

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 28
N° 2
Septiembre 2020

Acta Toxicológica Argentina es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación 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, resúmenes de tesis, imágenes, cartas al editor y noticias.

Integra el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través del Portal de Revistas Científicas y Técnicas argentinas (PPCT) y a través de la Scientific Electronic Library Online (SciELO) Argentina.

Se encuentra indexada en los siguientes directorios

Biblioteca Virtual en Salud

Chemical Abstract Service

Directory of Open Access Journals

Directory of Open Access Resources

Latindex

INDICE
(CONTENTS)

Artículos originales

Micronucleus in exfoliated buccal cells of crack users: systematic review and meta-analysis
Tavella, Ronan Adler, dos Santos, Marina; da Silveira Tatiane, Brito; Fernandes, Caroline Lopes Feijo;
Da Silva Júnior, Flavio Manoel Rodrigues. 36

Uso de sustancias psicoactivas en estudiantes de escuelas secundarias de Rosario (Argentina)
Biolatto, Silvana; Drogo, Claudia; Pardal, María Alejandra; Bottai, Hebe; Reinoso, Amelia;
Pacchioni, Alejandra María. 45

Actualizaciones

Las medusas en los balnearios de la provincia de Buenos Aires
Genzano, Gabriel; Puente Tapia, Francisco Alejandro; Dutto, Sofia; Schiariti, Agustín. 53

Instrucciones para los autores 60

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio www.bireme.br

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

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



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)

Adherida a la IUTOX

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión directiva

Presidente

Mirtha M. Nassetta

Vicepresidente

Ricardo A. Fernández

Tesorera

Mirta Ryczel

Secretaria

Julieta S. Borello

Vocales

Fernanda Simoniello

Jorge Zavatti

Patricia Lucero

Vocales suplentes

Ana Irene Cañas

Augusto Piazza

Noemí Reartes

Comité científico

Aldo Sergio Saracco

Silvia Cristina Cortese

María Graciela Bovi Mitre

Gerardo Daniel Castro

Adriana Silvia Ridolfi

Órgano de fiscalización

Daniel González

Patricia Quiroga

Adriana Piñeiro

Tribunal de honor

José A. Castro

Edda C. Villaamil Lepori

Elda Cargnel

Acta Toxicológica Argentina

Director

Adolfo R. de Roodt, *Instituto Nacional de Producción de Biológicos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Comité de redacción

Ricardo A. Fernández, *Hospital Infantil Municipal, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.*

Susana I. García, *Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; Ministerio de Salud de la Nación; Dirección de Salud y Educación Ambiental Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo.*

Adriana S. Ridolfi, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Aldo S. Saracco, *Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Mendoza; Ministerio de Salud del Gobierno de Mendoza, Mendoza.*

Comité de apoyo

Julieta Borello, *Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, Córdoba.*

Patricia Lucero, *Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, Córdoba.*

Vanessa Oliveira, *Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Patricia N. Quiroga, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Edda C. Villaamil Lepori, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Laura C. Lanari, *INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud.*

Rodrigo D. Laskowicz, *Actividad Independiente.*

Comité editorial

Alejandro Alagón, *Universidad Autónoma de México, México.*

Arturo Anadón Navarro, *Universidad Complutense de Madrid, España.*

José A. Castro, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

Elizabeth de Souza Nascimento, *Universidade de Sao Paulo, Brasil.*

Jean-Philippe Chippaux, *Institut de Recherche pour le Développement; Institut Pasteur de Paris, Francia.*

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

Heraldo Nelson Donnenwald, *Universidad Favaloro, Argentina.*

Gina E. D'Suze García, *Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.*

Ana María A. Ferrer Dufol, *Universidad de Zaragoza, España.*

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia.*

Carmen Jurado, *Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla, España.*

Amalia Laborde, *Universidad de la República, Uruguay.*

Bruno Lomonte, *Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica.*

María A. Martínez Caballero, *Universidad Complutense de Madrid, España.*

Nelly Mañay, *Universidad de la República, Uruguay.*

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

Bernardo Rafael Moya, *Centro de Información en Medicamentos y Toxicología, Angola.*

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

Edda C. Villaamil Lepori, Haydée N. Pizarro, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

Andrea S. Randi, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

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

María M. Salseduc, *Academia de Farmacia y Bioquímica, Argentina.*

Carlos Sèvcik, *Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.*

Francisco O. de Siqueira França, *Universidad de Sao Paulo, Brasil.*

Miguel Ángel Sogorb Sánchez, *Universidad Miguel Hernández, España.*

Norma Vallejo, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

Eugenio Vilanova Gisbert, *Universidad Miguel Hernández, España.*

Edda C. Villaamil Lepori, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

Eduardo N. Zerba, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

ARTÍCULOS ORIGINALES

Micronucleus in exfoliated buccal cells of crack users: systematic review and meta-analysis Micronúcleos en células bucales exfoliadas en consumidores de crack: una revisión sistemática y meta-análisis

Tavella, Ronan Adler¹; dos Santos, Marina¹; da Silveira Tatiane, Brito¹; Fernandes, Caroline Lopes Feijo¹;
Da Silva Júnior, Flavio Manoel Rodrigues^{1*}

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
*f.m.r.silvajunior@gmail.com

Recibido: 11 de marzo de 2020

Aceptado: 8 de noviembre de 2020

Abstract. This research aimed to conduct a systematic review and metanalysis to compare the frequency of cell damage in crack users and nonusers, through Micronucleous (MN) test in buccal mucosa cells. A comprehensive search was carried out on MEDLINE via PubMed, Web of Science, LILACS and the grey literature without restrictions. It was included case-control studies that report the frequency of micronuclei in the oral mucosa of adult crack users and nonusers. A review protocol was registered with PROSPERO (CRD42018115672), and conducted in accordance with the PRISMA guidelines for the report of this systematic review. Furthermore, study quality was evaluated using an adapted Newcastle-Ottawa Scale for cross-sectional studies. The original search yielded 27 references, after eligibility criteria only five articles were included. The number of micronuclei was higher in crack users compared to nonusers. Also, secondary outcomes: binucleated cells, nuclear buds, pyknosis, karyorrhexis and karyolysis had higher prevalence in crack users. Crack use is associated with genotoxic and mutagenic effects because there is a higher frequency of micronuclei in exfoliated cells of crack users. In addition, MN test proved to be a good biomarker to assess the mutagenic impact of crack use in oral epithelium.

Keywords: Illicit drugs; Crack cocaine; Micronucleus tests; Buccal mucosa cells.

Resumen. Esta investigación tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis para comparar la frecuencia de daño celular en usuarios de crack y sin crack, a través de la prueba de micronúcleos (MN) en células de la mucosa bucal. Se realizó una búsqueda exhaustiva en MEDLINE a través de PubMed, Web of Science, LILACS y la literatura gris sin restricciones. Se incluyeron estudios de casos y controles que informaron la frecuencia de micronúcleos en la mucosa oral de usuarios adultos de crack y sin crack. Se registró un protocolo de revisión con PROSPERO (CRD42018115672), y se realizó de acuerdo con las pautas de PRISMA para el informe de esta revisión sistemática. Además, la calidad del estudio se evaluó mediante una escala Newcastle-Ottawa adaptada para estudios transversales. La búsqueda original arrojó 27 referencias, después de los criterios de elegibilidad se incluyeron un total de cinco artículos. El número de micronúcleos fue mayor en los usuarios de crack en comparación con los usuarios sin crack. Además, los resultados secundarios de células binucleadas, yemas nucleares, picnosis, cariorrexis y cariólisis tuvieron una mayor prevalencia en los usuarios de crack. El uso de crack se asocia con efectos genotóxicos y mutagénicos porque hay una mayor frecuencia de micronúcleos en las células exfoliadas de los usuarios de crack. Además, la prueba de MN demostró ser un buen biomarcador para evaluar el impacto mutagénico del uso de crack en el epitelio oral.

Palabras clave: Drogas ilícitas; Crack; Pruebas de micronúcleos; Células de la mucosa bucal.

Introduction

The last World Drug Report has estimated that approximately 1 of every 18 people aged 15–64 years used an illicit drug, corresponding to 5.6 per cent of the global population prevalence. There is a potential supply-driven expansion of drug markets at the highest levels ever recorded, expanding beyond their usual regions. At the same time, more new psychoactive substances are being synthesized and more are available than ever, with increasing reports of associated

harm and fatalities (UNODC 2018).

World crack cocaine consumption has increased, spreading mainly after the 80's (Balbinot *et al.* 2011). Crack is a substance obtained from cocaine hydrochloride through conversion processes to make it suitable for smoking, is a cheap product, which can reach all social classes (UNODC 2018). Crack is a potent stimulant of the central nervous system with a high potential for addiction (Lima *et al.* 2016). This drug is

rapidly absorbed by mucous membranes when smoked, reaching cerebral circulation within 6 to 8 seconds. Another factor responsible for the intense crack action is the fact that the substance is more fat-soluble than the cocaine chloride, allowing quick passage to the central nervous system (Oliveira and Dinis-Oliveira 2018).

Besides several psychotropic and neurotoxic effects, crack has high potential to generate damage to the user's health (Lima *et al.* 2016). Crack is a major cause of lesions in the upper respiratory emphysema (de Freitas *et al.* 2014; Oliveira and Dinis-Oliveira 2018). Also, there is evidence that crack produces carcinogenic effects (Oliveira and Dinis-Oliveira 2018), cardiovascular disease, neurological problems, and gastrointestinal complications in adults (Butler *et al.* 2017; Antoniazzi *et al.* 2018). This drug appears to be able to induce inflammatory changes in the oral epithelium, increasing periodontal disease (Cury *et al.* 2017) and oral DNA damage such as an increase in keratinization, decrease in the area of nuclei, and increase in the number of nucleolar organizer regions (Antoniazzi *et al.* 2018).

Micronucleus (MN) are extranuclear bodies composed of chromosomes or chromosomal fragments, which are separated from the daughter nuclei during nuclear division (mitosis) (das Graças *et al.* 2014). The presence of MN indicates DNA breaks, that is, clastogenicity or aneuploidy due to disturbances in the mitotic spindle caused by exposure to genotoxic agents (Thomas and Fenech 2011; das Graças *et al.* 2014). The MN test is considered a fast, inexpensive and non-invasive biomarker (Da Silva Pinto *et al.* 2017; da Silva Júnior *et al.* 2018; Aguiar Torres *et al.* 2019). It can be used to prevention and individuals monitoring at risk for cancer (Holland *et al.* 2008; Lorenzoni *et al.* 2017; Espitia-Pérez *et al.* 2018), especially when evaluated in oral exfoliated cells (Bonassi *et al.* 2011), in susceptible population such as chronic users of mutagenic substances as crack cocaine (Lima *et al.* 2016). The cytotoxicity of mutagenic substances has already been associated with MN in oral cells (Webber *et al.* 2016; de Geus *et al.* 2018). However, few studies have assessed the potential effects of crack induce genetic damage and there is no consensus about the effect of crack in oral mucosa and frequency of MN. Thus, due the high prevalence of crack cocaine use and its associated serious health outcomes, the purpose of the present study was to conduct a systematic review and meta-analysis to compare the fre-

quency of cell damage in crack users and non-users, through MN test in buccal mucosa cells.

Methods

Protocol and registration

This study protocol were registered at the PROSPERO (international prospective register of systematic reviews) database (CRD42018115672), and conducted in accordance with the PRISMA guidelines for the report of tis systematic review (Moher *et al.* 2009).

Search strategy

The controlled vocabulary (mesh terms) and free keyword in the search strategy was defined based on the following PECO question:

1. Population (P): adults
2. Exposure (E): crack users
3. Comparison (C): non-crack users
4. The outcome (O): frequency of micronuclei
5. Study design (S): cross-sectional studies

To identify trials to be included for this review, we searched on the electronic databases MEDLINE via PubMed Web of Science, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), and the grey literature (google-scholar). No restrictions to publication date or languages were performed. The search terms used were: "crack" OR "crack cocaine" and "micronucleus" OR "micronuclei".

Eligibility criteria

To be included, studies must have been published as an original survey reporting the frequency of micronuclei in users and nonusers of crack in adult patients of any group. The primary outcome of the study was the frequency of micronuclei. It was included only cross-sectional studies in humans. Non-controlled clinical trials, editorial letters, pilot studies, historical reviews, in vitro studies, and descriptive studies, such as case reports and case series, were excluded.

Study selection and data collection process and data extraction

Initially, the articles were selected by title and abstracts. Full-text articles were obtained when the title and abstract had insufficient information to make a clear decision. Subsequently, two reviewers individually classified those that met the inclusion criteria with approximately 95% agreement. Differences were resolved by discussion and consultation with a third researcher when it was needed. Two

researchers completed data extraction for all studies, one review author checked text entries, and one independent quality control person checked numeric outcome data. To find additional relevant articles, the reference lists of all of the retrieved studies were examined.

Quality Assessment

Study quality was evaluated using an adapted Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Wells *et al.* 2012) for cross-sectional studies, which assesses the design and quality of nonrandomized studies and further facilitates the task of incorporating quality assessments into the interpretation of meta-analysis results. The evaluation of each article was given by a star rating from three perspectives: selection (4 criteria), comparability (1 criterion) and exposure (3 criteria). After the sum of the stars received by each article, it is possible to classify them in unsatisfactory (1-4 stars), intermediate (5 stars), good (6-7 stars) and very good quality (8-9 stars) studies. Only studies classified as good or very good quality were included in the meta-analysis. It is important to mention that higher quality studies have lower risk of bias, and so on. The NOS was presented in the supplementary material.

Statistical Analysis

When authors evaluated the micronuclei frequency in different regions in the oral cavity or when more than one group of crack users was added, we combined these data to make a single entry in the meta-analysis. In the meta-analysis to compute the overall effect size, it was used fixed effects model due to the number of studies (less than 10 studies). Between-study heterogeneity was examined using Cochran's Q test and I-squared. Publication bias was assessed by visual inspection of funnel plots. Formal statistical assessment of funnel plot asymmetry was done with Egger's regression asymmetry test. The meta-analysis was performed using the software MetaXL 5.3 and the statistical analyses were done by using Stata, version 10. Values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The flowchart of selected studies was exhibited in *Figure 1*. The original search yielded 27 references. Full-text reports on 8 studies were retrieved for complete review, no articles were excluded after quality assessment as well as no article were included from the reference list. A total of five articles were included in the review.

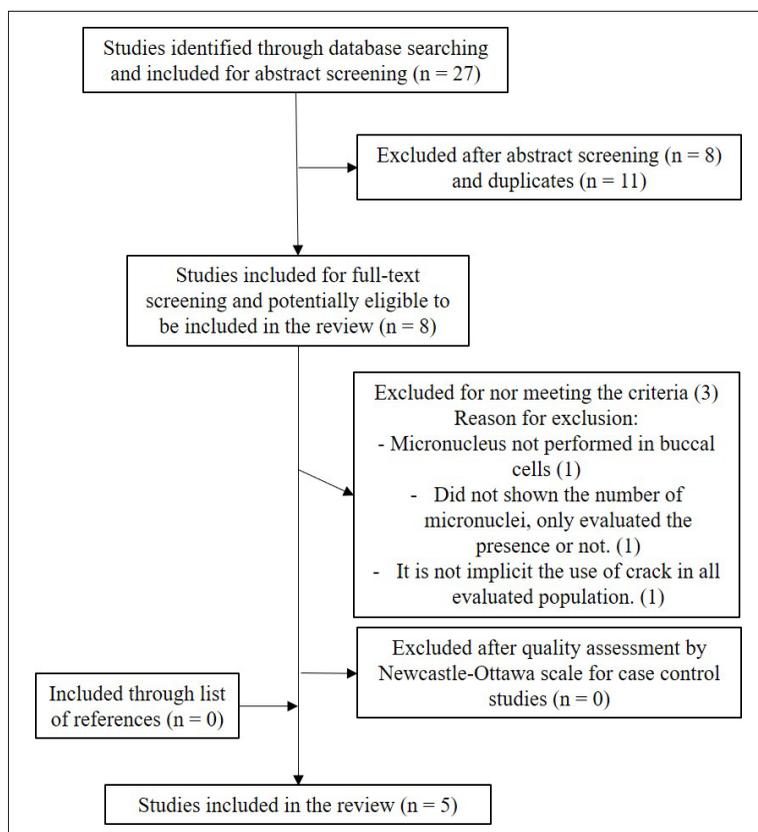


Figure 1. Flow of information through the different phases of a systematic review

The characteristics of the selected studies are shown in *Table 1*. Majority of the studies included in this review used Feulgen staining procedure (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015), one study used Giemsa (Antoniazzi *et al.* 2018) and one Feulgen-Rossenbeck (Lima *et al.* 2016). All studies scored 1000 cells and tested buccal mucosa cells.

