; pese a esto el paciente muere

finalmente al día siguiente. El vómito fue analizado y se corroboró la presencia de bayas de "jazmín paraguayo", cuyos principios activos pertenecen al grupo de los alcaloides tropánicos. Estas plantas ornamentales reportan pe-

ligrosidad de diversa gravedad para animales de compañía y es necesario que el veterinario conozca la morfología y la fitoquímica para el reconocimiento y la instauración del tratamiento adecuado.

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

---

*Acta Toxicológica Argentina* (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Integra, desde el año 2007, el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través de SciELO Argentina.

*Acta Toxicológica Argentina* tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, imágenes, resúmenes de tesis, cartas al editor y noticias.

**Los artículos originales** son trabajos de investigación completos y deben presentarse respetando las siguientes secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados y Discusión (que pueden integrar una sección conjunta).

**Los reportes de casos** son descripciones de casos clínicos que por sus características signifiquen un aporte importante a la Toxicología.

**Las comunicaciones breves** son trabajos de menor extensión pero con connotación toxicológica novedosa y que signifiquen un aporte al campo toxicológico.

**Las revisiones o actualizaciones** comprenden trabajos en los cuales se ha realizado una amplia y completa revisión de un tema importante y/o de gran interés actual en los diferentes campos de la toxicología.

**Los artículos de divulgación** y artículos especiales son comentarios de diversos temas de interés toxicológico.

**Las notas técnicas** son descripciones breves de técnicas analíticas o dispositivos nuevos avalados por trabajos experimentales concluyentes.

**Las imágenes en Toxicología** pueden corresponder a imágenes relacionadas con la toxicología, desde lo artístico a los aspectos biológicos: plantas tóxicas, hongos tóxicos, animales venenosos, animales ponzoñosos, floraciones algales, químicos, alteraciones ambientales, casos clínicos, diagnóstico por imágenes (radiografía, electrocardiogramas, ecografías, angiografía, tomografía, resonancia magnética, microscopía óptica o electrónica, etc.).

El objetivo de la Sección Imágenes en Toxicología es la publicación de imágenes originales

(1-2 figuras de alta calidad) o clásicas interesantes o hallazgos inusuales que faciliten el diagnóstico clínico, de laboratorio o eco-epidemiológico de causas con origen toxicológico. Las imágenes pueden no ser excepcionales, pero sí ilustrativas.

El título debe ser corto y descriptivo. Si la imagen es una imagen clínica, el texto debería ser una descripción de la presentación del paciente seguida por puntos relevantes explicativos y el diagnóstico final. Las imágenes deberían incluir una leyenda descriptiva. Si la imagen corresponde a otros puntos de la toxicología, se debe incluir una breve descripción del contexto de la misma en el texto.

Por favor, utilice flechas o signos para identificar los puntos de interés en la imagen. En los casos clínicos remueva cualquier información de identificación del paciente.

El máximo de palabras recomendado es: resumen 200, texto 1000 y no más de 12 referencias.

Se aceptará un máximo de 3 autores por imagen.

En caso que la imagen no sea original, debe acompañarse de la autorización del propietario o de quien posea los derechos de la misma, lo que debe estar indicado en la nota que se presente al Comité Editorial de Acta Toxicológica Argentina.

**Los resúmenes de tesis:** son resúmenes ampliados que describen tesis de Maestría o Doctorales aprobadas. Estas deben incluir copia de la aprobación de la tesis con la declaración jurada del autor y su director. El texto no debe superar los 1000 caracteres.

*Acta Toxicológica Argentina* (en adelante *Acta*), publicará contribuciones en español, portugués y/o inglés. Todas serán evaluadas por al menos dos revisores; la selección de los mismos será atributo exclusivo de los editores. Este proceso determinará que el mencionado Comité opte por rechazar, aceptar con cambios o aceptar para su publicación el trabajo sometido a su consideración. La identidad de autores y revisores se mantendrá en forma confidencial.

### Envío de manuscritos

El envío de manuscritos se realizará a través del Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) del Centro Argentino de Infor-

mación Científica y Tecnológica (CAICYT). En la página web del PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> se encuentran las instrucciones para los autores.

### **Gratuidad de las publicaciones**

El envío, revisión, edición y publicación de cualquier tipo de material técnico científico o de divulgación aceptado por Acta Toxicológica Argentina es totalmente gratuito para los autores, no debiendo estos abonar ningún tipo de costo para su publicación ni para ninguna de las etapas previas.

### **Derechos de autor**

Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de autor y garantizan a la revista el derecho de ser la primera publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho sobre sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, [HYPERLINK "http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/"](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/) Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

### **Derechos de publicación**

Los autores retienen los derechos de publicación. Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de publicación y garantizan a la revista el derecho de ser el primer sitio de publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho para publicar sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, [HYPERLINK "http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/"](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/) Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

### **Aspectos generales en la preparación del manuscrito para artículo original**

Los manuscritos deberán redactarse con procesador de texto (Microsoft Word versión 2003 o superior), a doble espacio (incluso los resúmenes, referencias y tablas) con un tamaño mínimo de letra Arial en 12 puntos. Las páginas deberán numerarse desde la portada. Las letras en negrita o itálica se usarán sólo cuando corresponda.

En la primera página se indicará: título del trabajo, nombres y apellidos completos de todos los autores; lugar de trabajo (nombre de la institución y dirección postal); de haber autores con distintos lugares de trabajo se colocarán superíndices numéricos -no encerrados entre paréntesis- junto a los nombres, de manera de identificar a cada autor con su respectivo lugar de trabajo; fax y/o correo electrónico del autor responsable de la correspondencia (que se indicará con un asterisco en posición de superíndice ubicado junto al nombre).

En la segunda página se incluirá el título en inglés y el resumen en el idioma del artículo y en inglés, seguido cada uno de ellos de una lista de cuatro palabras clave, en el idioma correspondiente. Si el trabajo estuviese escrito en inglés, deberá tener un resumen en español. Las palabras clave iniciarán con mayúscula e irán separadas por punto y coma.

**Introducción.** Incluirá antecedentes actualizados acerca del tema en cuestión y los objetivos del trabajo definidos con claridad.

**Materiales y métodos.** Contendrá la descripción de los métodos, aparatos, reactivos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente para permitir la reproducción de los experimentos.

**Consideraciones éticas.** En todos los estudios clínicos se deberá especificar el nombre del Comité de Ética e Investigación que aprobó el estudio y que se contó con el consentimiento escrito de los pacientes. En todos los estudios con organismos no humanos, se deberán especificar los lineamientos éticos con respecto al manejo de los mismos durante la realización del trabajo.

**Análisis estadístico.** Se deberán informar las pruebas estadísticas con detalle suficiente como para que los datos puedan ser verificados por otros investigadores y fundamentar el empleo de cada una de ellas. Si se utilizó un

programa estadístico para procesar los datos, éste deberá ser mencionado en esta sección.