The smallest sample size per group was 10 (Almeida *et al.* 2012) and the highest was 54 (Antoniazzi *et al.* 2018). The mean age of participants ranged from 20.2 to 40.9 for nonusers of crack and 15.5 to 39.6 for crack users (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.*

2018). The mean time of crack use ranged from more than 1 year to 6.4 years (Almeida *et al.* 2012; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018), and two studies did not report this information (das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015). Only, one study did not present significant statistical difference between the number of micronuclei between nonusers of crack compared to users of crack (Webber *et al.* 2015). To obtain the samples, four studies smeared only the mucosa of the cheek (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018) and one smeared the floor of the mouth (Webber *et al.* 2015). All studies analyzed other genotoxic changes in addition to the main outcome (micronuclei).

Table 1. Summary of the studies selected for this systematic review.

Reference	n participants/ group	Age (years)+	Time of Crack use (years)	Micro nuclei Mean± SD
Almeida <i>et al.</i> 2012	10 NC	20.2 ± 1.0 NC	3.3 ± 1.4	0.1 ± 0.3 NC
	10 C	15.5 ± 1.4 C		4.3 ± 4.1 C*
das Graças <i>et al.</i> 2014	30 NC	31.4 ± 9.3 NC	-	0.7 ± 0.2 NC
	30 C	33.6 ± 11.6 C		1.3 ± 1.4 C*
Weber <i>et al.</i> 2015	34 NC	40.9 ± 11.0 NC	-	0.2 ± 0.4 NC
	26 C	39.6 ± 12.8 C		0.4 ± 0.6 C
Lima <i>et al.</i> 2016	15 NC	30.2 ± 10.65	6.4	0.6 ± 1.6 NC
	15 C			2.9 ± 3.5 C*
Antoniazzi <i>et al.</i> 2018	54 NC	22.5 (18.0 - 31.0) NC	> 1.0	3.8 ± 7.6 NC
	54 C	25 (18.0 - 32.2) C		17.3 ± 21.8 C*

NC non-users of crack; C users of crack; * p ≤ 0.05. All studies report year in mean ± SD (standard deviation) expect + median (25th–75th percentile).

The secondary outcomes are present in *table 2*. Three studies evaluated binucleated cells (Almeida *et al.* 2012; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016), four evaluated nuclear buds (Almeida *et al.* 2012; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018), three analyzed pyknosis (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Lima *et al.* 2016), five evaluated karyorrhexis (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018) and three analyzed karyolysis (das Graças *et al.* 2014; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018). In all cases, except for Webber *et al.* (2015), significant differences were observed between groups. More significant DNA damage

was found in the crack users groups (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018).

The quality assessment of selected studies was presented in *Table 3*. In summary, four studies were considered of very good quality (Webber *et al.* 2015; das Graças *et al.* 2014; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018) and one of good quality (Almeida *et al.* 2012), having low risk of bias, according to the quality assessment components of the Newcastle-Ottawa Scale (Wells 2012). Therefore, all the studies met the best requirement features for inclusion in the meta-analysis of the frequency of micronuclei in crack users.

Table 2. Data from secondary outcomes

Reference	Binucleation	Nuclear Buds (Broken eggs)	Pyknosis	Karyorrhexis	Karyolysis
Almeida et al. 2012	10.2 ± 9.6 NC 15.9 ± 20.85 C	0.5 ± 1.2 NC 1.5 ± 2.3 C	0.2 ± 0.6 NC 17.5 ± 13.8 C*	34.4 ± 24.1 NC 347.9 ± 276.3 C*	-
das Graças et al. 2014	-	-	91 ± 48 NC 88 ± 40 C	10 ± 9 NC 11 ± 10 C	19 ± 17 NC 31 ± 23 C*
Weber et al. 2015	1.2 ± 0.2 NC 1.3 ± 0.3 C	0.7 ± 1.6 NC 1.6 ± 3.0 C	-	1.7 ± 2.9 NC 4.7 ± 8.4 C	-
Lima et al. 2016	9.3 ± 6.8 NC 11.1 ± 6.5 C	5.0 ± 5.8 NC 4.1 ± 3.4 C	10.8 ± 6.8 NC 13.1 ± 8.8 C	24.9 ± 24.0 NC 54.1 ± 38.6 C*	8.3 ± 9.3 NC 26.7 ± 39.6 C
Antoniazzi et al. 2018	-	0.02 ± 0.1 NC 2.1 ± 11.3 C	-	10.11 ± 24.04 NC 30.39 ± 27.64 C*	9.46 ± 12.9 NC 12.4 ± 22.8 C*

NC nonusers of crack; C users of crack; * p ≤ 0.05.
All studies report year in mean ± SD (standard deviation)

Table 3. Assessment of the quality of case control studies included in the meta-analysis using the Newcastle-Ottawa Scale.

Reference	Selection			Comparability	Exposure		Total	Final Rating
	1	2	3		4	1		
Almeida et al. 2012	*	*	*	*	*	*	7/9	Good quality
das Graças et al. 2014	*	*	*	*	*	*	9/9	Very good quality
Weber et al. 2015	*	*	*	*	*	*	9/9	Very good quality
Lima et al. 2016	*	*	*	*	*	*	9/9	Very good quality
Antoniazzi et al. 2018	*	*	*	*	*	*	9/9	Very good quality

The standardized mean difference of the frequency of micronuclei between groups was -0.72, with a 95% confidence interval of -0.96 to -0.48 (p < 0.001). Based on these studies, a significant statistical difference between the

groups could be identified (Figure 2). Data were homogeneous (chi-square test, p < 0.52; I² = 0%), which means that all studies included in the analysis share a common effect size.

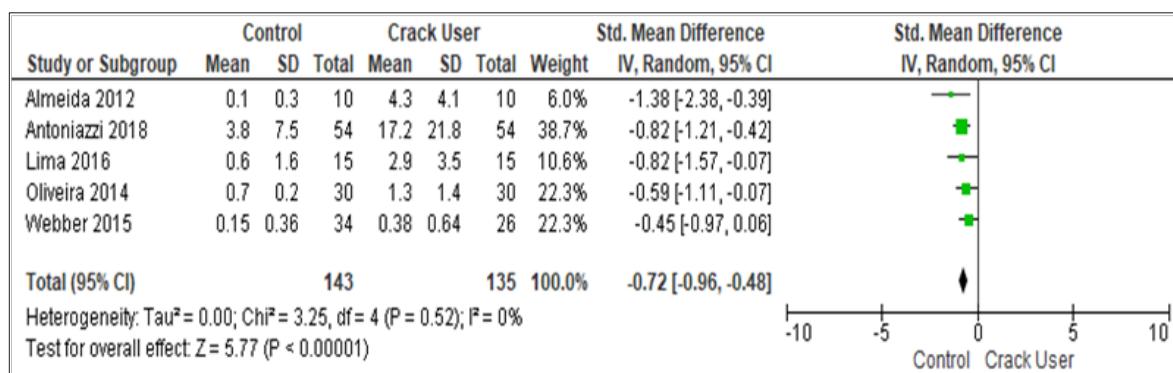


Figure 2. Forest plot of the frequency of micronuclei for crack users vs non-users.

Discussion

Mutagenic and genotoxic effects of crack has been a topic of interest to scientific community and public health, due to drug abuse increases deleterious effects on genetic material, such as genotoxic and carcinogenic products resulting from pyrolysis of substances present in crack smoke (Nakahara and Ishigami 1991). Crack use was associated with a range of health outcomes in humans (Butler *et al.* 2017). Beyond that, according to Yujra *et al.* (2015) in their study evaluating genomic damage in multiple organs of mice following acute exposure to crack cocaine, this substance induced DNA damage in peripheral blood and brain cells by single cell gel (comet) assay data. The results of our systematic review and meta-analysis point that there is a higher frequency of MN in oral mucosa cells in crack users when compared to non-users, statistically significant, demonstrating the potentially mutagenicity of this drug (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016; Antoniazzi *et al.* 2018). Moreover, the detection of an elevated frequency of micronuclei in some tissues and/or organs indicates increased risk of cancer (Butler *et al.* 2017).

It is important to highlight that literature report differences in MN assay methodology, which might influence the results found in this study. Some protocols Feulgen (Almeida *et al.* 2012; das Graças *et al.* 2014; Webber *et al.* 2015; Lima *et al.* 2016) and others used Giemsa (Antoniuzzi *et al.* 2018) as staining method. A review proposed by Nersesyan *et al.* (2006) indicated that nuclear anomalies, like the MN, might be misinterpreted with non-specific DNA dyes, such as Giemsa, and lead to false positives. However, in the results found in our review, the staining method used by the different authors showed no significant difference. Similar results were observed in the review developed by De Geus *et al.* (2018) with cigarette smokers.

Even though this review included databases that have article repositories from all around the world, all selected articles were developed in Brazil. This is probably due to Brazil being considered the world's largest market for crack cocaine (Laranjeira *et al.* 2014; UNODC 2018). The results of this systematic review corroborate to the data from the Brazilian National Survey on the use of Crack, since it reports that the majority of crack users are young adults - with an average age of 30.28 years and that approximately 1/3 of them is concentrated in the age

group of 18 to 24 years. Also, it was observed high mean time of crack use contradicting the commonly reported that crack users would have survival less than 3 years of consumption (Bastos and Bertoni 2014). Furthermore, of the five selected studies, four were conducted with crack users who were in chemical dependency treatment programs and one used an interview with users who lived on the street.

Beyond MN assay, evaluated studies have addressed cytotoxicity characteristics that were usually related to anomalies that reflect acute cell death (Nersesyan *et al.* 2013). Among these changes are: binucleation (cells that contain two nuclei); nuclear buds (MN-like bodies attached to the nucleus by a thin nucleoplasmic connection); pycnosis (cells containing dark, dense small nuclei without noticeable chromatin); karyorrhexis (cells that exhibit particle chromatin condensation showing nucleus fragmentation into intact small round or oval bodies); and karyolysis (absence of nucleus in cells) (Lima *et al.* 2016). Although these parameters are approached associated with MN, only the results of pycnosis, karyorrhexis and karyolysis showed statistical difference between users and nonusers in the studies. This may indicate that crack consumption leads to inflammatory changes and these parameters may serve as bioindicators that precede carcinogenesis (Nersesyan *et al.* 2013; Lima *et al.* 2016). However, it is important to note that the presence of MN in the oral mucosa cells of crack users may also be related to the products generated during pyrolysis and also the exposure of the mucosa to high temperatures, as pointed out by De Geus *et al.* (2018) in their systematic review on MN in cigarette smokers. The present review highlights the very low heterogeneity degree between studies, which provide results that are considered more consistent. The homogeneity of the results may be due all studies evaluated MN in the same cell type. In addition, all studies were from Brazil, which may be related with the high prevalence of crack addiction in the country. According to Abdalla *et al.* (2014) 370,000 Brazilians regularly used crack and similar for at least six months in 2012, corresponding to 0.8% of the country's capitals population. In Brazil, approximately 2 million of people (aged 14 years and older) smoked cocaine (crack) at least once in their lifetime (1.5% among adults, 0.8% among adolescents) and one in one hundred adults used crack in the past year (Abdalla

et al. 2014). As observed, there is a gap in the literature on this thematic elsewhere in world. Thus, there is the possibility that many drug users susceptible to DNA damage may have different outcomes than those of the studies included in this review and, therefore, require further research in different populations.

Conclusion

Summary, the micronuclei frequency was higher in users of crack compared to non-users, as well as, secondary outcomes such as binucleated cells, nuclear buds, pyknosis, karyorrhexis and karyolysis. Therefore, there is a negative impact of crack use in oral mucosa exfoliated cells and MN assay proved to be a good biomarker to assess the mutagenic impact of crack use in oral epithelium.

Authors Disclosures

Contributors

Key search parameters, including search strategy, screening and data extraction were designed by FMRSJ, MS, RAT, TBS and CLFF. Screening, data extraction, and summarizing was performed primarily by FMRSJ, MS and RAT with validation performed by two independent reviewers. Statistical analyses were performed by FMRSJ and CLF with input from RAT. Newcastle-Ottawa quality assessment scale adapted for cross-sectional studies was performed by RAT and validated by FMRSJ. Data interpretation, manuscript drafting and revising was conducted jointly by all authors, led by FMRSJ. The corresponding author (FMRSJ) had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. All authors read and approved the final manuscript.

Role of Funding Sources

This systematic review was in part supported by funding from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. Funding sources for this study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

References

Abdalla RR, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira R. 2014. Addictive Behaviors Prevalence of Cocaine Use in Brazil : Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). *Addict. Behav.* 39: 297–301.

Aguiar Torres L., dos Santos Rodrigues A, Lin-

hares D, Camarinho R, Nunes Páscoa Soares Rego ZM, Ventura Garcia P. 2019. Buccal epithelial cell micronuclei: Sensitive, non-invasive biomarkers of occupational exposure to low doses of ionizing radiation. *Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 838: 54–58.

Almeida TC, Stefanon EBC, Rech VC, Sagrillo MR, Bohrer PL. 2012. Analysis of oral mucosa of users of crack through micronucleus technique. *Clin. Lab.* 58(11): 1269.

Antoniazzi RP, Lago FB, Jardim LC, Sagrillo MR, Ferrazzo KL, Feldens CA. 2018. Impact of crack cocaine use on the occurrence of oral lesions and micronuclei. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 47(7): 888-895.

Balbinot AD, Alves SGL, Amaral Junior FA, Araujo RB. 2011. Associação entre fissura e perfil antropométrico em dependentes de crack Relation between craving and anthropometric profile in crack dependents. *J. Bras. Psiquiatr.* 60: 205–209.

Bastos FI, Bertoni N. 2014. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? quantos são nas capitais brasileiras[Internet]. Rio de Janeiro: ICICT; [citado el IT IS NECESSARY TO CITE THE DATE OF VIEW]. Available at: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10019>

Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, Holland N, Kirsh-Volders M, Knasmueller S, Zeiger E. 2011. The Human MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 728(3): 88-97.

Butler AJ, Rehm J, Fischer B. 2017. Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend.* 180: 401-416.

Cury PR, Oliveira MGA, Andrade KM, De Freitas MDS, De Santos JN. 2017. Dental health status in crack / cocaine-addicted men : a cross-sectional study. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24(8): 7585-7590.

da Silva Júnior FMR, Tavella RA, Fernandes CLF, Soares MCF, de Almeida KA, Garcia EM,

da Silva Pinto EA, Baisch ALM. 2018. Genotoxicity in Brazilian coal miners and its associated factors. *Hum. Exp. Toxicol.* 37: 891–900.

Da Silva Pinto EA, Garcia EM, de Almeida KA, Fernandes CFL, Tavella RA, Soares MCF, Baisch PRM, Muccillo-Baisch AL, da Silva Júnior FMR. 2017. Genotoxicity in adult residents in mineral coal region—a cross-sectional study. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24: 16806–16814.

das Graças AOM, dos Santos JN, Cury PR, da Silva VHP, Oliveira NRC, da Costa Padovani R, Tucci AM, Ribeiro DA. 2014. Cytogenetic biomonitoring of oral mucosa cells of crack cocaine users. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21(8): 5760-5764.

de Freitas TAB, Palazzo RP, de Andrade FM, Reichert CL, Pechansky F, Kessler F, de Farias CB, de Andrade GG, Leistner-Segal, S, Maluf SW. 2014. Genomic instability in human lymphocytes from male users of Crack Cocaine. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 11: 10003–10015.

de Geus JL, Wambier LM, Bortoluzzi MC, Loguercio AD, Kossatz S, Reis A. 2018. Does smoking habit increase the micronuclei frequency in the oral mucosa of adults compared to non-smokers? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* 1: 1–11.

Espitia-Pérez L, da Silva J, Espitia-Pérez P, Brango H, Salcedo-Arteaga S, Hoyos-Giraldo LS, de Souza CT, Dias JF, Agudelo-Castañeda D, Valdés Toscano A, Gómez-Pérez M, Henriques JAP. 2018. Cytogenetic instability in populations with residential proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2.5 levels. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 148: 453–466.

Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M. 2008. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat. Res. - Rev. Mutat. Res.* 659(1-2): 93-108.

Laranjeira Ro, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro SS. 2014. II LENAD Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas. São

Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas, UNIFESP.

Lima RC de, Ferraz P, Chaiben CL, Fernandes Â, Machado MÂN, Azevedo-Alanis LR, Lima AAS de. 2016. Genotoxic and Cytotoxic Potential of Smoke Crack Cocaine on the Epithelium of the Human Oral Mucosa. *J. Dent. Indones.* 33: 33–39.

Lorenzoni DC, Pinheiro LP, Nascimento HS, Menegar-do CS, Silva RG, Bautz WG, Henriques JF, Almeida-Coburn KL, da Gama-de-Souza LN. 2017. Could formaldehyde induce mutagenic and cytotoxic effects in buccal epithelial cells during anatomy classes? *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 22(1): e58.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of internal medicine.* 151(4): 264-269.

Nakahara Y, Ishigami A. 1991. Inhalation efficiency of free-base cocaine by pyrolysis of “crack” and cocaine hydrochloride. *J. Anal. Toxicol.* 15: 105–109.

Nersesyan A, Kundi M, Atefie K, Schulte-Hermann R, Knasmüller S. 2006. Effect of staining procedures on the results of micronucleus assays with exfoliated oral mucosa cells. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(10): 1835-1840.

Nersesyan A, Kundi M, Krupitza G, Barcelos G, Mišák M, Wultsch G, *et al.* 2013. Induction of nuclear anomalies in exfoliated buccal cells of coca chewers: Results of a field study. *Arch Toxicol.* 87(3): 529-534.

Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. 2018. Drugs of abuse from a different toxicological perspective: an updated review of cocaine genotoxicity. *Arch. Toxicol.* 92(10): 2987-3006.

Thomas P, Fenech M. 2011. Buccal micronucleus cytome assay. In: Totowa NJ, ed. *DNA Damage Detection In Situ, Ex Vivo, and In Vivo.* Humana Press. 235-248.

UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. 2018. *World Drug Report 2018.* United Nations publication, Viena (Austria).

Webber LP, Pellicoli ACA, Magnusson AS, Danilevicz CK, Bueno CC, Filho MSA, Rados PV, Carrard VC. 2015. Human & experimental toxicology. 35(2): 184-193.

Webber LP, Pellicoli ACA, Magnusson AS, Danilevicz CK, Bueno CC, Sant'Ana Filho M, Rados PV, Carrard VC. 2016. Nuclear changes in oral mucosa of alcoholics and crack cocaine users. *Hum. Exp. Toxicol.* 35: 184–193.

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. 2012. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology.* 25(9): 603-605.

Yujra VQ, Moretti EG, Claudio SR, Silva MJD, Oliveira FD, Oshima CTF, Ribeiro DA. 2016. Genotoxicity and mutagenicity induced by acute crack cocaine exposure en mice. *Drug and Chemical Toxicology.* 39(4): 388-391.

Uso de sustancias psicoactivas en estudiantes de escuelas secundarias de Rosario (Argentina) Psychoactive Drugs Use Among High-School Students In Rosario (Argentina)

Biolatto, Silvana¹; Drogo, Claudia¹; Pardal, María Alejandra¹; Bottai, Hebe¹; Reinoso, Amelia¹; Pacchioni, Alejandra María^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, (2000) Rosario. ² CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

*pacchioni.alejandra@conicet.gov.ar

Recibido: 19 de diciembre de 2019

Aceptado: 27 de febrero de 2020

Resumen. El consumo de Sustancias psicoactivas (SPs) es un problema de salud mundial que afecta particularmente a los adolescentes. Por lo tanto, el conocimiento del contacto que los jóvenes tienen con las SPs, permitirá el desarrollo de políticas de prevención. El objetivo del trabajo fue evaluar el contacto con SPs de estudiantes secundarios de Rosario y alrededores. Entre el 2013 y el 2016, contestaron de forma anónima un cuestionario 1064 estudiantes, observándose un aumento significativo del consumo de SPs en el año 2016. Cuando se excluyen el consumo de tabaco y alcohol (SPs legales) el porcentaje permanece constante. El aumento observado se debe al consumo de SPs tales como alcohol y tabaco. Se observó una disminución de la edad de inicio así como un cambio en los porcentajes y patrones de consumo. La SP más consumida fue el alcohol seguida de tabaco o marihuana. Los cambios observados podrían estar relacionados con las edades y los años de cursado de los estudiantes encuestados.

Palabras clave: Sustancias psicoactivas (SPs); Adolescentes; Niveles de uso de SPs; Patrones de uso de SPs.

Abstract. Adolescence is characterized by anxiety, peer-pressure, identity search, etc. All these features contribute to experiment with Psychoactive Drugs (P.D.). P.D. use is a global health problem that has its onset during adolescence. The developing of prevention policies according to a specific population needs the knowledge of the levels and patterns of P.D. use. The goal of the present work was to evaluate P.D.'s level of contact and patterns of use among high school students in Rosario (Argentina). Between 2013 and 2016, a total of 1064 students were surveyed. The results showed that P.D. use (at least once in a lifetime) was significantly higher in 2016 compared to previous years. However, when the use of legal vs illegal P.D. was discriminated we found that such increase was due to higher use of alcohol and tobacco; while the illegal P.D. use remained constant. Moreover, in 2016 we found a decrease in the age of onset as well as a change in the patterns of P.D. use. However, all these results must be analyzed taking into account intrinsic differences of the sample.

Keywords: Psychoactive drugs (P.D.); Adolescence; Levels of use; P.D. patterns of use.

Introducción

El consumo de sustancias psicoactivas (SPs) es un problema de salud global que comienza durante la adolescencia (Services USDoHaH 2013). Este es un período del desarrollo de alta vulnerabilidad en el que pueden aparecer: problemas sociales, situaciones de violencia, deserción escolar, inicio en el uso de SPs, entre otros. La adolescencia se caracteriza por un aumento en la toma de decisiones riesgosas en la búsqueda de sensaciones, así como por el desarrollo de la maduración emocional, el control cognitivo, la presión social del grupo, y búsqueda de una identidad, todos estos factores contribuyen a la experimentación con SPs (Casey y Jones 2010).

Sin embargo, para algunos adolescentes es solo un tiempo de experimentación con SPs, mientras que para otros resulta en un patrón nocivo de uso repetitivo y dependencia de SPs (Boyce y Lynne-Landsman 2013; Hammond *et al.* 2014). Más aún, este último patrón de consumo es asociado con accidentes, suicidios, homicidios, violencia y conductas sexuales de riesgo que pueden derivar en enfermedades de transmisión sexual (por ej. VIH/SIDA, Hepatitis B, entre otras) (Boyce y Lynne-Landsman 2013). Todo esto transforma al uso de SPs durante la adolescencia en un problema de salud pública no solo para los adolescentes sino también para la sociedad en general. Así

como también resalta la necesidad de conocer el contacto que los adolescentes tienen con las SPs para el desarrollo de políticas de prevención adecuadas para la región.

En Argentina, las encuestas realizadas muestran que, las SPs de uso más común entre los adolescentes escolarizados son: la nicotina (presente en los cigarrillos de tabaco), el alcohol, y la marihuana (Observatorio Argentino de Drogas 2012; SEDRONAR 2014). Si bien el consumo de alcohol y tabaco en Argentina es legal a partir de los 18 años de edad, estas sustancias son de fácil acceso para los adolescentes menores de edad. Es importante destacar que, entre 2001 y 2011 el abuso de alcohol (consumo de 5 vasos o más en una misma ocasión en los últimos 15 días) aumentó de manera constante del 29,7% al 64,7%, mientras que el consumo actual de alcohol no aumentó, aunque tuvo variaciones interanuales. En este período, también aumentó el uso de marihuana de 4.6% a 13.9%, el de inhalantes de 0,9% a 4,5%, y el de cocaína de 1,4% a 4,6% (Observatorio Argentino de Drogas 2012).

Encuestas aún más recientes en Argentina, muestran que el alcohol es la sustancia más consumida entre los jóvenes escolarizados (70,5% declaran haber probado alguna vez en su vida una bebida alcohólica), que indican haber consumido por primera vez a una edad promedio de 13,4 años. Mientras que, la marihuana es la sustancia ilícita de mayor consumo entre los jóvenes, la edad de inicio promedio fue de 14,6 años. En tanto que 15,9% de los jóvenes encuestados contestaron haber consumido marihuana alguna vez en la vida (SEDRONAR 2014, 2017).

Más aún, estudios comparativos realizados en el año 2015 por la Comisión Interamericana de Control del Abuso de Drogas (CICAD), sobre la prevalencia del consumo al menos una vez en la vida entre estudiantes secundarios, muestran que el consumo de alcohol en Argentina (73,20%) ocuparía el tercer lugar luego de Chile (78,4%) y Uruguay (75,1%) y es mayor que en Paraguay (62,9%), y Bolivia (46,5%). Con relación al consumo de tabaco en Argentina (41%) estaría segunda luego de Chile (55,04%), y le seguirían Bolivia (40,5%), Paraguay (33%), y Uruguay (26,4%). Por último, el consumo de marihuana, en Argentina (13,9%) estaría en tercer lugar luego de Chile (34,9%) y Uruguay (20,1%), le seguiría Bolivia (6,2%), Brasil (5,7%), y Paraguay (4,2%). Los resultados de Argentina corresponden al año 2011, y del resto de los países varían entre 2005 y 2014. Es importante destacar que no habría en este estudio datos de Brasil en relación al con-

sumo de sustancias legales (CICAD 2015). Es decir que en líneas generales la situación en los países limítrofes sería semejante a nuestro país. Evidencias muestran que el inicio temprano en el uso de SPs aumenta el riesgo de consumo problemático en la adultez (Buchmann *et al.* 2009; Buchmann *et al.* 2013; Rioux *et al.* 2018). Como ejemplo, en caso del cannabis, estudios realizados en los últimos años confirman que un inicio temprano y un uso regular (al menos una vez a la semana) durante la adolescencia, son factores de riesgo para un uso problemático durante la juventud y la adultez. Además, si se da el uso concomitante de tabaco, o la presencia de problemas de salud mental, aumenta el riesgo de un uso problemático posterior (Rioux *et al.* 2018). Por sí solo, este motivo justifica el diseño de estrategias de prevención para evitar o disminuir el inicio temprano en el uso de SPs.

Para poder diseñar estrategias que nos permitan prevenir un problema de salud pública como el consumo problemático y la adicción a SPs, es importante conocer la situación del consumo, especialmente entre los estudiantes secundarios. Si bien encuestas previas tales como las publicadas en el 2014 muestran datos correspondientes a la Argentina discriminados por provincias, no existían aún estudios que evaluaran la situación en la ciudad de Rosario (una de las urbes más importantes de la Argentina, y la más importante de la provincia de Santa Fe por la cantidad de habitantes).

El objetivo de este trabajo fue conocer el nivel de contacto que estudiantes secundarios de la ciudad de Rosario y alrededores tienen con SPs tales como cocaína, marihuana, nicotina y alcohol entre otras. Para ello aplicamos una encuesta en diferentes escuelas secundarias de la ciudad donde se evaluó durante los años 2013, 2014 y 2016 el nivel de contacto, la edad de inicio y la frecuencia de consumo entre otros parámetros.

Métodos

El presente estudio se desarrolló entre el año 2013 y 2016, se trabajó con 1064 estudiantes distribuidos, por año, de la siguiente manera: a) año 2013: 431 alumnos b) año 2014: 377 alumnos; y, c) 2016: 256 alumnos. Las instituciones escolares visitadas estaban distribuidas en diferentes barrios de la ciudad de Rosario.

Los estudiantes respondieron un cuestionario, previamente validado, de forma anónima, que fue diseñado con el objetivo de obtener información sobre la relación que los adolescentes escolarizados han tenido con las SPs.

Descripción del cuestionario

La totalidad de la muestra respondió el cuestionario integrado por los siguientes ítems: edad, año escolar, percepción del desarrollo de adicción según la SPs, tipo de problema que puede ocasionar, conocimiento que se tiene sobre el tema, lugar de tratamiento del tema, consumo alguna vez en la vida, frecuencia de consumo y motivo del mismo.

Conocimiento y percepción del problema: nos permite conocer si creen que producen adicción, una serie de 16 SPs, teniendo además la opción de agregar sustancias que no se encuentren en la lista. En cuanto al tipo de problema que puede generar la adicción, se mencionaron de salud, familiares/amigos, laborales, económicos, legales y otros. En cuanto al conocimiento del tema y tratamiento del mismo: se indagó si el conocimiento del tema era suficiente y a dónde debería tratarse el mismo: si en la familia, en la escuela, u otros.

Con respecto al consumo de SPs y la edad de inicio: en este punto se consultó si se había consumido alguna SP, aunque sea una vez en la vida, a qué edad y tipo SPs consumida.

Frecuencia de consumo: se analizó si se consumió alguna vez en la vida, así como el consumo actual, el tipo de SPs consumidas, la última vez de consumo y la frecuencia.

Motivos de consumo: se evaluó como posibilidades: para sentirse bien, por curiosidad, para intentar evadir la realidad, para aumentar el rendimiento físico, presión de los amigos, entre otros.

La totalidad de la muestra asistió a una charla que explicaba los efectos que las SPs producen en el cerebro y cómo estos cambios dan lugar a la adicción. Se utilizó como recurso una presentación de audiovisual. Luego de la charla se realizó un taller, los alumnos se dividieron en pequeños grupos de aproximadamente 10. Durante el taller se habilitó la palabra a los estudiantes, para reflexionar sobre la temática de la charla, así como sobre los conceptos previos que poseían del tema, y luego respondieron el cuestionario.

Análisis Estadístico

Los datos aquí presentados son un análisis descriptivo de los resultados del cuestionario. Los datos obtenidos fueron procesados por el Área de Estadística y Procesamiento de datos de nuestra

Facultad. Se realizaron comparaciones a través de un ANOVA (edades) ó de un análisis de Chi-Cuadrado (porcentajes de consumo), donde se utilizó como nivel de significancia $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos se utilizó el software R (R: coreteam 2019).

Consideraciones éticas

Tanto el cuestionario como el consentimiento informado fueron evaluados y aprobados por el "Comité de Bioética" de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (Resolución N° 420/2013). La firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores de los estudiantes que participaron de las actividades fue requisito fundamental para responder el cuestionario. Por tal motivo los consentimientos informados fueron enviados a los docentes/autoridades de las escuelas en los días previos a las visitas. Se cumplió con la Ley Nacional 25326 Habeas data de Protección de los Datos Personales.

Resultados

La muestra analizada estuvo conformada por 1064 alumnos de escuelas secundarias distribuidos entre los años 2013, 2014 y 2016.