**Resultados.** Se presentarán a través de una de las siguientes formas: en el texto, o mediante tabla/s y/o figura/s. Se evitarán repeticiones y se destacarán sólo los datos importantes. Se dejará para la sección Discusión la interpretación más extensa.

Las **tablas** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos, con las leyendas y/o aclaraciones que correspondan al pie. Las llamadas para las aclaraciones al pie se harán empleando números arábigos entre paréntesis y superíndice. Sólo los bordes externos de la primera y la última fila y la separación entre los títulos de las columnas y los datos se marcarán con línea continua. No se marcarán los bordes de las columnas. Asegúrese que cada tabla sea citada en el texto. Las **figuras** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos. Los dibujos deberán estar en condiciones que aseguren una adecuada reproducción. Los gráficos de barras, tortas o estadísticas deberán tener formato GIF. Los números, letras y signos tendrán dimensiones adecuadas para ser legibles cuando se hagan las reducciones necesarias. Las referencias de los símbolos utilizados en las figuras deberán ser incluidas en el texto de la leyenda.

Las **fotografías** deberán ser realizadas en blanco y negro, con buen contraste, en papel brillante y con una calidad suficiente (mínimo 300 dpi) para asegurar una buena reproducción. Los dibujos originales o las fotografías tendrán al dorso los nombres de los autores y el número de orden escritos con lápiz.

Las fotos para la versión electrónica deberán ser realizadas en el formato JPEG o GIF, con alta resolución. Tanto las figuras como las fotografías deberán ser legibles. El tamaño mínimo será media carta, es decir, 21 x 15 cm, a 300 dpi. En todos los casos se deberá indicar la magnificación utilizada (barra o aumento).

Los epígrafes de las figuras se presentarán exclusivamente en una hoja aparte, ordenadas numéricamente y deberán expresar específicamente lo que se muestra en la figura.

**Abreviaturas.** Se utilizarán únicamente abreviaturas normalizadas. Se evitarán las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

**Unidades de medida.** Las medidas de longi-

tud, talla, peso y volumen se deberán expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los editores podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

**Nomenclatura.** En el caso de sustancias químicas se tomará como referencia prioritaria a las normas de la IUPAC. Los organismos se denominarán conforme a las normas internacionales, indicando sin abreviaturas el género y la especie en itálica.

**Discusión.** Se hará énfasis sobre los aspectos del estudio más importantes y novedosos y se interpretarán los datos experimentales en relación con lo ya publicado. Se indicarán las conclusiones a las que se arribó, evitando la reiteración de datos y conceptos ya vertidos en secciones anteriores.

**Agradecimientos.** Deberán presentarse en letra Arial con un tamaño de 10 puntos y en un sólo párrafo.

**Bibliografía.** Las citas bibliográficas se señalarán en el texto mediante el apellido del/los autor/es (hasta dos autores) y el año de publicación todo entre paréntesis, separados por punto y coma en el caso de más de una cita, empezando por la cita más antigua a la más actual. En el caso de más de dos autores se señalará el apellido del primer autor seguido de y col. y el año de la publicación.

Ejemplos:

“La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)”.

“El consenso general es que sería deseable que la ingesta total de cafeína durante el embarazo no supere los 300 mg/día (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser y Allen 2002; Nawrot y col. 2003)”.

Las referencias bibliográficas completas se incluirán al final del manuscrito bajo el título de Bibliografía Citada, en orden alfabético, con el

nombre de todos los autores en cada caso.

Ejemplos:

1. **Artículo estándar en publicación periódica**

Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287.

2. **Libros y monografías**

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A.. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.

3. **Capítulo de libro**

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B., Kinzler K.W., editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. **Material electrónico**

a. Artículo en publicación periódica en internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [en línea]. 2002 Jun. [consulta 12 de Agosto 2002];102(6):[1 p.].

Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

B. Página en internet

Cancer-Pain.org [en línea]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado al 16 de Mayo de 2002; consulta 9 de Julio de 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

c. Parte de una página de internet

American Medical Association [en línea]. Chicago: The Association; c1995-2002 [actualizado al 23 de Agosto de 2001; consulta 12 de Agosto de 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Para la correcta citación de posibles referencias bibliográficas que pudiesen no citarse en este instructivo, consultar el estilo propuesto por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

## INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

---

*Acta Toxicológica Argentina* (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) is the official publication for scientific promotion of the *Asociación Toxicológica Argentina*. It is a member of the *Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas* (Basic Core of Argentinean Scientific Journals) since 2007. Full articles can be accessed through SciELO Argentina electronic library.

The goal of *Acta Toxicológica Argentina* is to publish articles concerning all areas of Toxicology, including original articles, case reports, short communications, revisions, popularization of science articles, technical notes, images, thesis summaries, letters to the editor and relevant news.

**Original articles** must detail complete research and should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion (the last two can be combined into one section).

**Case reports** include description of clinical case studies which represent a contribution to the field of Toxicology.

**Short communications** are brief, concise articles that contribute to the respective area of Toxicology.

**Revisions or updates** comprise studies where an extensive revision of a topic of current importance and/or interest has been carried out.

**Articles concerned with popular science and special articles** can comment on a broad range of toxicological topics.

**Technical notes** should briefly describe new devices or analytical techniques validated by conclusive experimental studies.

**Images in Toxicology** may be images related with Toxicology from the artistic to the biological and medical aspects: toxic plants, toxic fungi, venomous animals, poisonous animals, algal bloom, chemicals, environmental ecotoxicological alterations, clinic cases, diagnostic images (radiograph, electrocardiogram, echography, angiography, tomography, magnetic resonance Image, optic or electron microscopy, etc).

The objective of the Section of Images in Toxicology is the publication of original images (1-2 high quality figures) of classic, interesting or unusual findings that facilitate the clinical, laboratorial or eco-epidemiological diagnosis of toxicological origin.

Such images should be not necessarily exceptional, but illustrative.

The title should be short and descriptive. If the image is a clinic image, text should be a description of the patient presentation, followed by relevant explicative points and the final diagnosis. Images should include a descriptive legend. If the image is of other fields of the toxicology, a brief description of the context should be included in the text.

Please use labels and arrows to identify points of interest on the image. In clinical cases remove any identifying patient information.

Maximum word guidance: abstract 100 words, text 1000 words. The number of references should not be over 12.

No more than three authors may be listed.

If the image is not original, the authorization of the author or whom posses the copyright must be added in the presentation letter to be presented to the Editorial Committee of *Acta Toxicológica Argentina*.

**Thesis summaries** are sufficiently detailed abstracts of approved doctoral or magisterial thesis. They must include a copy of acceptance and a sworn statement by the author and director, and should not exceed 1,000 characters.