Composición de la muestra

Con el objetivo de describir la muestra, se compararon las edades de los estudiantes participantes. En la *Figura 1A* se puede ver que, la edad promedio en el 2013 ($16,3 \pm 1,4$ años) fue ligeramente superior a la del 2014 ($15,4 \pm 1,6$ años) y 2016 ($15,2 \pm 1,3$ años); sin embargo, esta diferencia no es significativa. En tanto que, la *Figura 1B* se muestra la distribución de los alumnos de acuerdo con el año de cursado. En el 2013, los alumnos encuestados estuvieron distribuidos en los distintos años de la escuela secundaria, encontrándose la muestra más concentrada en 2^{do}, 3^{er} y 4^{to} año. En tanto que durante los años: 2014 los alumnos concurrían a 1^{er}, 2^{do} y 3^{er} año; en 2016 la muestra estuvo formada por estudiantes de 2^{do} y 3^{er} año exclusivamente. Resulta importante mencionar que esta modificación en los años con los que se trabajó estuvo basada principalmente en dar una respuesta a las expectativas de los alumnos participantes, los cuales consideraron que les hubiera gustado realizar las actividades en los primeros años de la secundaria.

Es interesante aclarar que el sistema educativo obligatorio actual en la provincia de Santa Fe se constituye de 1^{ero} a 7^{mo} grado en la escuela primaria, y de 1^{ero} a 5^{to} año en escuelas secundarias orientadas, y de 1^{ro} a 6^{to} año en escuelas

secundarias técnicas profesionales. El ingreso al sistema secundario se produce a partir de los 12 o 13 años de edad.

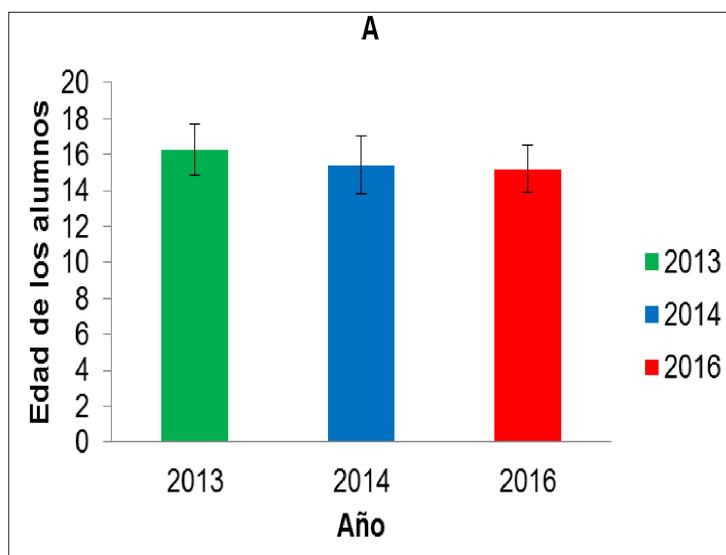


Figura 1A: Descripción de la muestra por año. Edad promedio ± desvío estándar de los encuestados.

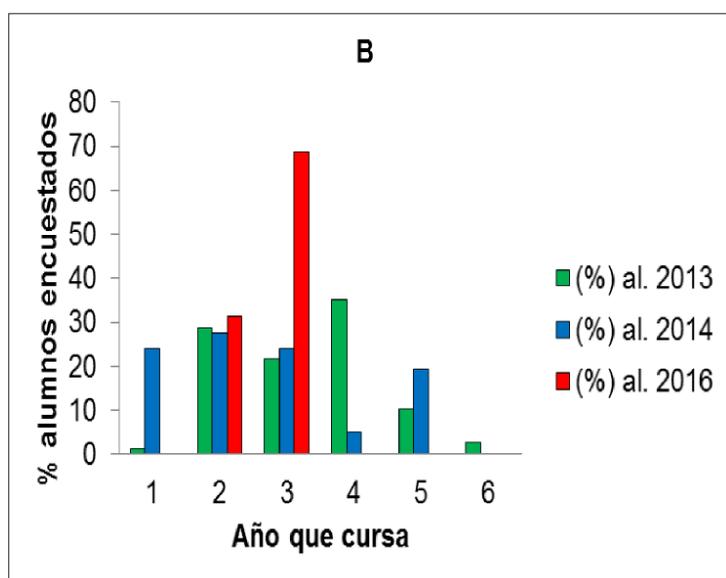


Figura 1B. Descripción de la muestra por año. Distribución de los alumnos encuestados en función del año cursado.

Conocimiento y percepción del problema

En primer lugar, se les preguntó a los estudiantes cuales SPs creían que producían adicción y las respuestas fueron semejante en los distintos años evaluados. Brevemente, considerando cocaína, marihuana, cigarrillos y alcohol, observamos que en 2013: cocaína (91,7%), marihuana (81,7%), cigarrillos (87,5%) y alcohol (78,7%). En el 2014: cocaína (92,6%), marihuana (85,9%), cigarrillos (87,0%) y alcohol (78%). Por último, en el 2016 se obtuvieron: cocaína (94,0%), marihuana (88,4%), cigarrillos (84,9%) y alcohol (78,1%). La *Tabla 1* muestra la lista completa con los resultados observados en cada año.

Tabla 1. Distribución de los encuestados según su opinión acerca de si cada una de las sustancias producen o no adicción.

Años	¿Crees que producen adicción?					
	2013 (%)		2014 (%)		2016 (%)	
	Sí	No/NS ¹⁾	Sí	No/NS ¹⁾	Sí	No/NS ¹⁾
Cocaína	91,7	8,3	92,6	7,4	94,0	6,0
Marihuana	81,7	18,3	85,9	14,1	88,4	11,6
Tabaco	87,5	12,5	87,0	13,0	84,9	15,1
Popper					38,4	61,6
Crack					57,5	42,5
Alcohol	78,7	21,3	78,0	22,0	78,1	21,9
Anfetamina /metanfetaminas	54,2	45,8	57,8	42,2	66,1	33,9
Ácido lisérgico /Alucinógenos	41,5	58,5	41,1	58,9	59,7	40,3
Morfina	55,2	44,8	68,4	31,6	66,4	33,6
Pasta base/paco					79,8	20,2
Bebidas Energizantes					24,6	75,4
Éxtasis	63,4	36,6	67,7	32,3	76,9	23,1
Solventes /Inhalantes	65,0	35,0	66,8	33,2	64,2	35,8
Esteroides anabólicos	45,7	54,3	44,0	56,0	49,0	51,0
Psicotrópicos					28,0	72,0
Ketamina					30,8	69,2
Heroína	67,6	32,4	74,4	25,6		

Referencias: 1) No/NS: No/ no sabe

A través de los años, la mayoría de los estudiantes coincidieron en que el consumo de SPs puede ocasionar principalmente problemas de salud, así como en los vínculos con la familia y amigos. En la *Tabla 2* se puede ver la distribución de las respuestas en los distintos años.

Tabla 2. Distribución de los encuestados según su opinión de los problemas que ocasiona el consumo de drogas.

	Años					
	2013		2014		2016	
	Sí No/NS ¹⁾		Sí No/NS ¹⁾		Sí No/NS ¹⁾	
Problemas	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Salud	83,4	16,6	97,0	3,0	98,0	2,0
Familia/Amistad/ Trabajo/Estudio	72,6	27,4	92,5	7,5	88,7	11,3

Referencias: 1) No/NS: No/ no sabe

En cuanto al conocimiento del tema y tratamiento del mismo

En relación al conocimiento que tenían sobre el tema, los estudiantes consideraron que el mismo es suficiente, independientemente del año evaluado. Esto es, el 69,2% en el 2013, el 70,1% en el 2014 y 70,6% en el 2016. La proporción que tiene dicha opinión no difiere significativamente según la edad del alumnado.

En cuanto al lugar donde debe tratarse el tema, en la escuela aproximadamente el (67%) y en la familia (96%) fueron considerados por la mayoría de los estudiantes como los principales lugares donde debe tratarse.

Con respecto al consumo de SPs y la edad de inicio
Al evaluar la edad a la que los estudiantes declararon haber consumido por primera vez una SP se observaron diferencias en la edad promedio en los distintos años en los que fue aplicada la encuesta. Así la edad promedio fue significativamente menor en 2016 ($12,7 \pm 1,6$ años) comparada con el 2013 ($14,2 \pm 1,7$ años) y 2014 ($13,8 \pm 1,5$ años) (*Figura 2*).

En tanto que, el porcentaje de estudiantes que declaró haber consumido alguna SP al menos una vez aumentó significativamente a través del tiempo. Siendo este porcentaje superior en el 2016 comparado con 2013 y 2014 (38,7%, 48,1% y 83,6% en 2013, 2014 y 2016 respectivamente) ($p < 0,05$; Chi-cuadrado). Mientras que, cuando se

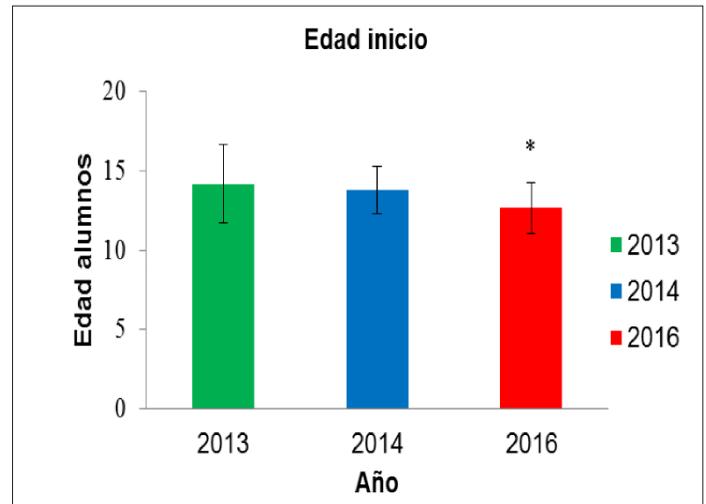


Figura 2. Edad declarada del primer consumo de SPs. * Significativamente diferente de los años anteriores ($p < 0,05$; ANOVA).

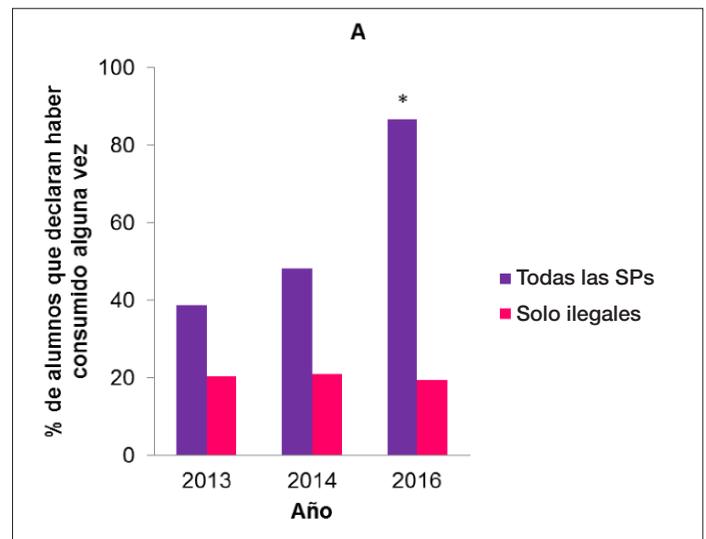


Figura 3A. Consumo de SP. A) Porcentaje de alumnos que respondieron haber consumido una sustancia alguna vez. Todas las SPs: incluye SPs legales e ilegales. Solo ilegales: solo se consideraron sustancias ilegales (se exceptuaron alcohol y cigarrillos de tabaco).

discrimina el consumo de SPs de curso ilegal, esto es, se excluyen el uso de alcohol y tabaco, los porcentajes fueron 20,4%, 21,1% y 19,4% para 2013, 2014 y 2016 respectivamente.

Como puede observarse en la *Figura 3A* el porcentaje de estudiantes que dijo haber usado sustancias ilegales permanece constante y no difiere significativamente. Esto indicaría que el aumento observado en las respuestas de las encuestas del 2016 se debió al aumento en el consumo de sustancias legales tales como el alcohol y el tabaco *Figura 3B*.

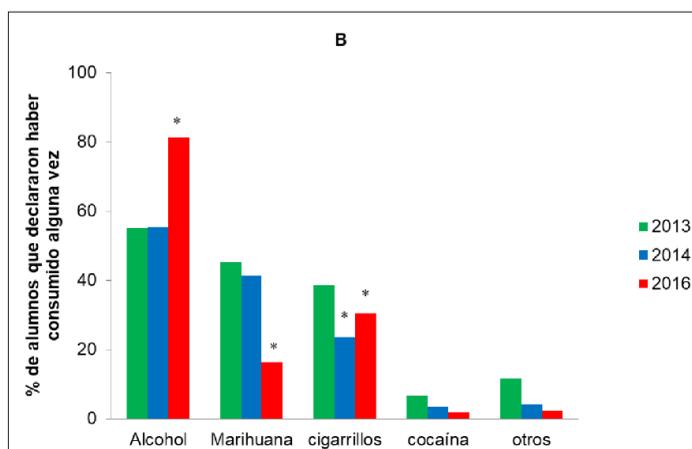


Figura 3B. Consumo de SP. B) Patrón de consumo de SP comparadas en función de los años *significativamente diferentes de los años anteriores. ($p < 0,05$; Chi-cuadrado)

Frecuencia de consumo

La frecuencia de consumo varió con el año estudiado, considerando aquellos que declararon haber usado SPs alguna vez en la vida, podemos decir que: en el 2013, el 45,0 % lo hizo por última vez esa semana con una frecuencia de consumo de “más de una vez por semana” en el 37,7% de los casos. En el año 2014, el 45,5 % lo hizo por última vez esa semana siendo la frecuencia de consumo de “una vez por semana” el 26,3 %. En el año 2016, debido a una pequeña modificación en la encuesta, los datos obtenidos permitieron diferenciar la frecuencia del consumo reciente de las distintas sustancias evaluadas. Así, la mayoría de los encuestados que consumieron alcohol, tabaco y marihuana en el último mes, manifestaron consumirlas por lo menos una vez a la semana. En cambio, la mayoría de los que consumieron bebidas energizantes lo hicieron menos de una vez a la semana.

Motivos de consumo

Cuando se consultó por el/los motivos que llevan a un adolescente a consumir SPs la “curiosidad” fue elegida en la mayoría de los casos. Es importante mencionar que esta pregunta tenía un tono general y era independiente de que hayan consumido o no. En la *Tabla 3* se describen los resultados obtenidos.

Discusión

Al igual que la tendencia observada a nivel nacional con respecto a la edad del primer consumo de SPs, encontramos que la edad en que los adolescentes declararon haber realizado el primer consumo fue menor en el año 2016, en

Tabla 3. Motivos que llevan al consumo de drogas.

	Años		
	2013 (%)	2014 (%)	2016 (%)
Motivos			
Sentirse bien	36,8	27	16
Intentar evadir la realidad	41,4	15,2	4
Presión de los amigos	28,1	10,1	7
Por curiosidad	57,7	59,0	67
Aumentar el rendimiento físico	11,0	2,2	5
Otros	12,5	24,2	12

comparación con los años anteriores, esta disminución es llamativa y preocupante. En tanto que, a diferencia de nuestro estudio, SEDRONAR en el 2014 presenta las edades de inicio discriminadas por la SP utilizada. Sin embargo, si consideramos las tres SPs más mencionadas en nuestro estudio (alcohol, cigarrillos y marihuana), puede observarse que el rango de edades de inicio es similar al observado por SEDRONAR para cada SP [alcohol ($13,4 \pm 1,8$), cigarrillos ($13,3 \pm 1,9$) y marihuana ($14,6 \pm 1,6$)]. No existirían datos de Argentina en el 2013 ni en 2016.

Así, cuando analizamos el tipo de SPs que decían haber consumido al menos una vez en la vida nos encontramos con que el alcohol es la SP consumida con más frecuencia en los 3 años evaluados, y que ese consumo aumentó significativamente en el 2016 respecto de años anteriores. Siendo este aumento en el consumo de alcohol el que explicaría el aumento del uso de las sustancias legales. En tanto que las utilizadas en segundo y tercer lugar fueron tabaco o marihuana. Estos resultados también coinciden con resultados nacionales del estudio realizado por SEDRONAR donde se indica que las SP legales son las que se consumen a edades más tempranas (alcohol, tabaco y bebidas energizantes) y luego se consumen las ilegales (marihuana, cocaína, entre otras). En el estudio de SEDRONAR realizado en 2014 se indaga sobre las edades a las que se había iniciado el consumo de cada SP utilizada al menos una vez en la vida. Estos datos mostraron que una gran proporción de los encuestados iniciaban el consumo de alcohol entre los 12 y los 15 años, mientras que para la marihuana ocurría entre los 14 y los 16 años. Teniendo en cuenta estos da-

tos, podemos realizar una mejor interpretación de nuestros resultados, ya que si evaluamos los cambios en el tiempo del uso alguna vez en la vida de alcohol y marihuana vemos que el primero aumentó en el 2016 mientras que la segunda disminuyó. Pero si a esto lo analizamos considerando que la muestra en el 2016 se constituyó principalmente por estudiantes que cursaban 2^{do} y 3^{er} año, es muy probable que la disminución del uso al menos una vez en la vida de marihuana se deba a que se trabajó con una población entre los 12 y los 15 años donde según SEDRONAR se daría el mayor inicio en el uso de alcohol pero no de marihuana.

Sin embargo, considerando que en el 2016 no solo aumenta el uso de alcohol sino también el de cigarrillos, podríamos decir que el incremento observado no estaría tan influenciado por la composición de la muestra y representaría una modificación en el nivel de uso de SP legales entre 2014 y 2016. Más aún, si comparamos nuestros resultados del 2014 y 2016 con los obtenidos a nivel nacional en el 2014 (SEDRONAR), podemos observar que en 2014 el 70,5% declararon haber probado alguna vez en su vida una bebida alcohólica; mientras que en nuestros resultados indican que un 55,3% y un 81,3% de los estudiantes la han probado (en 2014 y 2016 respectivamente). En tanto que, la marihuana es la sustancia ilícita de mayor consumo entre los jóvenes según SEDRONAR en 2014 donde un 15,9% de los jóvenes encuestados contestaron haberla consumido alguna vez en la vida. Nuestros resultados indicarían que en Rosario en el 2014 el 41,2% de los estudiantes la habían consumido alguna vez en la vida; mientras que en 2016 solo lo hicieron el 16,4%. Los cambios en la composición de nuestra muestra a lo largo de los años habrían resultado en una subestimación del % de estudiantes que usaban alcohol en el 2014 así como una sobreestimación del % que utilizó marihuana. Ya que, la muestra del 2014 estaba compuesta mayormente por estudiantes de los últimos años que podrían haber tenido mayores posibilidades de utilizar sustancias ilegales alguna vez en la vida. Por otro lado, es interesante resaltar que en el 2016 se observó en Rosario un porcentaje mayor de estudiantes que consumieron alguna vez en la vida alcohol con respecto a valores nacionales del 2014 (Rosario= 81,3%; Argentina= 70,5%); mientras que el porcentaje de uso de marihuana alguna vez en la vida sería similar (Rosario 2016=16,4%; Argentina 2014=15,9%). Algo que podría estar relacionado con una mayor semejanza de

la distribución de la muestra entre los años de cursado entre nuestra muestra en el 2016 con la de SEDRONAR en el 2014.

Por último, para comparar nuestros resultados sobre el consumo alguna vez en la vida con aquellos observados en América Latina y publicados por CICAD en 2015, deberíamos resaltar que solo los resultados de Chile y de Uruguay que fueron tomados en 2013 y 2014 respectivamente, se corresponderían temporalmente con los aquí presentados. Siendo importante resaltar que en dicho estudio los resultados de Argentina corresponden al 2011. Teniendo esto en cuenta, podríamos decir que en relación al consumo alguna vez en la vida de alcohol en estudiantes secundarios: en el 2013 y el 2014 los resultados obtenidos en Rosario fueron inferiores a aquellos publicados por CICAD (2015) tanto de Argentina como de Chile y Uruguay. En tanto que, nuestros resultados del 2016 fueron ligeramente superiores [CICAD: Chile (78,4%), Uruguay (75,1%), Argentina (73,20%)]. Con relación al consumo de cigarrillos de tabaco en líneas generales en los tres años evaluados estuvo siempre alrededor de los valores de Uruguay [CICAD: Chile (55,04%), Argentina (41%) y Uruguay (26,4%)]. Por último, el consumo de marihuana en 2013 y 2014 muestran valores superiores a Chile en tanto que en 2016 bajarían a niveles semejantes a Uruguay [CICAD: Chile (34,9%), Argentina (13,9%) y Uruguay (20,1%)]. Finalmente, y más allá de las comparaciones planteadas, es muy importante destacar que este es el primer estudio realizado en la ciudad de Rosario en estudiantes secundarios que además muestra un curso temporal. Por último, dado que el proyecto de extensión universitaria sigue vigente esperamos seguir aportando datos sobre el contacto que los estudiantes secundarios tienen con las SPs, así como trabajando en la prevención de las adicciones.

Este trabajo podría aportar al desarrollo de mejores políticas públicas de salud en la prevención de adicciones.

Agradecimientos: Los autores le agradecen a los Licenciados M. Julia Severin, Natalia Labadie y Joaquín Ferreyra por la carga de los datos de las encuestas.

Financiamiento: Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Extensión Universitaria de la Universidad Nacional de Rosario (Res C.S. N 1412/2013 y Res C.S. 202/2015) y por la Secretaría de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Prov. de Santa Fe (Resol N° 114/2012).

Bibliografía

Boyce CA, Lynne-Landsman SD. 2013. Integra-

ting translational neuroscience to improve drug abuse treatment for adolescents. *Psychology of Addictive Behaviors*. 27(2):547-51.

Buchmann AF, Blomeyer D, Jennen-Steinmetz C, Schmidt MH, Esser G, Banaschewski T. 2013. Early smoking onset may promise initial pleasurable sensations and later addiction. *Addict Biol.* 18(6):947-54. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00377x

Buchmann AF, Schmid B, Blomeyer D, Becker K, Treutlein J, Zimmermann US. 2009. Impact of age at first drink on vulnerability to alcohol-related problems: testing the marker hypothesis in a prospective study of young adults. *Journal of Psychiatric Research*. 43 (15):1205-12.

Casey BJ, Jones RM. 2010. Neurobiology of the Adolescent Brain and Behavior: Implications for Substance Use Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 49(12):1189 -201.

CICAD-OAS. 2015. Report on Drug Use in the Americas. Inter-American Drug Abuse Control Commission. Inter-American Observatory on Drugs Washington, C. http://www.cicad.oas.org/oid/pubs/DrugUseAmericas_ENG_web.pdf

Coffey C, Patton GC. 2016. Cannabis Use in Adolescence and Young Adulthood: A Review of Findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Can. J. Psychiatry*. 61(6):318-27.

Hammond CJ, Mayes LC, Potenza MN. 2014. Neurobiology of adolescent substance use and addictive behaviors: treatment implications. *Adolesc. Med. State Art Rev*. 25(1):15-32.

Observatorio Argentino de Drogas. 2012. Argentina: La situación epidemiológica en Argentina [internet]

[citado el 1 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.observatorio.gov.ar>.

R Core Team. 2019. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org>.

Rioux C, Castellanos-Ryan N, Parent S, Vitaro F, Tremblay RE, Séguin JR. 2018. Age of Cannabis Use Onset and Adult Drug Abuse Symptoms: A Prospective Study of Common Risk Factors and Indirect Effects. *Can.J.Psychiatry*. 63(7):457-64.

SEDRONAR (Secretaría de Programación para la prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico). Argentina. Resumen de Resultados de Estudio 2017 de Consumo de Sustancia Psicoactivas [Internet]. [citado el 12 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/buscar/Resumen%20de%20Resultados%20de%20Estudio%202017%20de%20Consumo%20de%20Sustancia%20Psicoactivas>.

SEDRONAR (Secretaría de Programación para la prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico). Argentina Sexto Estudio Nacional sobre consumo de sustancias psicoactivas en estudiantes de enseñanza media -2014. Buenos Aires (Argentina) [Internet]. [citado el 12 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/buscar/Argentina%20Sexto%20Estudio%20Nacional%20sobre%20consumo%20de%20sustancias%20psicoactivas%20en%20estudiantes%20de%20ense%C3%B1anza%20media%20-2014>.

Services USDoHaH (U.S.Department of Health and Human Services). 2013. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville (MD): SERVICES USDOHAH 2013.

ACTUALIZACIÓN

Las medusas en los balnearios de la provincia de Buenos Aires The jellyfish species in the coastal waters of Buenos Aires province

Genzano, Gabriel^{1*}; Puente Tapia, Francisco Alejandro²; Dutto, Sofía³; Schiariti, Agustín²

¹Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), Universidad Nacional de Mar del Plata, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. ²Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero (INIDEP) – CONICET. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. ³Instituto Argentino de Oceanografía (IADO, CONICET-UNS), Centro Científico Tecnológico Bahía Blanca, Bahía Blanca, Argentina.

*genzanogabriel@gmail.com

Recibido: 29 de junio de 2020

Aceptado: 16 de julio de 2020

Resumen. Las medusas son organismos mayoritariamente marinos pertenecientes al grupo de los cnidarios, los cuales se caracterizan por presentar células urticantes especializadas, los cnidocitos. Si bien, todas las medusas son potencialmente venenosas y el grado de toxicidad depende de la especie, sus efectos sobre los humanos varían desde reacciones locales leves hasta reacciones atópicas-anafilácticas graves, llegando incluso a la muerte de la víctima. Mundialmente se conocen numerosas especies de medusas causantes de envenenamiento a humanos, tales como la avispa de mar (*Chironex fleckeri*), el sifonóforo carabela portuguesa (*Physalia physalis*) o el hidrocoral de fuego (*Millepora* spp.). En Argentina, tres especies de medusas revisten de importancia clínica epidemiológica debido a su poder urticante: las hidromedusas *Liriope tetraphylla* y *Olindias sambaquiensis*, así como la escifomedusa *Chrysaora lactea*. Estas especies presentan sus mayores abundancias en el verano en las costas bonaerenses, coincidiendo con la presencia de turistas durante el periodo vacacional. Sus afectaciones varían de leves a moderadas, registrándose desde parestesias y ardor con dermatitis, prurito, edemas y eritemas. Una infinidad de “remedios caseros” se conocen para remediar los efectos de las picaduras de medusas, sin embargo, la mayoría han resultado ineficaces y perjudiciales. Lo más recomendable es evitar frotar y lavar la zona afectada con agua dulce o aplicar hielo para tratar de contrarrestar el ardor y acudir lo antes posible al centro de salud más cercano.

Palabras claves: Cnidarios; Veneno; Toxinas; Accidentes; Playas; Argentina.

Abstract. Medusae are mainly a marine group belonged to cnidarians, which are characterized by specialized stinging cells, cnidocytes. Although all medusae are potentially poisonous, their toxicity depends on the species and the effects on humans varying from mild local reactions to severe atopic-anaphylactic reactions, even the death of the victim. Numerous species of cnidarians are known worldwide to affect humans, such as the sea wasp (*Chironex fleckeri*), the siphonophore portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) or the fire-coral (*Millepora* spp.). In Argentina, three species of medusae are known with clinical epidemiological importance due to their stinging power: the hydromedusae *Liriope tetraphylla* and *Olindias sambaquiensis*, as well as the scyphomedusae *Chrysaora lactea*. These species have their highest abundances in the summer on Buenos Aires coasts, coinciding with the presence of tourists during the summer vacations. Its affectations vary from mild to moderate, registering from paresthesias and burning with dermatitis, itching, edemas, and erythema. An infinity of “home remedies” are known for medusae stings, however, most of them have proven ineffective and harmful. It is best to avoid rubbing and washing the affected area with fresh water or applying ice to try to counteract the burning in the region and to go the health center as soon as possible.

Keywords: Cnidarians; Poison; Toxins; Accidents; Beaches; Argentina.

Introducción

Los accidentes provocados por animales marinos son sucesos poco estudiados en todo el mundo. Si bien existe un gran número de vertebrados (e.g. pez piedra, rayas, serpientes) e invertebrados marinos (e.g. caracoles, pulpos, esponjas) capaces de producir veneno, sin lugar a dudas, las medusas se destacan, ya sea por el número de personas afectadas o por su

morbilidad y morbi-mortalidad. Las medusas son animales mayoritariamente marinos, constituidos por un alto contenido de agua (> 90%) lo que les confiere su característica consistencia gelatinosa. Pertenecen al grupo de los cnidarios, el cual engloba animales con una gran diversidad de formas y tamaños, que pueden vivir en hábitats diversos. Entre los representantes más conoci-

dos de cnidarios podemos mencionar, además de las medusas, a las hidras, las flores de mar o anémonas, las plumas y los abanicos de mar, así como los corales.

El término Cnidaria (*Gr. knide = ortiga*) hace alusión a la presencia de células específicas del phylum llamadas cnidocitos, en cuyo interior se alojan organelas adhesivas o punzantes, los cnidocistos. Éstos constan de una cápsula invaginada de pared doble, un opérculo y un filamento que se halla enrollado y que comúnmente está armado con espinas. Existen numerosos tipos de cnidocistos morfológicamente distintos, siendo el más común el tipo urticante y penetrante, el nematocisto, el cual contiene toxinas potentes que paralizan o matan a las presas (*Figura 1*). El mecanismo de descarga de los nematocistos involucra un estímulo externo (mecánico o químico), el cual genera una alteración temporal en la presión osmótica intracapsular que conduce a una liberación súbita de calcio e ingreso de agua y a un aumento en la presión interior. Esto produce la apertura del opérculo y la reversión del filamento, el cual penetra en los tejidos de la presa inyectando toxinas paralizantes en pocos milisegundos (*Genzano et al. 2014*).

Si bien todos los cnidarios son potencialmente venenosos, sus efectos tóxicos sobre los seres humanos son, en la mayoría de los casos, imperceptibles. Sin embargo, en algunos casos se producen diferentes niveles de afectación, que van desde reacciones locales leves o sistémicas, los cuales varían desde erupciones cutáneas simples hasta fenómenos atópicos o anafilácticos graves o cuadros de envenenamiento sistémico, llegando incluso a desencadenar la muerte (*Killi y Mariotti 2018*). Entre las especies de medusas más peligrosas del mundo podemos mencionar a la avispa de mar (*Chironex fleckeri*), a dos especies responsables del síndrome de Irukandji (*Curakia barnesi* y *Malo kingi*), al sifonóforo conocido como carabela portuguesa (*Physalia physalis*) y a un hidrocoral llamado coral de fuego (*Millepora spp.*). La caracterización bioquímica y molecular de las toxinas de las medusas está siendo investigada a través de numerosos experimentos analíticos y observaciones toxicológicas, lo cual ha permitido identificar una gran diversidad de venenos constituidos por ciertos compuestos altamente complejos que van desde compuestos no proteínicos hasta proteínas de alto peso molecular que han evolucionado a lo largo de cientos de años. Dentro de esta vasta diversidad, se han identificado enzimas como fosfolipasas (e.g. PLA₂), metaloproteasas, hialuronidasa, ADNasas, lectinasas hemolisinas, proteasas alcalinas y aminoesterasas inespecíficas; toxinas formadoras de poros (PFTs, por sus siglas en inglés) como actinoporinas (α -PTFs), toxinas de medusas (JFTs o jellyfish toxin) e hidralisinas; péptidos y neurotoxinas tales como toxinas del canal de sodio (Nav NaTxS) y potasio (Kv KTxS), péptidos de tipo Kunitz, pequeños péptidos ricos en cisteína (SCRiPs), inhibidores ASIC (canales de iones sensores de ácido sensible al sodio), bradiquinina y calidina; compuestos bioactivos no proteicos de bajo peso molecular como la serotonina (5-hidroxitriptamina), tetramina, acetilcolina, histamina y tiramina; hidratos de carbono tóxicos, entre otros (*Mosovich y Young 2012; Jouiaei et al. 2015*).