Articles can be submitted to *Acta Toxicológica Argentina* (henceforth *Acta*) in Spanish, Portuguese or English. All submissions will be evaluated by at least two independent reviewers, selected by the editors. The Editorial board will base its decision to reject, accept with changes or accept for publication the submitted article on these reviews. The identity of authors and reviewers will not be disclosed throughout this process.

### Submission of manuscripts

Submission of manuscripts will be made through the Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) of the Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT). Instructions for authors will be found at the *Acta-PPCT-CAICYT* web page <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata>

### Free publishing costs

The submission, reviewing, editing and publishing of any kind of scientific or technical material or of any disclosure material accepted by

Acta Toxicological Argentina is totally free for authors, not having to pay any cost for its publication or for any of the previous stages.

### **Copyright**

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain copyright on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the rights of their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (always recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of its reproduction for commercial purposes, according to this kind of CC license.

### **Publishing rights**

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain the license of their article and the publication rights on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the license and rights to their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of reproduction of the work published for commercial purposes, according to this kind of CC license.

### **General guidelines in the preparation of manuscripts for original articles**

Articles must be written using a word processor (Microsoft Word 2003 or higher) with double-spacing throughout (including abstract, references and tables), and a minimum letter size of Arial 12. Manuscripts must contain page numbers on each page from the first page. The use of bold and italic letters must be limited to the bare minimum necessary.

First page should contain the article title, full name and affiliations of all authors, workplace (name of institution and postal address; if it differs between authors, numerical superscripts, not in parentheses, next to each author should be used to identify it); fax and/or e-mail address of the corresponding author (signaled by a subscript asterisk next to the name).

Second page must include an English title and the abstract, both in the language of submis-

sion and in English, each followed by four key words in the corresponding language. If the article is written in English, then the abstract in Spanish must be provided. Keywords must be headed by capital letters and separated by semicolons.

**Introduction.** It should include updated background references and clearly stated study goals.

**Materials and methods.** This section should describe the methods, devices, reagents and procedures used, sufficiently detailed to enable the experiments to be reproduced.

**Ethical considerations.** All clinical studies must specify the name of the Ethics and Research Committee responsible for the approval of the study, as well as the patients' written consent. Studies involving non human experimental subjects must give assurance that ethical guidelines for the protection of animal handling and welfare were followed.

**Statistical analysis.** The statistical tests employed should be properly explained and justified to allow verification by other researchers. If statistical software was used to process data, it should be mentioned.

**Results** can be showed through one of the following formats: text, tables or figures. Authors should avoid repetition, and only the relevant data should be presented. An extensive interpretation of the results should be left for the Discussion section.

**Tables** must be typed in separate pages and numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Legends or explanations should be included as footnotes. Marks for footnotes must be superscript Arabic numerals in parentheses. Continuous lines may be only used for the outer borders of the first and last row and to separate columns and data titles, not for outer borders of columns. Please make sure that each table is cited in the text.

**Figures** should be numbered consecutively with Arabic numerals and presented in separate pages. Drawings must be of good enough quality to ensure adequate reproduction. Bar, pie or statistical charts must be prepared in GIF format. Numbers, letters and signs within figures must be of the appropriate size to be legible when the final sizing takes place. All signs used must have a reference in the figure caption.

Black-and-white only **photographs** should

have proper contrast and a minimum resolution of 300 dpi. Submit all original drawings and photographs in glossy paper with the authors' name and figure number written in pencil in the back. For the electronic submission, photographs should be in high resolution JPEG or GIF formats. Both figures and photographs must be clearly legible. The minimum size for figures is half-letter paper size (21 x 15 cm) at 300 dpi. Magnification must be indicated whether by a scale bar or the magnification number.

Present figure captions in a separate page, accordingly numbered. Only the elements visible in the corresponding figure must be included in the caption.

**Abbreviations.** Authors should only use conventional abbreviations, avoiding their use in the title and abstract. When an abbreviation is first introduced in the text it must be preceded by the full term, except in the case of unit measures.

**Unit measures.** Length, size, weight and volume measures should be expressed according to the metric system (meter, kilogram, liter or their decimal multiples). Temperatures will be provided in degrees Celsius; blood pressure in millimeters of mercury.

All hematological and biochemical parameters should follow the metric system, according to the International System of Units (SI). However, editors could require that alternate units be provided before publication.

**Nomenclature.** For chemicals, authors should primarily adhere to IUPAC norms. Designate organism names according to international norms by stating the unabbreviated genus and species in italic.

**Discussion.** Emphasis should be placed on the most relevant and novel aspects of the study. Interpret experimental data in terms of previous published findings. Include conclusions without repeating data and concepts stated elsewhere.

**Acknowledgements.** Limit to a single paragraph, using Arial 10 lettering.

**References.** Citations in the text consist of the authors' last name (up to two authors) and the year of publication in parentheses. In the case of more than one citation, list them from the oldest to the newest and separate citations by semicolons. For more than two authors, only cite the first author's last name followed by *et al.* and the year of publication.

Examples:

"Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) is the psychoactive substance with the largest consumption worldwide (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)".

"During pregnancy the total consumption of caffeine should not exceed 300 mg/day (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser and Allen 2002; Nawrot *et al.* 2003)".

Full references must be listed alphabetically at the end of the manuscript under the subheading References.

Examples:

1. **Standard article in periodical publications**

Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.

2. **Books and monographs**

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. *Medical microbiology.* 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 2002.

3. **Book chapters**

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. P. 93-113.

4. **Electronic material**

a. Article published in an online journal  
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [on line]. 2002 Jun. [accessed August 12, 2002];102(6):[1 p.]. Available at: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

B. Website

Cancer-Pain.org [online]. New York: Association of Cancer On line Resources, Inc.; c2000-01[updated May 16, 2002; accessed July 9, 2002]. Available at: <http://www.cancer-pain.org/>.

c. Partial website

American Medical Association [online].

Chicago: The Association; c1995-2002 [updated August 23, 2001; accessed August 12, 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” proposed by the International Committee of Medical Journals Directors, available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

For correct citation please refer to the “Uniform

## INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

---

**Acta Toxicológica Argentina** (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) é o órgão oficial de difusão científica da Associação Toxicológica Argentina. Engloba o Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas, tem acesso a artigos e textos completos através da SciELO Argentina. **Acta Toxicológica Argentina** tem como objetivo a publicação de trabalhos relacionados com diferentes áreas da Toxicologia, em artigos originais, relatos de casos, comunicações breves, atualizações ou revisões, artigos de divulgação, resumos da tese, imagens, notas técnicas, cartas ao editor e notícias.

**Os artigos originais** são trabalhos de pesquisa completos e devem ser apresentados respeitando as seguintes seções: Introdução; Materiais e métodos; Resultados e Discussão (que podem integrar uma seção anexa).

**Os relatos de casos** são descrições de casos clínicos que tenham em suas características um significado ou aporte importante à Toxicologia.

**As comunicações curtas são trabalhos** de menor extensão, mas com conotação toxicológica inovadora e que aporte ao campo toxicológico.