Estos compuestos son capaces de causar alteraciones en el transporte de los canales de sodio y calcio, fraccionan las membranas celulares, liberan mediadores inflamatorios y actúan como toxinas directas en el miocardio, tejido nervioso, hepático e incluso renal (*Mosovich y Young 2012*). Por ejemplo, las metaloproteasas inducen hemorragias y necrosis al degradar la matriz extracelular e impiden la formación de coágulos de la sangre. Estas funciones se asocian comúnmente con varios de los síntomas de la picadura de medusas causando



Figura 1. Distintos tipos de nematocistos (escala 25 μ m). El filamento está indicado con una flecha. Abajo a la derecha se indica el filamento totalmente evaginado.

daño en la piel, edemas, ampollas, mionecrosis e inflamación; Los compuestos PFTs (presentes en todos los cnidarios venenosos) penetran la membrana celular de la víctima, dando lugar a la difusión de pequeñas moléculas y solutos que conducen a un desequilibrio osmótico y a la lisis celular; Las toxinas porinas (JFTs) relacionadas con las cubomedusas son las toxinas más potentes y de acción rápida secretadas por las medusas. Han sido reportadas en especies como *Carybdea alata* o *Chironex fleckeri*, sin embargo, varios homólogos de este tipo de porinas han sido observadas en escifomedusas (e.g. *Aurelia aurita*) e hidrozorios, sugiriendo una evolución común de estas toxinas. Su acción general involucra la distorsión de la membrana plasmática de las células y su posterior muerte (Jouiaei *et al.* 2015). El alto grado de toxicidad de los venenos de muchas especies de medusas resulta ser aún más sorprendente cuando se observa que sus diferentes compuestos tóxicos pueden ser hallados en otros grupos de vertebrados e invertebrados marinos y terrestres. Por ejemplo, el análisis del proteoma de los nematocistos de la hidromedusa *Olindias sambaquiensis* (presente únicamente en costas de Brasil, Uruguay y Argentina), reveló que su composición incluye 29 probables toxinas similares a las proteínas del veneno de diversos grupos, tales como: veneno alérgico 5.01 similar al del platelminto trematodo parásito del hombre *Clonorchis sinensis* (fasciola hepática china); Acrorhagin-1 en la anémona tomate *Actina equina* (anémona tomate); toxina Gkn9.1 en el molusco cócnico *Gemmula kieneri*; veneno serina proteasa 34 en la abeja europea (*Apis mellifera*); veneno alérgico 5 en la avispa parasitaria de Sudamérica (*Microctonus hyperodae*); péptido tipo-butatoxina en el escorpión brasileño (*Tityus costatus*); metaloproteasas en el escorpión negro israelí (*Buthotus judaicus*); α -Latrocrustotoxina-Lt1a en la araña viuda negra mediterránea (*Latrodectus tredecimguttatus*); esfigomielina fosfodiesterasa D en la araña asesina de Sudamérica (*Hexophthalma damarensis*); péptido natriurético Oh-NP en la cobra real (*Ophiophagus hannah*); serian proteínasa 8 y HS112 en la serpiente de cascabel diamantina (*Crotalus adamanteus*) y la víbora yarará (*Bothrops jararaca*), respectivamente, entre otros (Weston *et al.* 2013). Recientemente, dos nuevas citolisinas (oshem 1 y 2) fueron identificadas en el veneno ubicado en los tentáculos de *Olindias sambaquiensis*. Estos pequeños péptidos tienen una actividad hemolítica, citotóxica y miotóxica (Haddad Jr. *et al.* 2014).

En la escifomedusa *Chrysaora lactea* (distribuida

desde Colombia hasta Argentina) se hallaron tóxicos similares a los identificados en la medusa avispa de mar (e.g. CfTX-2), la cobra de china *Naja atra* (péptido relacionado con Catelicidina Na_CRAMP), el caracol cono de burbuja *Conus bullatus* (Conotoxina Bu2), la víbora de arena *Vipera ammodytes* (L-amino-ácido oxidasa), la araña hormiga *Lachesana tarabaevi* (M-zodatoxina-Lt4a), la araña lobo china *Lycosa singoriensis* (U16-lycotoxin-Ls1a), el escorpión sudamericano *Opisthacanthus cayaporum* (veneno péptido Ocy2), entre otros (Jaimés-Becerra. *et al.* 2017). Las medusas son comúnmente clasificadas en tres grandes grupos, los cuales presentan características corporales distintivas: hidromedusas (Clase Hydrozoa), escifomedusas (Clase Scyphozoa) y cubomedusas (Clase Cubozoa) (Figura 2).

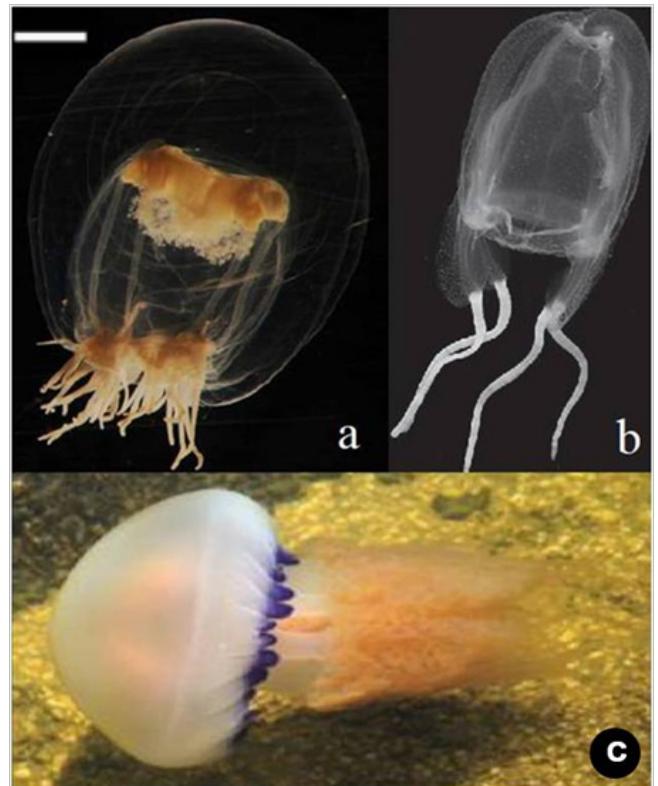


Figura 2. Tres diferentes tipos de medusas. a) Hidromedusa: *Bougainvillia pagesi*; escala: 2 mm.; b) Cubomedusa: *Tamoya haplonema* (modificada de Genzano. *et al.* 2014); c) Escifomedusa: *Lychnorhiza lucerna* (modificada de Schiariti. *et al.* 2018); escala= 1cm (a), 2 cm (b) y 5 cm (c).

En su forma típica, una hidromedusa tiene el cuerpo en forma de campana (umbrella) con una superficie externa y cóncava (exumbrella) y una interna convexa (subumbrella). Presentan usualmente simetría tetrámera, es decir, con sus partes

corporales dispuestas en cuartos. Poseen un velo que rodea el margen de la campana, el cual posee un número variable de tentáculos cargados de cnidocistos. Desde el centro de la subumbrela se extiende una proyección tubular denominada manubrio, en cuyo extremo se encuentra la boca. El manubrio puede conectarse directamente con la subumbrela o a través de un pedúnculo gástrico. Suelen ser pequeñas, rara vez exceden los pocos cm; sin embargo, existen algunas especies tan grandes como la palma de la mano (e.g. *Aequorea* spp., *Olindias sambaquiensis*, *Rhacostoma atlanticum*). En Argentina han sido reportadas cerca de 80 especies marinas con una gran diversidad de formas y tamaños, así como una especie de agua dulce (*Craspedacusta sowerbyi*) (Genzano et al. 2008).

Las escifomedusas son usualmente de mayor tamaño, variando desde algunos cm hasta 2 m de diámetro. A diferencia de las hidromedusas, las escifomedusas carecen de velo, el margen de la campana es festoneado, en general el manubrio es alargado y está dividido en brazos orales que utilizan para capturar y digerir el alimento. Los cnidocitos se concentran en los tentáculos y en los brazos orales, pero se ubican por todo el cuerpo. En Argentina han sido reportadas 15 especies, destacando algunas por su gran tamaño (e.g. *Desmonema gaudichaudi*, *Chrysaora plocamia*), por su toxicidad (*Chrysaora lactea*) y por su potencial para ser explotadas como recurso pesquero (*Lychnorhiza lucerna*) (Schiariti et al. 2018). Las cubomedusas, entre las que se encuentran las medusas más urticantes y mortales hasta ahora conocidas, son relativamente pequeñas (hasta 15 cm) cuya campana tiene forma cúbica en sección transversal. En cada uno de los vértices de la campana se ubica una dilatación desde donde se desprende un tentáculo hueco, de longitud variable y cargado de cnidocitos. El margen de la campana forma una estructura similar al velo de las hidromedusas denominada velarium. Estas medusas son las únicas que han desarrollado lo que podrían llamarse “ojos” que llegan a formar ciertas imágenes, aún de objetos que se encuentran fuera del agua (Coates 2003). Las cubomedusas habitan todos los mares tropicales y son especialmente abundantes en el Indo-Pacífico occidental donde han producido numerosas muertes. En la Argentina, hasta el momento, sólo existen registros esporádicos de individuos aislados de la especie *Tamoya haplonema* (Schiariti et al. 2018).

Del total de medusas identificadas en el Mar Argentino, tres especies revisten importancia clí-

nica epidemiológica debido al poder urticante que presentan sus respectivos venenos y a su frecuente aparición en grandes densidades: dos hidromedusas, *Liriope tetraphylla* y *Olindias sambaquiensis* y una escifomedusa, *Chrysaora lactea*.

Liriope tetraphylla (Chamisso y Eysenhardt 1821) Esta pequeña medusa puede alcanzar los 2 cm de diámetro y se distribuye en aguas templado-cálidas de todos los océanos. En el Mar Argentino se la encuentra a lo largo de toda la costa bonaerense, desde el estuario del Río de la Plata hasta aproximadamente la desembocadura del Río Negro. En verano suelen ser frecuentes las agregaciones costeras de esta medusa, las cuales pueden alcanzar densidades muy elevadas (Dutto et al. 2017) con su consecuente molestia para los bañistas, fenómeno que se conoce localmente como “tapioca” o “pica-pica” (en Uruguay, “pica nabo”). Las mayores afecciones dermatológicas se observan en las regiones donde la piel es más delgada o sensible, por ejemplo, los pliegues corporales (e.g. antebrazo y cuello) y la piel cubierta por el traje de baño. El contacto con esta medusa se caracteriza por generar parestesias con ardor e inclusive picazón intensa. Pasadas varias horas después del contacto, los efectos se manifiestan como dermatitis, picazón, irritación, prurito, así como múltiples lesiones eritematosas, papulares y edematosas (Mianzan et al. 2000) (Figura 3).



Figura 3. *Liriope tetraphylla* y los efectos de su picadura. a) medusas; b) ejemplares acumulados en la línea de marea; c y d) tamaño comparativo de las medusas; e y f) dermatitis ocasionada por la picadura de *L. tetraphylla* en bañistas.

Olindias sambaquiensis (Müller 1861)

Esta hidromedusa posee un diámetro de campana que varía entre 10 y 15 cm, alcanzando mayores tallas sólo excepcionalmente. Se le conoce popularmente con el nombre de “medusa de la cruz” en Argentina y como “relojinho” en el sur de Brasil, debido a la forma y disposición de sus cuatro gónadas de tonalidades rosadas o amarillentas. Es una especie endémica que se distribuye desde el litoral norte de San Pablo en Brasil hasta la Bahía San Blas (~ 42°S) (Provincia de Buenos Aires) en Argentina.

En playas del sur de Brasil, se han reportado más de 3300 afectados por la picadura de esta especie en tan sólo una temporada (Resgalla Jr. *et al.* 2011). En nuestro país, esta especie suele ser muy abundante durante los meses más cálidos llegando a afectar al turismo principalmente en los balnearios del sur bonaerense (e.g. San Cayetano, Claromecó, Reta, Monte Hermoso y Pehuen C6), donde se han registrado entre 500 a 1000 casos de bañistas picados por temporada y hasta 49 por día (Mosovich y Young 2012; Brendel *et al.* 2017).

Se conocen tres tipos diferentes de lesiones causadas por esta especie, siendo la más común la de tipo eritemato-edematosa de configuración lineal, seguido de lesiones predominantemente eritematosas con ausencia de edemas y/o marcas de tentaculares y, en menor grado, se observaron placas eritemato-edematosas con cierto aspecto urticante. La mayoría de los edemas y eritemas registrados, desaparecieron entre las 6 y 12 horas posteriores a las picaduras. No obstante, en algunos casos se observó una hiperpigmentación residual intensa en la zona de mayor contacto de los tentáculos hasta 30 días después del accidente. Estos pacientes definían el dolor que sentían como quemante, punzante, profundo o superficial. Las lesiones epidérmicas estuvieron acompañadas de síntomas secundarios, principalmente la excitación psicomotriz y temblores, sin embargo, en mucho menor grado, algunas personas mostraron disnea (complicaciones para respirar), diferentes tipos de dolores, tales como inguinal, abdominal, precordial, cefalea, parestesias, mareos, calambres, prurito sobre el área afectada, náuseas, piloerección, escalofríos e incluso convulsiones. Pasadas 24 horas del momento de la picadura, algunos pacientes manifestaron sentir artralgias, fiebre, prurito y trastornos en el sueño de grado variable (Mosovich y Young 2012) (Figura 4).

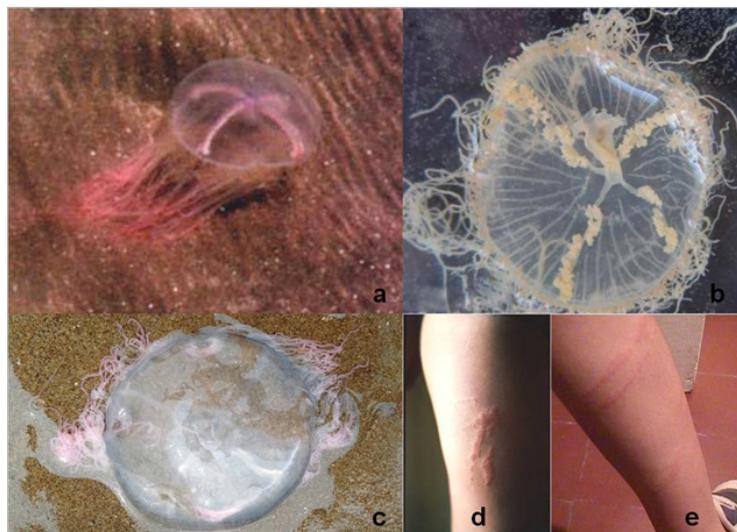


Figura 4. *Olindias sambaquiensis* a) medusa nadando cerca de la orilla; b) vista oral; c) varada en la playa; d y e) lesiones ocasionadas por el contacto con tentáculos de *O. sambaquiensis*.

Chrysaora lactea (Eschscholtz 1829)

Es una medusa de gran tamaño cuya campana suele presentar entre 10 y 15 cm y puede alcanzar hasta 20 cm de diámetro. Su coloración es variable, desde una tonalidad blanco lechoso a un ligero tinte violeta pálido. Posee brazos orales largos al igual que sus tentáculos (Figura 5).

Es una especie ampliamente distribuida en el Atlántico Sudamericano. En Argentina, se distribuye desde el estuario del Río de la Plata hasta Las Grutas (41°S). Es una de las especies más frecuentes y abundantes en el verano. En las costas de la Provincia de Buenos Aires se han reportado bañistas con lesiones eritemato-vesiculosas con dolor leve en las playas de Monte Hermoso (Lecanda *et al.* 2019) y en Mar del Plata, afectando tanto a bañistas como a buzos deportivos (Puente Tapia y Genzano obs. pers.).

En playas de Paraná, Brasil en un solo verano se registraron más de 20 mil incidentes por la picadura de esta especie de medusa. Las picaduras se caracterizaron por un dolor y ardor instantáneo de leve a moderado, con eritemas y edemas, ocasionalmente formando lesiones cutáneas. Dichas lesiones variaron en forma (redondeadas, ovoides, irregulares y alargadas), manifestándose en algunos pacientes, una lesión con una línea de puntos de hasta 20 cm de longitud causada por 1 a 3 tentáculos. La mayoría de las marcas cutáneas de menor grado, desaparecieron entre los 30 a 120 min después del contacto con la medusa. Solo un aproximado de 600 casos fueron tratados en los servicios de emergencias con reacciones tóxicas y alérgicas (Marques *et al.* 2014).

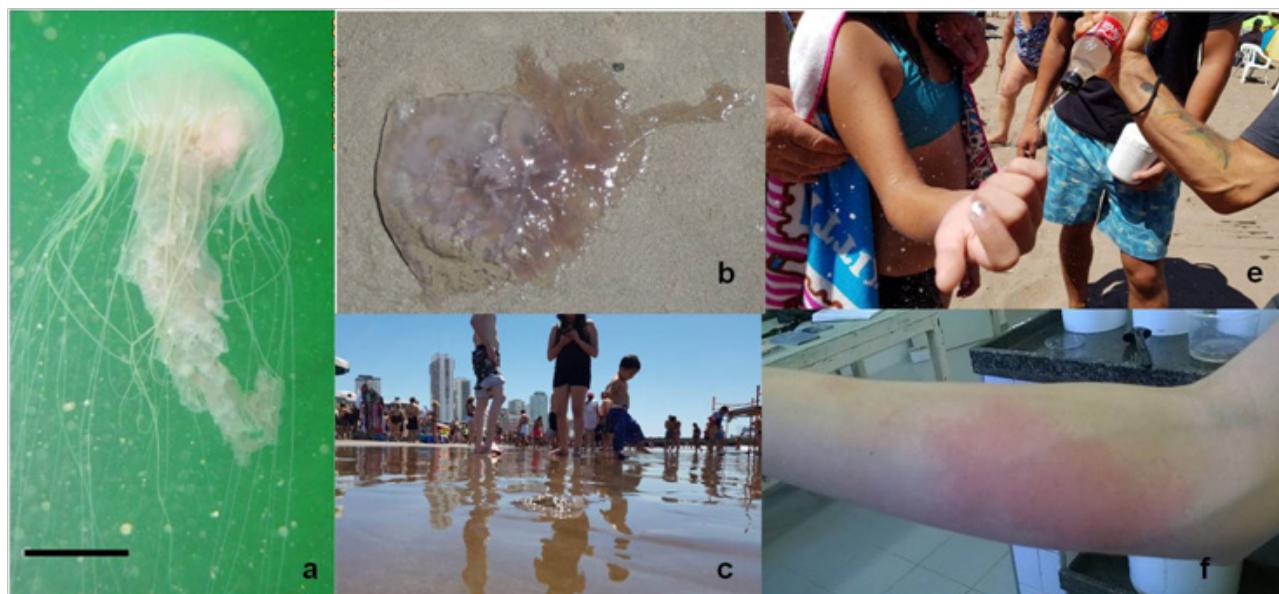


Figura 5. *Chrysaora lactea*. a) Medusa, escala 10 cm (foto gentileza D. Prieto); b) y c) medusas varadas en playas de Mar del Plata, Argentina; d) Guardavidia suministrando vinagre en el área afectada; e) lesiones ocasionadas por el contacto con tentáculos de *C. lactea*.

Las lesiones ocasionadas por las medusas han llevado a utilizar una infinidad de “remedios caseiros” (frotar la zona con cebolla, aplicar gasolina, por nombrar los más disparatados), en la mayoría de los casos estos supuestos antídotos son ineficaces o bien, perjudiciales.

Según los lugareños, orinar la zona afectada alivia el dolor producido por *Olin dias sambaquiensis*. Esto podría tener sentido si consideramos que la urea podría neutralizar los efectos de las histaminas, pero si la herida es lacerante podríamos agravar la situación por infección.

La aplicación de vinagre comercial es recomendable para tratar las lesiones provocadas por *Olin dias sambaquiensis* (Mianzan *et al.* 2001), pero no de otras especies. Sin embargo, tal vez lo más sensato y útil es conocer aquellas cosas que no debemos hacer hasta que podamos recurrir a un centro de atención médica. Recordemos que los cnidocistos explotan por cambios osmóticos, por lo que no es recomendable lavar la zona afectada con agua dulce sino con agua de mar o suero fisiológico, de ser posible. Por los mismos motivos, tampoco debemos aplicar hielo a la zona afectada, sino utilizar compresas secas. En ningún caso se recomienda frotar la zona afectada, aplicar calor, o exponer la herida al sol, ya que esto aumenta el flujo sanguíneo acelerando la dispersión del veneno y sus efectos negativos. Los intentos por retirar los restos de los tentáculos que pueden quedar pegados a la piel a menudo

provocan la descarga de los cnidocistos que estaban desactivados, con el consecuente incremento de la toxina inoculada. Suele recomendarse la aplicación de algunas cremas cosméticas, aceites o barros para disminuir las molestias, pero estas alternativas no solo que no ayudan, sino que pueden aumentar la posibilidad de una infección secundaria. En cualquier caso, si los síntomas persisten se debe acudir al médico y evitar en su totalidad, la auto medicación.

Bibliografía

Brendel A, Dutto MS, Menéndez MC, Huamantincio Cisneros A, Piccolo MC. 2017. Wind pattern variation on a SW Atlantic beach: an explanation for changes in the coastal occurrence of a stinging medusa. *Anu Inst Geociênc.* 40:303-315.

Coates MM. 2003. Visual ecology and functional morphology of Cubozoa (Cnidaria). *Integr Comp Biol.* 43:542-548.

Dutto MS, Genzano GN, Schiariti A, Lecanda J, Hoffmeyer MS, Pratalongo PD. 2017. Medusae and ctenophores from the Bahía Blanca Estuary and neighboring inner shelf (Southwest Atlantic Ocean, Argentina). *Mar Biodiversity Rec.* 10:14.

Genzano G, Mianzan H, Schiariti A. 2014. Cnidaria. En: *Los Invertebrados Marinos*. Calcagno J, editor. Los Invertebrados Marinos. Fundación de

Historia Natural Félix de Azara. p. 67-85.

Genzano G, Mianzan H, Bouillon J. 2008. Hydro-medusae (Cnidaria: Hydrozoa) from the Temperate Southwestern Atlantic Ocean: a review. Zootaxa. 1750:1-18.

Haddad Jr V, Zara F, Marangoni S, de Oliveira Toyama D, de Souza AJF, Buzzo de Oliveira SC, Toyama MH. 2014. Identification of two novel cytolytic proteins from the hydrozoan *Olindias sambaquiensis* (Cnidaria). J Venom Anim Toxins incl Trop Dis. 20:10.

Jaimes-Becerra A, Chung R, Morandini AC, Weston AJ, Padilla G, Gacesa R, Ward M, Longe PF, Marques AC. 2017. Comparative proteomics reveals recruitment patterns of some protein families in the venoms of Cnidaria. Toxicon. 137:19-26.

Jouiaei M, Yanagihara AA, Madio B, Nevalainen TJ, Alewood PF, Fry BG. 2015. Ancient venom systems: A review on Cnidaria toxins. Toxins. 2251-2271.

Killi N, Mariottini GI. 2018. Cnidarian jellyfish: ecological aspects, nematocyst isolation, and treatment methods of sting. En: Marine organisms as model systems in biology and medicine results and problems in cell differentiation. KlocM y, Kubiak JZ, Switzerland (AG): Springer International Publishing. editores. Marine organisms as model systems in biology and medicine results and problems in cell differentiation. 477-513.

Lecanda MJ, Guagliardo S, Siebenhaar P, Vera P, Cardinali S, Tanzola D. 2019. Ecoepidemiología de las lesiones causadas por medusas urticantes en el balneario de Monte Hermoso. Buenos Aires. Argentina. Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca. 29:21-29.

Marques AC, Haddad Jr V, Rodrigo L, Marques da Silva E, Morandini AC. 2014. Jellyfish (*Chrysaora lactea*, Cnidaria, Semaestomeae) aggregations in southern Brazil and consequences of stings in humans. Lat Am J Aquat Res. 42:1194-1199.

Mianzan HW, Fenner PJ, Cornelius PF, Ramírez FC. 2001. Vinegar as a disarming agent to prevent further discharge of the nematocysts of the stinging hydromedusa *Olindias sambaquiensis*. Cutis. 68:45-8.

Mianzan HW, Sorarrain D, Burnett JW, Lutz LL. 2000. Mucocutaneous junctional and flexural paresthesias caused by the holoplanktonic *Liriope tetraphylla*. Dermatology. 201:46-48.

Mosovich J, Young P. 2012. Picadura de medusa *Olindias sambaquiensis*, análisis de 49 casos. Medicina (Buenos Aires). 72:380-38.

Resgalla C, Rosseto AL, Haddad V. 2011. Report of an outbreak of sting caused by *Olindias sambaquiensis* Muller, 1861 (Cnidaria: Hydrozoa) in Southern Brazil. Brazilian J Oceanogr. 59:391-6.

Schiariti A, Dutto MS, Pereyra DY, Failla Siquier G, Morandini AC. 2018. Medusae (Scyphozoa and Cubozoa) from southwestern Atlantic and Subantarctic region (32-60°S, 34-70°W): species composition, spatial distribution and life history traits. Lat Am J Aquat Res. 46:240-257.

Weston AJ, Chung R, Dunlap WC, Morandini AC, Marques AC, Moura-da-Silva AM, Ward M, Padilla G, Ferreira da Silva L, Andreakis N, Long PF. 2013. Proteomic characterization of toxins isolated from nematocysts of the South Atlantic jellyfish *Olindias sambaquiensis*. Toxicon. 71:11-17.

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/>" 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, "<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 pro-

cesador 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 tres a seis 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 longitud, 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

Parte 1: citas en texto

El nombre del autor y el año de publicación aparecen entre paréntesis al final de la oración:

Este reclamo fue refutado más tarde (Jones 2008).

Si el nombre del autor se menciona claramente en el texto, puede seguirse directamente por el año de publicación, entre paréntesis:

Jones (2008) luego refutó esta afirmación.

Si tanto el nombre del autor como el año se mencionan claramente en el texto, no es necesario incluir una referencia entre paréntesis:

En 2008, Jones refutó esta afirmación.

Si está citando una parte específica de un documento (por ejemplo, una cita directa o una figura, gráfico o tabla), incluya el número de página en la que se encuentra esa información:

"Estos resultados contradicen claramente los publicados en 2004 por el laboratorio Smith". (Jones 2008, p. 56).

Más de un autor

Si un documento tiene dos autores, incluya

ambos apellidos separados por "y". Para trabajos con tres o más autores, incluya solo el nombre del primer autor, seguido de "et al.":

... (Andrews y Gray 1995).
... (Gómez et al. 2003).

Múltiples obras de diferentes autores.

Si cita varias fuentes a la vez, enumérelas en orden cronológico, o alfabéticamente si se publicaron dos o más obras en el mismo año, y separe cada una con un punto y coma:

... (Samson 1963; Carter y Bowles 1975; Grimes 1975; Anderson et al. 1992).

Múltiples obras del mismo autor publicadas en el mismo año.

Si está citando dos o más obras escritas por el mismo autor en el mismo año, agregue un identificador (a, b, c...) para distinguirlas. Use los mismos identificadores en la lista de referencia:

... (Dubois 1976a; Dubois 1976b).
Dubois J. 1976a. Detección de tendencias en...
Dubois J. 1976b. Patrones de distribución de...

Citando una fuente secundaria o indirecta

Si desea citar una fuente que se cita en otro documento, siempre es mejor consultar y luego citar la fuente original. Sin embargo, si no puede localizar y verificar el documento fuente original, debe citar la fuente secundaria y al mismo tiempo reconocer al autor de la idea original tanto en la cita en el texto como en la referencia final:

... (Rawls 1971, citado en Brown 2008)
Rawls J. 1971. A Theory of Justice. Cambridge (MA): Belknap Press. Cited in: Brown PG. 2008. The Commonwealth of Life: Economics for a Flourishing Earth. 2nd ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Organizaciones como autores

Si el autor de un documento es una organización, corporación, departamento de gobierno, universidad, etc., use una forma abreviada de la organización en la cita en el texto, reteniendo la primera letra de cada palabra en el nombre, o alguna otra reconocida abreviatura:

... (FAO 2006).

Parte 2: lista de referencias

La lista de referencias se encuentra al final de su trabajo e incluye información bibliográfica completa de todas las fuentes citadas en el texto. Las referencias se enumeran en orden alfabético por apellido del primer autor.

Componentes de referencias en la lista de referencias.

Los siguientes componentes, si están disponibles, se incluyen al citar una fuente, en la siguiente secuencia:

Libros y otras monografías.

Autor (es) o Editor (es)
Año de publicación
Título
Contenido o designador medio
Edición
Autor (es) secundario (s)
Lugar de publicación
Editor
Paginación
Serie

Artículos de revistas y periódicos.

Autor (es)
Año de publicación
Título del artículo
Contenido o designador medio
Título de revista o periódico
Volumen
Problema
Paginación

Autor (es) o Editor (es)

Enumere los apellidos e iniciales de los autores en el orden en que aparecen en el documento original, y separe cada uno con una coma.

Mary-Beth Macdonald y Laurence G. Kaufman se convierten en Macdonald MB, Kaufman LG.

Si el documento tiene editores en lugar de autores, coloque los apellidos y las iniciales seguidos de una coma y "editor (es)":

Macdonald MB, Kaufman LG, editores.

Más de diez autores.

Incluya siempre los nombres de los primeros diez autores. Si hay más de diez, incluya solo los primeros diez nombres de autores, seguidos de una coma y "et al".

Autor (es) secundario (s)

Los autores secundarios incluyen traductores, ilustradores, editores o productores, y pueden incluirse en la referencia, además de los autores principales, después del título del libro:

Márquez GG. 1988. Amor en tiempos del cólera. Grossman E, traductor. Nueva York...

Organizaciones como autores

El nombre completo de la organización debe identificarse en la lista de referencias, pero precedido por la abreviatura utilizada en el texto, entre corchetes. Ordene la referencia alfabéticamente por el nombre completo, no por el acrónimo:

[FAO] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2006. Género y derecho: los derechos de las mujeres en la agricultura...

Título

Incluya tanto el título como los subtítulos, conservando la puntuación utilizada en el documento original. Para libros y títulos de artículos de revistas, escriba en mayúscula solo la primera palabra, así como los nombres propios, siglas e iniciales. Todas las palabras importantes en los títulos de las revistas pueden escribirse en mayúscula:

Libro: Cultivo de células vegetales: métodos esenciales
Revista: Canadian Journal of Animal Science

Designador de contenido

Los designadores de contenido describen el formato de un documento y pueden usarse para proporcionar información adicional con respecto a la naturaleza de un documento (por ejemplo, disertaciones, tesis, bibliografías y ciertos tipos de artículos de revistas, como editoriales, cartas al editor, noticias, etc.) Los designadores de contenido aparecen entre corchetes directamente después del título:

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. Montreal...