**Resumos de tese:** Resumos ampliados que descrevem teses de Mestrado e Doutorado aprovadas. Estas devem incluir cópia da aprovação da tese com a declaração juramentada do autor e seu orientador. O texto não deve superar 1000 palavras.

**As revisões ou atualizações** compreendem trabalhos nos quais se tenha realizado uma ampla e completa revisão de um tema importante e/ou de grande interesse atual nos diferentes campos da toxicologia.

**Os artigos de divulgação e artigos especiais** são comentários de diversos temas de interesse toxicológico.

**Imagens em Toxicologia** podem corresponder a imagens relacionadas com a toxicologia, desde o artístico aos aspectos biológicos: plantas tóxicas, fungos tóxicos, animais venenosos, animais peçonhentos, florações de algas, químicos, alterações ambientais, casos clínicos, diagnóstico por imagens (radiografia, eletrocardiogramas, ecografias, angiografia, tomografia, ressonância magnética, microscopia óptica ou eletrônica, etc.).

O objetivo da Sessão Imagens em Toxicologia é a publicação de imagens originais (1-2 figuras de alta qualidade) ou clássicas interessantes

ou achados pouco usuais que facilitem o diagnóstico clínico, laboratorial ou eco epidemiológico de causas com origem toxicológica.

As imagens não devem ser excepcionais, mas sim ilustrativas.

O título deve ser curto e descritivo. Se a imagem é uma imagem clínica, o texto deveria ser uma descrição da apresentação do paciente seguida por pontos relevantes explicativos e o diagnóstico final. As imagens deveriam incluir uma legenda descritiva. Se a imagem corresponde a outros pontos de toxicologia, se deve incluir uma breve descrição do contexto da mesma no texto.

Por favor, utilize flechas ou símbolos para identificar os pontos de interesse na imagem. Nos casos clínicos remova qualquer informação de identificação do paciente.

O máximo de palavras recomendado é: Resumo 200, Texto 1000 e não mais de 12 referências.

Não deve haver mais de três (3) autores.

No caso que a imagem não seja original, deve ser acompanhada de autorização do proprietário ou de quem possua os direitos da mesma, o que deve estar indicado na nota que apresentada ao Comitê Editorial da Acta Toxicológica Argentina.

**As notas técnicas** são descrições breves de técnicas analíticas ou dispositivos novos ou apoiados por trabalhos experimentais conclusivos.

**Acta Toxicológica Argentina** (em adiante **Acta**) publicará contribuições em espanhol, português e/ou inglês. Todas serão avaliadas por pelo menos dois revisores; a seleção dos mesmos será atributo exclusivo dos editores. Este processo determinará que o mencionado Comitê opte por rejeitar, aceitar com alterações ou aceitar para publicação o trabalho submetido à sua consideração. A identidade dos autores e revisores será mantida de forma confidencial.

### Envio de trabalhos

O envio de manuscritos será realizado através do Portal de Publicações Científicas e Técnicas (PPCT) do Centro Argentino de Informação Científica e Tecnológica (CAICYT). Na página web do PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> estão apresentadas as instruções para autores.

### **Custos de publicação gratuitos**

O envio, revisão, edição e publicação de qualquer tipo de material de divulgação científica ou técnica aceita pela Acta Toxicológica Argentina é livre para os autores, não ter que pagar qualquer custo para publicação ou qualquer das fases anteriores.

### **Direitos autorais**

Acta Toxicológica Argentina é uma open access publicação com uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Autores mantêm seus direitos autorais e garantir a o revista o direito de ser a primeira em publicação da obra. Autores mantêm os direitos a seu trabalho sob as regras da licença CC BY-NC, Licença Pública Creative Commons para a partilha de trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista. Os autores são livres para usar a obra para qualquer fim, menos comercial, de acordo com este tipo de licença CC.

### **Os direitos de publicação**

Acta Toxicológica Argentina é uma open access publicação com uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Autores mantêm seus direitos de publicação e licença e garantir a o revista o direito de ser a primeira em publicação da obra. Autores mantêm os direitos a seu trabalho sob as regras da licença CC BY-NC, Licença Pública Creative Commons para a partilha de trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista. Os autores são livres para usar a obra para qualquer fim, menos comercial, de acordo com este tipo de licença CC.

### **Aspectos gerais na preparação do trabalho como artigo original**

Os trabalhos devem ser digitados em processador de texto (Microsoft Word versão 2003 ou superior), **com espaço duplo** (inclusive resumos, referências e tabelas) com tamanho mínimo de letra Arial 12. As páginas deverão ser numeradas desde a capa. As letras em **negrito** ou **itálico** serão usadas somente quando responder.

Na primeira página deverá estar indicado: título do trabalho, nomes e sobrenomes completos de todos os autores; lugar de trabalho (nome da instituição e endereço postal), se houver autores com distintos lugares de trabalho, deverão ser colocados superíndices numéricos, não entre parênteses, junto aos nomes, para identificar cada autor com seu respectivo lugar

de trabalho; fax e/ou correio eletrônico do autor responsável correspondente (que será indicado com um asterisco na posição de super-índice localizado junto ao nome).

Na segunda página será incluído título em inglês e o resumo no idioma do artigo e em inglês, seguido cada um deles de uma lista de quatro palavras-chave, no idioma correspondente. Se o trabalho estiver escrito em inglês, deverá apresentar um resumo em espanhol. As palavras-chave devem começar com letra maiúscula e estar separadas por ponto-e-vírgula.

**Introdução.** Deve incluir antecedentes atualizados sobre o tema em questão e objetivos do trabalho definidos com clareza.

**Materiais e métodos.** Deverá conter a descrição dos métodos, equipamentos, reativos e procedimentos utilizados, com detalhes suficientes para permitir a repetição dos experimentos.

**Considerações éticas.** Em todos os estudos clínicos deverá estar especificado o nome do Comitê de Ética e Investigação que aprovou o estudo e que foi realizado com o consentimento escrito dos pacientes. Em todos os estudos com organismos não humanos, devem estar especificadas as linhas éticas com respeito ao manejo dos mesmos durante a realização do trabalho.

**Análises estatísticas.** Devem ser informadas as provas estatísticas com detalhe suficiente para que os dados possam ser revisados por outros pesquisadores descrevendo detalhes de cada uma delas. Se for utilizado um programa estatístico para processar os dados, este deverá ser mencionado nesta seção.

**Resultados.** Deverão ser apresentados através de **uma** das seguintes formas: no texto, ou através de tabelas e/ou figura/s. Deverão ser evitadas repetições e serão destacados somente dados importantes. Deverá ser deixada para a seção Discussão a interpretação mais extensa.

As **tabelas** deverão ser apresentadas em folha à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos, com as aclarações correspondentes. Os avisos para esclarecimentos de rodapé deverão ser realizados empregando números arábicos entre parênteses e super-índice. Somente as bordas externas da primeira e última linhas e a separação entre os títulos das colunas e os dados deverão ser marcados com linha contínua. Não marcar as bordas das colunas. Assegurar-se de que cada tabela seja citada no texto.

As **figuras** deverão ser apresentadas em folhas à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos. Os desenhos deverão estar em condições que assegurem uma adequada repetição. Os gráficos de barras, tortas ou estatísticas deverão estar no formato GIF. Os números, letras e sinais deverão ter dimensões adequadas para serem legíveis quando forem impressas. As referências dos símbolos utilizados nas figuras deverão ser incluídas no texto da legenda.

As **fotografias** deverão ser feitas em branco e preto, com contraste, em papel brilhante e com qualidade suficiente (mínimo 300 dpi) para assegurar uma boa reprodução. Nos desenhos originais ou fotografias deverão constar, no verso, os nomes dos autores e número de ordem escritos com lápis.

As fotos para versão eletrônica deverão ser realizadas em formato JPEG ou TIFF, com alta resolução. Tanto as figuras quanto as fotografias deverão ser legíveis. O tamanho mínimo deverá ser de média carta, ou seja, 21 x 15 cm, a 300 dpi. Em todos os casos deverá estar indicado o aumento (barra o aumento).

As epígrafes das figuras deverão ser apresentadas exclusivamente em folha à parte, ordenadas e numeradas, e deverão expressar especificamente o que mostra a figura.

**Abreviaturas.** Serão utilizadas unicamente abreviaturas normalizadas. Deverão ser evitadas as abreviaturas no título e no resumo. Quando no texto se empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deverá ir precedida do termo completo, com exceção se tratar-se de uma unidade de medida comum.

**Unidades de medida.** As medidas de longitude, tamanho, peso e volume deverão ser expressas em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas serão expressas em graus Celsius e as pressões arteriais em milímetros de mercúrio. Todos os valores de parâmetros hematológicos e bioquímicos deverão ser apresentados em unidades do sistema métrico decimal, de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI). Não obstante, os editores poderão solicitar que, antes de publicar o artigo, os autores agreguem unidades alternativas ou diferentes das do SI.

**Nomenclatura.** No caso de substâncias químicas será tomada como referência prioritária as normas da IUPAC. Os organismos serão denominados conforme as normas internacionais, indicando sem abreviaturas o gênero e a

espécie em itálico.

**Discussão.** Terá ênfase sobre os aspectos mais importantes e inovadores do estudo, e serão interpretados dados experimentais em relação com o que já foi publicado. Serão indicadas as conclusões, evitando reiterar dados e conceitos já citados em seções anteriores.

**Agradecimentos.** Deverão ser apresentados em letra Arial, tamanho 10 e em um parágrafo.

**Bibliografia.** As citações bibliográficas deverão estar indicadas no texto por meio do sobrenome

de/os autor/es (até dois autores) e o ano de publicação, tudo entre parênteses, separados por ponto-e-vírgula, e no caso de mais de uma citação, deve-se começar pela mais antiga à mais atual. No caso de mais de dois autores, serão indicados o sobrenome do primeiro autor seguido de *et al.* e o ano da publicação.

#### Exemplos:

“A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é uma substância psicoativa mais consumida no mundo (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)”.

“Em um consenso geral, seria desejável que a ingestão total de cafeína durante a gravidez supere 300 mg/dia (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser y Allen 2002; Nawrot *et al.* 2003)”.

As referências bibliográficas completas serão incluídas ao final do trabalho, abaixo do título da Bibliografia Citada, em ordem alfabética, com o nome de todos os autores em cada caso.

#### Exemplos:

##### 1. Artigo padrão em publicação periódica

Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287.

##### 2. Livros e monografias

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A.. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.

##### 3. Capítulo de livro

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B., Kinzler K.W., editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw- Hill; 2002. p. 93-113.

#### **4. Material eletrônico**

##### **a. Artigo em publicação periódica em internet**

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [on-line]. 2002 Jun. [consulta 12 de Agosto 2002];102(6):[1 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article.

##### **b. Página de internet**

Cancer-Pain.org [en línea]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizado em 16 de Maio de 2002; consulta 9 de Julho de 2002]. Disponível em: [http:// www.cancer-pain.org/](http://www.cancer-pain.org/).

##### **c. Parte de uma página de internet**

American Medical Association [on-line]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizado em 23 de Agosto de 2001; consulta 12 de Agosto de 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Para a correta citação de possíveis referências bibliográficas que puderam não estar citadas neste documento, consultar o estilo proposto pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas em “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” disponível em: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

## ÍNDICE DE AUTORES

---

|                                    |                     |  |                |
|------------------------------------|---------------------|--|----------------|
| Aguilera, Laura .....              | 47                  | Burella, Pamela M. ....                        | 50             |
| Aguirre, María V. ....             | 83                  | Burgoon, Lyle .....                            | 31             |
| Alassia, Fiorela R.....            | 49                  | Cabagna, M. ....                               | 51             |
| Alcántara, María E. ....           | 54                  | Cabanillas, Laura M. ....                      | 29, 45, 60     |
| Alem, Diego .....                  | 10                  | Cáceres Wenzel, Marcela .....                  | 50             |
| Alonso María L.....                | 24                  | Cairone, Natalia A. ....                       | 28, 56         |
| Álvarez, Gloria .....              | 44, 46, 49          | Caldirola, Arnaldo.....                        | 19             |
| Alvarez, Ignacio D. ....           | 54                  | Camarda, Silvina .....                         | 49             |
| Alves, Jodel S. ....               | 42                  | Cambindo Botto, Adrián E. ....                 | 21             |
| Amoedo, Diego.....                 | 61                  | Campagno, Romina V.....                        | 78             |
| Andretich, María B. ....           | 74                  | Caorsi, Juan C.....                            | 24             |
| Andrinolo, Darío .....             | 22                  | Cappetta, Mónica .....                         | 9              |
| Ansell, Keith .....                | 19                  | Carbajosa, Sofia .....                         | 19             |
| Arcidiacono, Gabriel .....         | 22, 55, 65          | Carballo, Marta A. ....                        | 27, 35, 41     |
| Areny, Giselle .....               | 60, 61              | Cargnel, Elda G. ....                          | 23, 28, 56     |
| Artagaveytia, Nora .....           | 9                   | Cari, Cristina .....                           | 22, 55, 70     |
| Assalone, Melina I. ....           | 76                  | Carpinella, María C.....                       | 19             |
| Astolfo, María A. ....             | 64                  | Carro, Alejandra .....                         | 22, 57         |
| Atensio, Marita .....              | 11                  | Casabé, Norma B. ....                          | 50, 51         |
| Attademo, Andrés M. ....           | 51                  | Cassain, Virginia .....                        | 57             |
| Ávila Carreras, Natalia M. E. .... | 75                  | Castellano, Fabricio J.....                    | 29, 54         |
| Ayllón Cabrera, Iván.....          | 35, 41              | Castro, Gerardo D. ....                        | 81             |
| Baretta, Celeste .....             | 74                  | Castro, José A.....                            | 81             |
| Barreto, Juan O. ....              | 60, 61              | Cavasotto, Claudio N.....                      | 19             |
| Barroso Quiroga, M.Martha .....    | 73                  | Centre Becerra, Mayra D. ....                  | 60             |
| Bartos, Mariana .....              | 79                  | Cerdá, Roberto.....                            | 49             |
| Basack, Silvana B. ....            | 50                  | Chaler, Eduardo .....                          | 60             |
| Basso, Silvia .....                | 11                  | Charaf, Anahí .....                            | 29, 45         |
| Bell, Shannon .....                | 31                  | Chaufan, Gabriela .....                        | 46             |
| Berdasco, María .....              | 9                   | Chevalier, Alberto A. ....                     | 80             |
| Berenstein, Giselle .....          | 50                  | Chiacchio, Ricardo J. ....                     | 66             |
| Bertoni, Bernardo.....             | 9, 10               | Ciechanover, A. ....                           | 19             |
| Bianco Sadir, Graciela E. ....     | 35                  | Coalova, Isis .....                            | 46             |
| Bigliardi, R. ....                 | 12                  | Coelho R., Vanessa .....                       | 26, 40         |
| Bizantino, Guillermo.....          | 24                  | Cólus, Ilce M.S. ....                          | 17, 41         |
| Blanc, Lourdes .....               | 26                  | Confalonieri, Adriana .....                    | 71             |
| Bocco, José L. ....                | 19, 20              | Contreras, Valeria.....                        | 26             |
| Bogado, María L. ....              | 66, 84              | Coral, Gabriela .....                          | 11             |
| Bomparola, Sergio .....            | 13                  | Corrêa, Dione .....                            | 42             |
| Bonetto, Julián .....              | 45, 73              | Cortese, Silvia .....                          | 14, 27, 55,    |
| Bonillo, Mario .....               | 35                  | 56, 58, 59, 62, 62, 63, 63, 67, 67, 69, 69, 70 |                |
| Bovi Mitre, Graciela .....         | 75, 75, 76          | Cortez, Analía E. ....                         | 55, 56, 59, 67 |
| Bracesco, Nelson.....              | 26                  | Costantini, Martín H. ....                     | 81             |
| Branco, Cátia S. ....              | 37                  | Crapanzano, Gabriel. ....                      | 65             |
| Brandoni, Anabel .....             | 78                  | Cricco, Graciela .....                         | 38             |
| Bras, Cristina .....               | 81                  | Crocinielli, Mónica.....                       | 22             |
| Bras, Cristina .....               | 79                  | Curvale, Daniela A. ....                       | 73             |
| Bravin, Carolina .....             | 47                  | D´Urso, Marcela .....                          | 83             |
| Brescovich, Miguel .....           | 60, 61              | D´Agostino, Daniel .....                       | 22             |
| Brignoni, Lucía .....              | 9                   | da Silva, Amanda N. ....                       | 39             |
| Bugallo, Matias R. ....            | 27, 55, 56, 62, 62, | Da Silva, Fernanda R. ....                     | 39, 42         |
| 63, 67, 67, 69, 70                 |                     | Da Silva, Juliana .....                        | 25, 37, 39, 42 |

|   |                 |                               |                |
|---|-----------------|-------------------------------|----------------|
| Dal Maso, Diego .....                         | 60              | Gallegos, Cristina.....       | 79             |
| Dallegrave, Eliane.....                       | 26              | Gambaro, Rocío C. ....        | 17             |
| Damín, Carlos F. ....                         | 23, 27, 55, 56, | Garay Romero, Leticia.....    | 73             |
| 58, 59, 62, 62, 63, 67, 67, 69, 70            |                 | Garay, A. Elena .....         | 67             |
| de Campos Nebel, Marcelo .....                | 44              | Garay, Julio .....            | 62             |
| De Fino Fernanda T.....                       | 41              | García Puglisi, María S. .... | 28, 56         |
| De la Puente, Teresita .....                  | 35              | García, Ana L.H. ....         | 36, 37         |
| De Luca, Julio .....                          | 16, 35, 79      | García, Susana I. ....        | 60             |
| de Roodt, Adolfo R.....                       | 8               | Garrido, Betiana R. ....      | 49             |
| De Santi, Omar .....                          | 12, 28          | Garrido, Claudia V. ....      | 49             |
| de Souza, Luana P. ....                       | 26              | Gastaldi, Pablo .....         | 12, 28         |
| Dechiara, María P. ....                       | 48              | Ghanem, Carolina I.....       | 77             |
| Decker, Natalia .....                         | 40              | Giannuzzi, Leda .....         | 81             |
| Desimone, Martín.....                         | 33              | Gil, Patricia .....           | 57             |
| Di Nardo, Victoria 11, 14, 59, 63, 63, 69, 70 |                 | Gimenez, María Sofía .....    | 79             |
| Di Schiena, Johanna .....                     | 50              | Giono, Luciana E.....         | 21             |
| Di Tomaso, María V.....                       | 11              | Giorgi, Juan .....            | 67             |
| Dias, Johnny F. ....                          | 37              | Girardelli, Ana .....         | 57             |
| Díaz Gómez, María I. ....                     | 81              | Gómez, María E. ....          | 23, 67         |
| DiGiorgio Marina .....                        | 20              | Gonçalves, Graciela C. ....   | 26             |
| Disalvo, Liliana .....                        | 57              | Gonsebatt, María E.....       | 8              |
| Docampo, Cynthia .....                        | 12              | González Cid, Marcela .....   | 44             |
| Druwe, Ingrid L. ....                         | 31              | González, Carlos .....        | 47             |
| Eisenacht, Mariela .....                      | 44, 46          | González, Daniel E. ....      | 60, 61         |
| Enrique-Steinberg, Juliana H. ....            | 19              | Gottifredi, Vanesa.....       | 19, 20         |
| Escalera, Adriana .....                       | 75, 76          | Greco, Vanina .....           | 12             |
| Esteller, Manel .....                         | 9               | Gruc, Olga A. ....            | 76             |
| Fajardo, María A. ....                        | 49              | Gumilar, Fernanda .....       | 79, 81         |
| Fajre, Luis .....                             | 82              | Gutiérrez, Brenda .....       | 53             |
| Falguera, Florencia .....                     | 54, 71, 72      | Hazelhoff, María H. ....      | 80             |
| Fariás, María E.....                          | 32              | Hermida, Gladys .....         | 82             |
| Fariás, Silvia S. ....                        | 49              | Hernández, Paola.....         | 10             |
| Federico, María B. ....                       | 20              | Herrera, Luis A.....          | 7              |
| Feldman, Gabriela .....                       | 83              | Huespe, Iván A. ....          | 51             |
| Feldman, Gabriela .....                       | 82              | Ianuzzo, María P. ....        | 76             |
| Feltri, Adriana .....                         | 68              | Ibarra, Nancy E. ....         | 29             |
| Fermoselle, Gianninna.....                    | 47              | Irigoyen, Julián .....        | 28, 56         |
| Fernández de la Puente, Graciela .....        | 47              | Irigoyen, María H.....        | 44, 45, 46     |
| Fernández, Nicolás .....                      | 64, 71          | Junges, Celina .....          | 51             |
| Fernández, Ricardo A. ....                    | 14              | Kahl, Vivian .....            | 37, 42, 43     |
| Ferraro, Natalia, L. ....                     | 24              | Keller, María C. ....         | 65             |
| Ferraz, Alexandre B.F. ....                   | 26              | Kornblihtt, Alberto R. ....   | 21             |
| Ferraz, Johnny D.....                         | 42              | Lajmanovich, Rafael C. ....   | 51             |
| Fiardi, Susana .....                          | 11              | Leal, Mirna B. ....           | 26             |
| Fiorani, Viviana L.....                       | 34              | Lechner, Bernardo E. ....     | 67             |
| Fiorenza Biancucci, Gabriela .....            | 74              | Lencinas, Ileana .....        | 81             |
| Flores Blasco, Adriana G. ....                | 13              | Liddle, Pablo .....           | 11             |
| Flores, Johanna C. ....                       | 36              | Llebeili, Ruth .....          | 21             |
| Formosa Lemoine, Florencia .....              | 81              | Lombardo, Francisco D. ....   | 60             |
| Franco, Pablo .....                           | 24              | Lombardo, Guillermo .....     | 23             |
| Fuchs, Julio S. ....                          | 50, 51          | López Nigro, Marcela M.....   | 27, 35, 36, 41 |
| Gaioli, Marisa .....                          | 61              | López, Gabriel D. ....        | 81             |
| Gait, Nilda .....                             | 21              | Machado, Alejandro.....       | 19             |
| Galarza, Tamara .....                         | 38              | Macías, Claudia .....         | 47, 60         |
| Galeano, Zulema .....                         | 47              | Maciel, María E. ....         | 81             |

|                                    |         |                               |                    |
|------------------------------------|---------|-------------------------------|--------------------|
| Maciel-Ruiz, Jorge A. ....         | 8       | Nieto Moreno, Nicolás.....    | 21                 |
| Macrelli, Cristian S. ....         | 29      | Nieto, María M.....           | 22, 55, 57, 65     |
| Malinovsky, Valeria A. ....        | 23      | Nunes, Elia .....             | 26                 |
| Maluf, Yamila N. ....              | 66      | Nunes, Higor L.....           | 17                 |
| Manautou, José E. ....             | 77      | Odetti, Lucía M. ....         | 48                 |
| Manautou, José E. ....             | 30      | Olivera, Nancy M.....         | 64, 71, 84         |
| Mañay, Nelly .....                 | 18      | Olivero, Ofelia A. ....       | 7                  |
| March, H. ....                     | 46      | Olmos, Valentina .....        | 72, 72, 73         |
| Marchetti, Laura .....             | 79, 85  | Olszak, Diego .....           | 11                 |
| Marchevsky, Natalia J. ....        | 73      | Oneto, María L.....           | 50, 51             |
| Marino, Damián .....               | 48      | Orbea, Lisandro .....         | 77                 |
| Marossero, Mariángeles .....       | 72      | Orellana, Favio A.....        | 67                 |
| Márquez, Cecilia .....             | 71      | Ostera, Juan M. ....          | 45, 47, 49, 73     |
| Márquez, Nadia .....               | 28      | Padula, Gisel .....           | 16, 17             |
| Marroni, Norma P. ....             | 42      | Pagano, Eduardo .....         | 44, 45, 46, 49     |
| Martignetti, Claudio .....         | 60      | Paiz, Andrea .....            | 82                 |
| Martín, Gabriela .....             | 38      | Palmitelli, Micaela .....     | 44                 |
| Martínez De Marco, Mónica B. ....  | 60, 61  | Pansa, María F.....           | 19                 |
| Martínez Riera, Nora .....         | 82, 83  | Pantaleón, Carlos A. ....     | 75                 |
| Martínez, Leonardo .....           | 50      | Papa, Mariana .....           | 33                 |
| Martínez, María B. ....            | 74      | Papke, Débora K. M. ....      | 39                 |
| Martínez-López, Wilner .....       | 10, 17  | Parot Varela, María M.....    | 22, 64, 65         |
| Martinka, Evelyn .....             | 76      | Pauca, Amelia .....           | 65                 |
| Martins, Enrique .....             | 57      | Peltzer, Paola M. ....        | 51                 |
| Martins, Laura .....               | 57, 65  | Perachi Nordin, Adriane ..... | 39                 |
| Mastrángelo, Silvina .....         | 68      | Peral García, Pilar.....      | 40                 |
| Matamoros, Natalia .....           | 57      | Pereira, Patricia .....       | 26, 40             |
| Mathius, Teresa H.....             | 27, 55, | Pérez Catán, Soledad .....    | 33, 53             |
| 56, 62, 62, 63, 67, 67, 69, 70     |         | Pérez Coll, Cristina .....    | 33, 53, 53         |
| Matzenbacher, Cristina A. ....     | 36, 37  | Pérez, Adriana A. ....        | 49                 |
| Mausloff P., Débora .....          | 40      | Pérez, Laura B. ....          | 49                 |
| Mazzetti, Marta B. ....            | 77, 82  | Pérez, Luis O. ....           | 40                 |
| Melino, G.; Rossi, Mario .....     | 19      | Peroni , Roxana N. ....       | 35, 41             |
| Méndez, Ana M. ....                | 55, 57  | Petcheneshsky, Tatiana .....  | 18                 |
| Méndez, Raquel .....               | 76      | Pflugger, Pricila .....       | 26, 40             |
| Meseres, G. ....                   | 12      | Picada N., Jaqueline .....    | 26, 39, 40         |
| Mestorino, Nora .....              | 79, 85  | Piñeiro, Adriana .....        | 47, 60             |
| Minetti, Alejandra .....           | 79, 81  | Pires R., Thienne .....       | 40                 |
| Miranda, César .....               | 82      | Planes, Estela .....          | 19                 |
| Mohamad, Nora .....                | 38      | Poletta, Gisela L. ....       | 50, 52             |
| Molinari, Agustina .....           | 76      | Ponzinibbio, María V. ....    | 16, 17             |
| Montalto de Mecca, María .....     | 81      | Prado, Lismare S.....         | 26                 |
| Montserrat, Javier .....           | 50      | Prat, María Inés .....        | 81                 |
| Morgam-Martins, Maria Isabel ..... | 42      | Premoli, Suziane .....        | 42                 |
| Morilla, María J. ....             | 32      | Quevedo, María G. ....        | 22, 63, 64, 65     |
| Morón Goñi, Fernando A.....        | 27 ,    | Quintans, Leandro N. ....     | 81                 |
| 55, 56, 62, 62, 63, 67, 67, 69, 70 |         | Quinteros, Hugo .....         | 35                 |
| Mudry, Marta D. ....               | 52      | Quiroga, Ana .....            | 47                 |
| Mullen, Eduardo G. ....            | 22      | Quiroga, Patricia N. ....     | 45, 54, 64, 71, 84 |
| Muñoz, Manuel J.....               | 21      | Rald, Analía .....            | 20                 |
| Navoni, Julio A.....               | 72      | Ramos Chávez, Lucio A.....    | 8                  |
| Neira, Alejandra .....             | 14, 59  | Ramos, Kenneth S. ....        | 30                 |
| Neira, María A. ....               | 63, 69  | Remes Lenicov, Mariana.....   | 15, 66             |
| Nelson Mora, Janikua F. ....       | 8       | Reyes, Juliana. M. ....       | 42                 |
| Niekraszewicz, Liana .....         | 42      | Reynoso, R. ....              | 12                 |

|                                     |                |  |            |
|-------------------------------------|----------------|--|------------|
| Ribeiro, Diego L. ....              | 17, 41         | Souza, Melissa R.....                              | 42         |
| Ridolfi, Adriana S. ....            | 44, 46, 47, 49 | Souza, R.S. ....                                   | 43         |
| Rinaldi, Diego S. ....              | 66, 84         | Spairani, Leonardo U. ....                         | 73         |
| Ríos de Molina, María del C. ....   | 46             | Specian, Ana F.L. ....                             | 17, 41     |
| Risso, Marina V. ....               | 23             | Spinetto, Marta E. ....                            | 76         |
| Rizzato María F. ....               | 24             | Stefansson, Olafur ....                            | 9          |
| Robles Morales, Rogelio.....        | 8              | Stoyanoff, Tania R. ....                           | 80, 83     |
| Roccia, Irene ....                  | 68             | Strobl, Analía M. ....                             | 49         |
| Rodriguez Girault, María E. ....    | 44, 46, 49     | Suárez, Eva ....                                   | 35         |
| Rodríguez, Juan P. ....             | 83             | Svartz, Gabriela ....                              | 33, 53, 53 |
| Rodríguez, Marcelo ....             | 24             | Tacconi, Gisela.....                               | 44, 46     |
| Rojas, Ana ....                     | 76             | Táquez Delgado, Mónica ....                        | 38         |
| Roma, Martín I.....                 | 35, 41         | Todaro, Juan S.....                                | 83         |
| Rossi, Fabiana A. ....              | 19             | Torres Cerino, María Verónica ....                 | 24         |
| Rossi, Mario ....                   | 19             | Torres, Adriana M. ....                            | 78, 80     |
| Rotblat, Barak ....                 | 19             | Torres, Federico J.....                            | 60         |
| Rubio, Nélide C. ....               | 71             | Trapassi, Horacio.....                             | 12, 68     |
| Rudraiah, Swetha ....               | 77             | Traverso, Constanza ....                           | 62         |
| Ruggeri, Alejandra ....             | 75, 76         | Trebucovich, Mara S. ....                          | 80         |
| Ruiz Freyres, Griselda S. ....      | 27,            | Tschambler, Javier ....                            | 75, 76     |
| 55, 56, 62, 62, 63, 67, 67, 69, 70  |                | Tuttis, Katuska.....                               | 17, 41     |
| Saint Martin, Eduardo E.....        | 76             | Valerio, Andrea ....                               | 55         |
| Salvador, Miriam ....               | 37             | Valle, Marina T.C. ....                            | 26         |
| San Martin de Viale, Leonor C. .... | 82             | Vallejo, Mario ....                                | 60, 61     |
| Sánchez, Ana G. ....                | 26             | Vallerga, María B. ....                            | 20         |
| Sanchez, Yamila ....                | 77             | Valverde, Nilda ....                               | 85         |
| Santisteban, Raquel V. ....         | 76             | Varanda, Eliana A. ....                            | 17, 41     |
| Santo Orihuela, Pablo L.....        | 33             | Vassena, Claudia V. ....                           | 33         |
| Santoli, María F. ....              | 36             | Vega, Alejandra.....                               | 14,        |
| Saracco, Aldo S. ....               | 13             | 27, 55, 56, 58, 59, 62, 62, 63, 67, 67, 69, 69, 70 |            |
| Sassone, Adriana H. ....            | 72             | Veloz Martínez, Guadalupe.....                     | 8          |
| Scarlato, Eduardo ....              | 11, 70         | Vidal Treber, Juan A. ....                         | 73         |
| Schaumburg, Laura G. ....           | 52             | Vidal, Flavia ....                                 | 22, 64, 65 |
| Schiaffino, Mariela ....            | 15, 66         | Vieira, Caroline G. ....                           | 26         |
| Sedán, Daniela ....                 | 22             | Vilegas, Wagner ....                               | 41         |
| Seoane, Analía16, 17                |                | Vilegas, Wagner ....                               | 17         |
| Serpeloni, Juliana M. ....          | 17, 41         | Villaamil Lepori, Edda C.....                      | 44,        |
| Serra, Alejandro H. ....            | 67, 67         | 45, 46, 47, 49, 72, 75                             |            |
| Severin, María J. ....              | 78             | Villafañe, Silvia T. ....                          | 60, 61     |
| Silva Oliveira, Luis F. ....        | 39             | Villafañez, Florencia.....                         | 19         |
| Silva, Fernanda R. ....             | 37             | Voitzuk, Ana ....                                  | 12         |
| Silva, Gabrieli F. ....             | 42             | Volpe, Roberto M. ....                             | 24         |
| Silva, J. ....                      | 36, 37, 42, 43 | Wagner, Marcelo ....                               | 36         |
| Silva, Marcela ....                 | 36, 37         | Wierna, Norma ....                                 | 75, 76     |
| Simon, D. ....                      | 37, 43         | Yanicelli, María T. ....                           | 19, 22     |
| Simoniello, María F. ....           | 27, 48, 50     | Yohena, Isabel ....                                | 11, 70     |
| Siroski, Pablo A. ....              | 52             | Zanardi, Jorge ....                                | 11, 70     |
| Sisto, Alicia ....                  | 24             | Zeinsteger, Pedro.....                             | 79, 85     |
| Soares, Mariana C. ....             | 42             |  |            |
| Soria, Gastón ....                  | 19, 20         |  |            |
| Soria, Norma ....                   | 82, 83         |  |            |
| Sosa, Verónica ....                 | 26             |  |            |
| Soto, Maria E. ....                 | 29, 54         |  |            |
| Sousa, Karen ....                   | 40             |  |            |
| Souza, Claudia T. ....              | 37, 42         |  |            |