Designador medio

Los designadores medios indican que el documento está en un formato no impreso, como "microfichas", "CD-ROM" o "Internet". Se re-

quieren designadores medios y aparecen entre corchetes directamente después del título:

Gooderham CB. 1917. Enfermedades de las abejas [microfichas]. Ottawa...

Lugar de publicación y editorial

El lugar de publicación se refiere a la ciudad donde se encuentra el editor. Esta información generalmente se encuentra en la portada del libro en cuestión, o en el registro del catálogo McGill. Si no se puede encontrar un lugar de publicación, use las palabras [lugar desconocido] entre corchetes. Si aparece más de una ciudad, use solo la primera que aparezca. Ciertas ciudades pueden estar solas (por ejemplo, Nueva York), pero para evitar confusiones, se puede escribir el nombre del país o incluir el código de país ISO de 2 letras (por ejemplo, Reino Unido: GB). Para ciudades canadienses o estadounidenses, se puede incluir el código de provincia o estado de dos letras.

Paginación

Si usa solo una parte de un trabajo publicado (es decir, un artículo de revista o un capítulo de libro), indique la paginación de la sección a la que se refiere. La paginación es opcional si se refiere a todo el trabajo.

Serie

Si el documento es parte de una serie, debe agregar el título de la serie y el número de volumen al final de la entrada.

Parte 3: ejemplos (impresos)

Artículo de revista

Autor (es). Año. Título del artículo. Nombre de la revista Volumen (Edición): páginas.

Holmberg S, Osterholm M, Sanger K, Cohen M. 1987. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. New England Journal of Medicine. 311(2): 617-622.

Libro

Autor (es). Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

Carson R. 1962. Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin.

Capítulo en un libro

Autor (es). Año. Título del capítulo. En: Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

pags. Páginas del capítulo.

Carson R. 1962. Earth's green mantle. En: Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin. p. 63-83.

Libro editado

Nombre (s) del editor, editores. Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. 2007. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan.

Capítulo o artículo en un libro editado

Autor (es). de la parte. Año. Título del capítulo. En: Nombre (s) del editor, editores. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial. pags. Páginas del capítulo.

Banerjee A. 2007. Joint forest management in West Bengal. In: Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan. p. 221-260.

Artículo en un diccionario o enciclopedia.

Cite como lo haría un artículo en un libro editado; Si no se especifica el autor de la parte, el editor asume el lugar del autor.

Libro en serie

Autor (es). Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial. (Título de la serie; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. Antimicrobial drug discovery: emerging strategies. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI. (Advances in molecular and cellular microbiology; vol.22).

Tesis o disertación

Autor (es). Año. Título [designador de contenido]. [Lugar de publicación]: Editorial (a menudo una universidad).

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [tesis]. [Montreal (QC)]: McGill University.

Documentos de conferencia o actas

Autor (es). Año. Título del trabajo. En: Nombre (s) del editor, editores. Título del volumen. Número y nombre de la conferencia; fecha de la

conferencia; Lugar de la conferencia. Lugar de publicación: Editorial. pags. Páginas.

Clarke A, Crame JA. 2003. Importance of historical processes in global patterns of diversity. En: Blackburn TM, Gaston KJ, editors. Macroecology: concepts and consequences. Proceedings of the 43rd annual symposium of the British Ecological Society; 2002 Apr 17-19; Birmingham. Malden (MA): Blackwell. p. 130-152.

Parte 4: ejemplos (electrónicos)

La proliferación de información electrónica ha introducido nuevos desafíos, ya que los documentos pueden existir en varios formatos diferentes. Las fuentes electrónicas se citan de la misma manera que sus contrapartes impresas, con algunos elementos específicos de Internet agregados: un designador medio (consulte la descripción anterior), la fecha en que el documento se modificó o actualizó por última vez (si está disponible), la fecha citada y el URL del documento o DOI (identificador de objeto digital). Las opiniones difieren sobre la mejor manera de citar artículos de revistas electrónicas. Generalmente, un artículo electrónico basado en una fuente impresa, en formato PDF, se considera inalterable y se cita como un artículo impreso.

Al ver artículos de revistas en línea, los enlaces que aparecen en el cuadro de dirección de su navegador pueden ser temporales y dejarán de funcionar después de unos días. Muchas bases de datos y editores proporcionarán un enlace permanente o persistente, o buscarán el DOI (identificador de objeto digital) del artículo, que a menudo aparece junto con el resto de la información de citas.

Artículo electrónico en formato PDF.

Los artículos en formato pdf, basados en una fuente impresa, pueden citarse como un artículo de revista impresa (ejemplo en la Parte 3).

Artículo electrónico en formato HTML o de texto.

Autor (es) Año. Título del artículo. Nombre de la revista [designador medio]. [fecha actualizada; fecha de cita]; Volumen (Edición): páginas (si están disponibles). Disponible en: URL o DOI

Woolf D, Amonette JE, Street-Perrott FA, Lehmann J, Joseph S. 2010. Sustainable bio-

char to mitigate global climate change. Nature Communications [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2010]; 1(Art. 56). Disponible en: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n5/full/ncomms1053.html>

Libro electrónico

Autor (es) o Editor (es). Año. Título del libro [designador medio]. Edición. Lugar de publicación: editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [citado el 22 de abril de 2010]. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Artículo en un diccionario electrónico o enciclopedia.

Cita como lo harías con un artículo en un libro electrónico

Allaby M, editor. 2006. photosynthesis. In: Dictionary of Plant Sciences [Internet]. Rev. ed. Oxford: Oxford University Press; [citado el 31 de agosto de 2010]. Disponible en: www.oxfordreference.com/views/ENTRY.html?subview=Main&entry=t7.e5147

Sitio web

Título del sitio web [designador medio]. Fecha de publicación. Lugar de publicación: Editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [actualizado al 30 de marzo de 2007; citado el 11 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Documento en línea

Autor (es) Fecha de publicación. Título [designador medio]. Edición. Lugar de publicación: Editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Kruse JS. 2007. Framework for sustainable soil management: literature review and synthesis [Internet]. Ankeny (IA): Soil and Water Conservation Society; [citado el 3 de agosto de 2008]. Disponible en: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdf>

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 poses 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 a 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 <http://creativecommons.org/licenses/bync/2.5/ar/>. 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 three to six keywords 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.

Part 1: in-text citations

The author's name and the year of publication are listed in parentheses at the end of the sentence:

This claim was later refuted (Jones 2008).

If the author's name is clearly mentioned in the text, it can be directly followed by the year of publication, in parentheses:

Jones (2008) later refuted this claim.

If both the author name and year are clearly mentioned in the text, there is no need to include a parenthetical reference:

In 2008, Jones refuted this claim.

If you are citing a specific part of a document (e.g. a direct quotation, or a figure, chart or table), include the page number on which that information is found:

"These results clearly contradict those published in 2004 by the Smith lab." (Jones 2008, p. 56).

More than one author

If a document has two authors, include both surnames separated by "and". For works with three or more authors, include only the first author name, followed by "et al.":

... (Andrews and Gray 1995).

... (Gomez et al. 2003).

Multiple works by different authors

If you are citing several sources at once, list them in chronological order, or alphabetically if two or more works were published in the same year, and separate each one with a semicolon:

... (Samson 1963; Carter and Bowles 1975; Grimes 1975; Anderson et al. 1992).

Multiple works by the same author published in the same year

If you are citing two or more works written by the same author in the same year, add a designator (a, b, c...) to distinguish them. Use the same designators in the reference list:

... (Dubois 1976a; Dubois 1976b).

Dubois J. 1976a. Detection of trends in...

Dubois J. 1976b. Distribution patterns of...

Citing a secondary or indirect source

If you would like to cite a source that is cited in another document, it is always best to consult and then cite the original source. However, if you are unable to locate and verify the original source document, you must cite the secondary source while at the same time acknowledging the author of the original idea in both the in-text citation and end reference:

... (Rawls 1971, cited in Brown 2008)

Rawls J. 1971. *A Theory of Justice*. Cambridge (MA): Belknap Press. Cited in: Brown PG. 2008. *The Commonwealth of Life: Economics for a Flourishing Earth*. 2nd ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Mary-Beth Macdonald and Laurence G. Kaufman become Macdonald MB, Kaufman LG.

If the document has editors rather than authors, follow the names with a comma and “editor(s)”:

Macdonald MB, Kaufman LG, editors.

Organizations as authors

If the author of a document is an organization, corporation, government department, university, etc., use an abbreviated form of the organization in the in-text citation, by retaining the first letter of each word in the name, or some other recognized abbreviation:

... (FAO 2006).

Part 2: reference list

The reference list comes at the end of your paper and includes full bibliographic information for all of the sources cited in the text. The references are listed in alphabetical order by first author last name.

Components of references in the reference list

The following components, if available, are included when citing a source, in the following sequence:

Books and other monographs

Author(s) or Editor(s)

Year of publication

Title

Content or medium designator

Edition

Secondary author(s)

Place of Publication

Publisher

Pagination

Series

Journal and newspaper articles

Author(s)

Year of publication

Article title

Content or medium designator

Journal or newspaper title

Volume

Issue

Pagination

Author(s) or Editor(s)

List the last names and initials of the authors in the order in which they appear in the original document, and separate each one with a comma.

More than ten authors

Always include the names of the first ten authors. If there are more than ten, include the first ten author names only, followed by a comma and “*et al.*”

Secondary author(s)

Secondary authors include translators, illustrators, editors or producers, and may be included in the reference, in addition to the principal author(s), after the book title:

Marquez GG. 1988. *Love in the time of cholera*. Grossman E, translator. New York...

Organizations as authors

The full name of the organization must be identified in the reference list, but preceded by the abbreviation used in the text, in square brackets. Order the reference alphabetically by the full name, not the acronym:

[FAO] Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2006. *Gender and law: Women's rights in agriculture...*

Title

Include both the title and subtitle, retaining the punctuation used in the original document. For books and journal article titles, capitalize only the first word, as well as proper nouns, acronyms and initials. All significant words in journal titles may be capitalized:

Book: Plant cell culture: essential methods
Journal: Canadian Journal of Animal Science

Content designator

Content designators describe the format of a document, and may be used to provide additional information with regards to the nature of a document (e.g. dissertations, theses, bibliographies, and certain types of journal articles such as editorials, letters to the editor, news, etc.). Content designators appear in square brackets directly after the title:

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. Montreal...

Medium designator

Medium designators indicate that the document is in a non-print format, such as “microfiche”, “CD-ROM”, or “Internet”. Medium designators are required and appear in square brackets directly after the title:

Gooderham CB. 1917. Bee diseases [microfiche]. Ottawa...

Place of publication and Publisher

The place of publication refers to the city where the publisher is located. This information is usually found on the title page of the book in question, or in the McGill catalogue record. If no place of publication can be found use the words [place unknown] in square brackets. If more than one city is listed, use only the first one that appears. Certain cities may stand alone (e.g. New York), but in order to avoid confusion, the country name may be written out or 2 letter ISO country code included (e.g. United Kingdom: GB). For Canadian or U.S. cities, the two letter province or state code may be included.

Pagination

If using only part of a published work (ie. a journal article, or a book chapter), indicate the pagination of the section you are referring to. Pagination is optional if you are referring to the entire work.

Series

If the document is part of a series, you must add the series title and volume number at the end of the entry.

Part 3: examples (print)

Journal article

Author(s). Year. Article title. Journal name. Volume(Issue): Pages.

Holmberg S, Osterholm M, Sanger K, Cohen M. 1987. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. *New England Journal of Medicine*. 311(2): 617-622.

Book

Author(s). Year. Book Title. Edition. Place of Publication: Publisher.

Carson R. 1962. *Silent spring*. Boston (MA): Houghton Mifflin.

Chapter in a book

Author(s). Year. Chapter title. In: Book title. Edition. Place of Publication: Publisher. p. Pages of the chapter.

Carson R. 1962. Earth's green mantle. In: *Silent spring*. Boston (MA): Houghton Mifflin. p. 63-83.

Edited book

Editor name(s), editors. Year. Book title. Edition. Place of Publication: Publisher.

Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. 2007. *Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia*. London (GB): Earthscan.

Chapter or article in an edited book

Author(s) of the part. Year. Chapter title. In: Editor name(s), editors. Book title. Edition. Place of Publication: Publisher. p. Pages of the chapter.

Banerjee A. 2007. Joint forest management in West Bengal. In: Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. *Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia*. London (GB): Earthscan. p. 221-260.

Article in a dictionary or encyclopedia

Cite as you would an article in an edited book; if the author of the part is not specified, the editor assumes the place of the author.

Book in a series

Author(s). Year. Book Title. Edition. Place of Publication: Publisher. (Series title; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. *Antimicrobial drug discovery: emerging strategies*. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI. (Advances in molecular and cellular microbiology; vol.22).

Thesis or dissertation

Author(s). Year. Title [content designator]. [Place of Publication]: Publisher (often a university).

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. [Montreal (QC)]: McGill University.

Conference papers or proceedings

Author(s). Year. Title of paper. In: Editor name(s),

editors. Title of Volume. Number and name of conference; date of conference; location of conference. Place of publication: Publisher. p. Pages.

Clarke A, Crame JA. 2003. Importance of historical processes in global patterns of diversity. In: Blackburn TM, Gaston KJ, editors. Macroecology: concepts and consequences. Proceedings of the 43rd annual symposium of the British Ecological Society; 2002 Apr 17-19; Birmingham. Malden (MA): Blackwell. p. 130-152.

Part 4: examples (electronic)

The proliferation of electronic information has introduced new challenges, as documents can exist in several different formats. Electronic sources are cited in the same way as their print counterparts, with some internet-specific items added: a medium designator (see description above), the date the document was last modified or updated (if available), the date cited, and the document URL or DOI (digital object identifier)

Opinions differ on how best to cite electronic journal articles. Generally, an electronic article based on a print source, in PDF format, is considered unalterable and is cited like a print article would be. Electronic articles in html or text format could easily be altered or exist in several versions, and should be cited respecting the rules for websites and other electronic documents.

When viewing journal articles online, the links that appear in your browser's address box may be temporary and will no longer work after a few days. Many databases and publishers will provide a permanent or persistent link, or, look for the article's DOI (digital object identifier), which is often listed along with the rest of the citation information.

Electronic article in PDF format

Articles in pdf format, based on a print source, can be cited like a print journal article (example in Part 3).

Electronic article in HTML or text format

Author(s). Year. Article title. Journal name [medium designator]. [date updated; date cited]; Volume(Issue): Pages (if available). Available from: URL or DOI

Wolf D, Amonette JE, Street-Perrott FA, Lehmann J, Joseph S. 2010. Sustainable biochar to mitigate global climate change. Nature Communications [Internet]. [cited 2010 Aug 18]; 1(Art. 56). Available from: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n5/full/ncomms1053.html>

Electronic book

Author(s) or Editor(s). Year. Book Title [medium designator]. Edition. Place of Publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [cited 2010 Apr 22]. Available from: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Article in an electronic dictionary or encyclopedia

Cite as you would an article in an electronic book

Allaby M, editor. 2006. photosynthesis. In: Dictionary of Plant Sciences [Internet]. Rev. ed. Oxford: Oxford University Press; [cited 2010 Aug 31]. Available from: www.oxfordreference.com/views/ENTRY.html?subview=Main&entry=t7.e5147

Website

Title of website [medium designator]. Date of publication. Place of publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [updated 2007 Mar 30; cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Online document

Author(s). Date of publication. Title [medium designator]. Edition. Place of publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Kruse JS. 2007. Framework for sustainable soil management: literature review and synthesis [Internet]. Ankeny (IA): Soil and Water Conservation Society; [cited 2008 Aug 3]. Available from: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdf>