

*Acta*  
*Toxicológica*  
*Argentina*

Publicación Oficial de la Asociación Toxicológica Argentina  
Buenos Aires - Argentina



Volumen 12  
Nº 2  
Diciembre 2004

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



ASOCIACIÓN  
TOXICOLÓGICA  
ARGENTINA

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

*Acta  
Toxicológica  
Argentina*

## Asociación Toxicológica Argentina

### Comisión Directiva

#### Presidente

Oswaldo H. Curci

#### Vicepresidente

Lucrecia Ferrari

#### Secretaria

Sandra Demichelis

#### Tesorera

Susana I. Garcia

#### Vocales

Marta A. Carballo  
Teresa M. Fonovich  
Hector R. Girolami

#### Vocales Suplentes

Eduardo Brocca  
Adriana A. Perez

### Organo de Ficalización

#### Titulares

Otmaro Roses  
María Luisa Oneto

#### Suplente

Raúl A. Alzogaray

#### Comité Científico

Gerardo Castro  
Juan Carlos Piola  
Otmaro Roses  
Edda Villaamil  
Eduardo Zerba

#### Tribunal de Honor

Mauricio Plager  
María del Carmen Villarruel  
Alfredo Salibián

### Acta Toxicológica Argentina

#### Director

Oswaldo H. Curci *Poder Judicial de la Nación*

#### Comité de Redacción

Gerardo D. Castro *CEITOX (CITEFA-CONICET)*  
Sandra O. Demichelis *FCEN-UNLP*  
Héctor R. Girolami *FBIOyF-UNR*  
Edda C. Villaamil *FFyB-UBA*

#### Comité Editorial 2004

José A. Castro *CEITOX-CITEFA / CONICET - Argentina*  
Antonio Colombi *Universidad de Milán - Italia*  
Franz Delbeke *Universidad de Gante - Belgica*  
Heraldo Donnewald *Poder Judicial de la Nación - Argentina*  
Ricardo Duffard *CONICET - Univ. Nac. de Rosario - Argentina*  
Ana S. Fulginiti *Universidad de Córdoba - Argentina*  
Nilda G. G. de Fernícola *CETESB - Brasil*  
Veniero E. Gambaro *Universidad de Milán - Italia*  
Carlos A. García *Instituto de Estudios Bioquímicos - Argentina*  
Estela Gimenez *ANMAT - Argentina*  
Hector Godoy *INTA / CIC - Pcia. de Bs. As. - Argentina*  
Amalia Laborde *Universidad de la República - Uruguay*  
Nelly Mañay *Universidad de la República - Uruguay*  
Carlos Reale *Univ. Nacional del Sur - Argentina*  
Felix G. Reyes *Universidad de Campinas - Brasil*  
Irma Rosas Pérez *Univ. Autónoma de México - México*  
Alfredo Salibián *CIC - Univ. Nac. de Lujan - Pcia. de Bs. As. - Argentina*  
Marta Salseduc *Lab. Bagó. Univ. Austral - Argentina*  
Edward Smith *IPCS - Suiza*  
Roberto Tapia Zuñiga *Chile*  
Enrique Tourón *Argentina*  
Norma Vallejo *Universidad de Bs. As. - Argentina*  
Eduardo Zerba *CIPEIN - CITEFA / CONICET - Argentina*

**INDICE**  
(CONTENTS)

**ANTITOXINAS Y ANTIVENENOS PARA USO TERAPÉUTICO**

**ANTITOXINS AND ANTIVENOMS FOR THERAPEUTIC USE**

*de Roodt Adolfo Rafael, García Susana Isabel, Gómez Carlos Mario, Estévez Judith, Alagón Alejandro, Gould Eduardo Guillermo, Paniagua-Solís Jorge Fernando, Dolab Jorge Adrián, Curci Osvaldo Héctor* .....

29

**XXIV JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE TOXICOLOGIA**

**III JORNADAS RIOPLATENSES DE TOXICOLOGIA**

Ciudad de Buenos Aires - 22 al 24 de setiembre de 2004

Resúmenes de conferencias, mesas redondas y comunicaciones libres

*Abstracts of lectures, symposia and late breaking presentations*.....

42

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

## ANTITOXINAS Y ANTIVENENOS PARA USO TERAPÉUTICO

Adolfo Rafael de Roodt(\*)<sup>1,2</sup>, Susana Isabel García<sup>3</sup>, Carlos Mario Gómez<sup>4</sup>, Judith Estévez<sup>5</sup>, Alejandro Alagón<sup>6</sup>, Eduardo Guillermo Gould<sup>7</sup>, Jorge Fernando Paniagua-Solís<sup>8</sup>, Jorge Adrián Dolab<sup>1</sup>, Osvaldo Héctor Curci<sup>2</sup>.

1 - I.N.P.B. - A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad de Bs.As., Argentina.

2 - Centro Nacional de Intoxicaciones, Hospital "Prof. Alejandro Posadas", Ministerio de Salud de la Nación, Haedo, Buenos Aires, Argentina.

3 - Programa Nacional de Prevención y Control de Intoxicaciones, Dirección de Promoción y Protección de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Bs. As., Argentina.

4 - Laboratorio Central de Salud Pública, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

5 - Instituto Bioclón, México DF, México.

6 - Instituto de Biotecnología de la Universidad Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos, México.

7 - Laboratorio Gulcos, Pte. Perón, Buenos Aires, Argentina.

8 - Laboratorios Silanes, México DF, México.

Dirigir toda Correspondencia a:

Dr. Adolfo Rafael de Roodt, Area Investigación y Desarrollo / Serpentario, I.N.P.B.- A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán", CP 1408, Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: +54(11) 4303-2492. Correo electrónico: aderoodt@uolsinectis.com

**RESUMEN.** de Roodt A. R.; García S. I.; Gómez C. M.; Estévez J.; Alagón A.; Gould E. G.; Paniagua-Solís J. F.; Dolab J. A.; Curci O. H. **Antitoxinas y antivenenos para uso terapéutico.** *Acta Toxicol. Argent. (2004) 12 (2): 29-41* Desde los inicios de la seroterapia a fines del siglo XIX, los anticuerpos administrados como elementos terapéuticos han sido utilizados con distinto énfasis para el tratamiento de diferentes patologías. Las formas farmacéuticas de estos productos han sido y son muy variadas, aunque los métodos utilizados por todos los productores de antivenenos para obtener concentrados de Inmunoglobulinas con o sin tratamiento enzimático, no se han modificado tanto desde las primeras épocas. Si bien en la actualidad se estaría tendiendo a que las proteínas terapéuticas sean el producto de síntesis de algún sistema de expresión *in vitro*, los sueros hiperinmunes continuarán siendo durante varias décadas los productos de elección para el tratamiento muchas patologías, sobre todo de patologías tóxicas agudas. En este trabajo realizamos algunos comentarios sobre las diferentes formas farmacéuticas en que se presentan los antivenenos y antitoxinas habitualmente utilizados para el tratamiento de cuadros de intoxicación por toxinas bacterianas y envenenamientos debidos a la picadura o mordedura de animales venenosos – ponzoñosos, y su relación con la capacidad neutralizante así como su eficacia terapéutica.

**ABSTRACT.** de Roodt A. R.; García S. I.; Gómez C. M.; Estévez J.; Alagón A.; Gould E. G.; Paniagua-Solís J. F.; Dolab J. A.; Curci O. H. **Antitoxins and antivenoms for therapeutic use.** *Acta Toxicol. Argent. (2003) 12 (2): 29-41* From the beginning of the serotherapy at the end of XIX century, the antibodies administered as therapeutic agents have been used with different emphasis for the treatment of different pathologies. These products come in a high variety of pharmaceutical presentations, although the methods used by the producers to purify antibodies from the hyperimmune plasma with or without enzymatic treatment, have varied very little over the past decades. Despite the present tendency to obtain therapeutic proteins from systems that make use of their *in vitro* expression, the future of the therapeutics for several acute toxic pathologies will remain associated with serotherapy, at least for many years to come. In this review, we discuss on the different type of pharmaceutical presentations of the available antivenoms and antitoxins commonly used for the treatment for the envenomations by venomous animals or the intoxication by bacterial toxins and its relationships with the neutralizing capacity and its therapeutic efficacy.

**Palabras clave:** antivenenos, antitoxinas, envenenamiento, terapéutica.

**Key words:** antivenoms, antitoxins, envenomation, therapeutic.

**Palavras chave:** antivenenos, antitoxinas, envenenamento, terapêutica.

### INTRODUCCIÓN

Las bases de la actual terapéutica con sueros hiperinmunes se encuentran en los trabajos de Roux y Yersin, de von Behring y Kitasato (antitoxinas bacterianas), de Sewall (inmunogenicidad de venenos) y de Physalix y Calmette, (capacidad terapéutica de los sueros de animales hiperinmunizados con venenos de serpientes).<sup>1,2,3</sup> Todos estos trabajos fueron realizados desde mediados a finales del siglo XIX y su contenido teórico fue llevado a la práctica en la misma época.<sup>4,5,6,7,8</sup> Desde que Calmette desarrollara el primer suero hiperinmune para uso terapéutico contra la mordedura de serpientes venenosas, estos medicamentos ocupan un lugar de gran importancia en el arsenal terapéutico de la medicina.

Con el advenimiento de los quimioterápicos y antibióticos a mediados del siglo XX, disminuyó sus-

tancialmente la producción de antitoxinas, las que eran usadas como profilácticas y terapéuticas de diversas enfermedades infecciosas, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Sin embargo, a pesar del advenimiento de nuevos fármacos para tratar diversas patologías, los sueros hiperinmunes siguen siendo los productos de elección y en muchas ocasiones la única herramienta terapéutica para el tratamiento de patologías, entre las cuales se encuentran los envenenamientos por animales venenosos-ponzoñosos (serpientes, arañas, escorpiones), intoxicaciones por toxinas bacterianas (tétanos, botulismo, difteria) y en el tratamiento y prevención de algunas enfermedades infecciosas (rabia).<sup>9,10</sup> También se ha propuesto el uso de anticuerpos (Ac) en algunos tipos de patologías tumorales o como inmunomoduladores en diferentes estados clínicos o patológicos así como

(\*) Autor a quien dirigir la correspondencia

antídotos ante una sobredosificación medicamentosa.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup> Como ejemplo de estas aplicaciones de los sueros hiperinmunes terapéuticos se pueden mencionar los usos de los anticuerpos anti CD-3,<sup>22,23,24,25</sup> anti ICAM-1 (26,27) o anti IL-2r<sup>28,29,30</sup> para evitar rechazos en trasplantes o para terapia experimental en cáncer.<sup>31,32</sup> Cabe aclarar que para estos fines se tiende al uso de Ac monoclonales (33) o Ac producidos en sistemas biotecnológicos como los "diabodies".<sup>34,35</sup> También desde hace años se utilizan los anticuerpos antidigoxina para el tratamiento de la intoxicación digitalica,<sup>36</sup> y han habido ensayos para utilizar anticuerpos anti-colchicina y antidepressivos tricíclicos.

En esta revisión se tratará exclusivamente sobre los Ac utilizados como agentes neutralizantes de venenos animales o toxinas bacterianas.

Originalmente las ATs y los AVs consistían en suero total de equinos. Con el transcurso del tiempo, se fueron utilizando la fracción de gammaglobulinas del suero, inmunoglobulinas (Igs) purificadas, fracciones de anticuerpos purificadas e Igs tratadas químicamente. Los sueros o plasmas hiperinmunes, así como las moléculas de Ac purificadas, son sometidos a una serie de procesos tendientes a mejorar la calidad farmacéutica del producto. Estos procesos se traducen en mayor eficacia neutralizante y en disminución de los efectos indeseables inherentes a la inyección de proteínas heterólogas.

Aunque es claro que en el futuro las antitoxinas (ATs) y antivenenos (AVs) posiblemente sean producidos en sistemas biotecnológicos que no involucrarán la inmunización de animales, a nivel asistencial estamos al menos a varias décadas de tornarnos independientes de los animales productores de sueros hiperinmunes.

## DIFERENTES TIPOS DE SUEROS HIPERINMUNES

Si bien los sueros hiperinmunes de uso terapéutico (SH) se pueden producir en equinos, caprinos, ovinos, e incluso en gallinas para extraer los Ac a partir de la yema del huevo,<sup>37,38,39</sup> el animal tradicional para estos productos es el equino.<sup>40</sup> Los equinos son muy buenos productores de Ac, pueden ser sangrados en volúmenes importantes, son fácilmente adiestrables, una vez entrenados pueden ser manejados en todas las labores con mucha facilidad y bien manejados pueden servir como productores de SH por muchos años. La producción en otras especies, como pequeños ruminantes, es posible para ciertas regiones en las que por diferentes motivos los equinos no puedan ser utilizados.<sup>40,41</sup> De aquí en adelante, salvo mención específica, las descripciones que se detallan referentes a SH se referirán a sueros provenientes de equinos.

El método utilizado por la mayoría de los grandes productores de AVs en el mundo es la separación de los Ac a partir del suero o plasma hiperinmune mediante métodos físico-químicos tales como pre-

cipitación salina y desnaturalización por calor, con o sin digestión enzimática.<sup>42,43</sup> Aunque algunos productores utilizarían diferentes tipos de sistemas cromatográficos que darían como utilidad productos de buena pureza,<sup>44,45</sup> este tipo de preparaciones, en la práctica, no ofrecerían ventajas terapéuticas ni farmacéuticas frente a las presentaciones con doble precipitación y digestión enzimática cuando estas cumplen con buenos procedimientos de manufactura.<sup>46</sup>

Sin embargo, en el mercado tanto para uso humano como veterinario suelen encontrarse presentaciones con diferente tratamiento farmacéutico, a fin de disminuir los efectos no deseados que puede acarrear su aplicación.<sup>16,17</sup>

Entre las diferentes presentaciones de ATs y AVs podemos mencionar a los que se describen a continuación.

### 1. Suero total

El suero total (ST) de equinos fue el primer tipo de AT (AT tetánica) y de AV (suero antiofídico). Calmette implementó el uso terapéutico del mismo a fines del siglo XIX mientras estaba de servicio en el Sudeste de Asia. Consistía en el suero de equinos hiperinmunizados, filtrado, esterilizado y envasado en ampollas.

Si bien su capacidad neutralizante es indiscutible, su uso es poco recomendable, y debería tenderse al uso de preparaciones con cierto grado de purificación dado que este tipo de producto biológico trae como resultado la aparición de reacciones alérgicas y/o anafilactoides con mucha mayor frecuencia que otras presentaciones de SH. El suero de equinos productores posee una concentración de proteínas totales que oscila alrededor de 8.0 g/dl,<sup>47,48</sup> de las cuales un tercio es albúmina, proteína extremadamente inmunogénica y en algunos casos alérgica.<sup>49</sup> En trabajos iniciales, entre los años 1910-1930, ya aparece mencionado que la aplicación de este tipo de sueros, en ocasiones, podía ser tan peligrosa como el envenenamiento en sí mismo.<sup>46</sup>

Este tipo de preparación es un método muy económico, aunque farmacéuticamente es algo dificultoso manejar plasma equino entero, debido a sus características físicas.

Aunque resulte poco creíble, hasta no hace mucho tiempo, este tipo de preparaciones se continuó utilizando para uso humano en varios lugares del mundo y aún actualmente, si bien son excepciones, hay preparaciones de ese tipo.<sup>3,42,45,46</sup>

### 2. Fracción gammaglobulínica

Se obtiene generalmente por la precipitación salina de la fracción gammaglobulínica del suero, o más comúnmente del plasma, y con menor frecuencia, por el tratamiento cromatográfico del suero.<sup>46</sup>

En esta fracción se encuentra casi la totalidad de los Ac, considerando la mayoría de las especies, aunque en los equinos puede hallarse una canti-

dad importante de Ac en la fracción beta.<sup>50,51,52,53,54,55</sup>

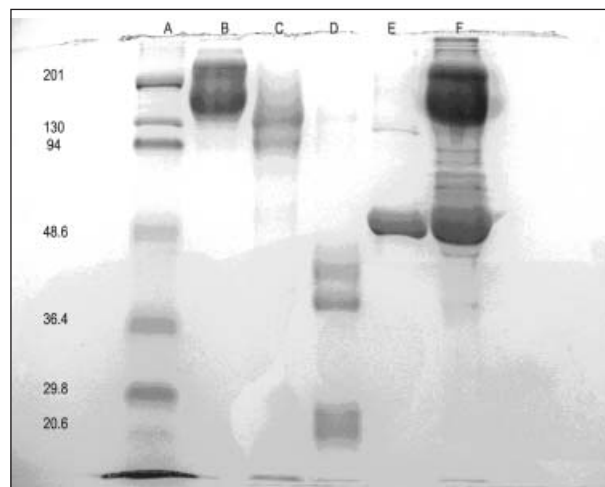
La precipitación salina se basa en la pérdida de solubilidad de una proteína a determinado punto isoeléctrico por modificación de la concentración salina, con la consiguiente eliminación del agua intermolecular,<sup>56,57</sup> por lo que no siempre se obtienen fracciones con contenido puro de IgG.

El uso de este tipo de proceso de purificación de SH, reduce la aparición de reacciones adversas, sobre todo las relacionadas con la inyección intravenosa de albúminas. Sin embargo, estas preparaciones aún contienen trazas de albúminas y cantidades importantes de alfa y beta globulinas. Es un método muy económico, y facilita el manejo del proceso farmacéutico al dar como resultado precipitados con fracciones ricas en anticuerpos. No se recomienda su uso intravenoso debido a que posee agregados con actividad anticomplementaria, y contaminantes como el activador de la precalicreína, que pueden provocar reacciones anafilactoides.<sup>46</sup> El uso sugerido para estas preparaciones es el intramuscular. Sorprendentemente, en la actualidad esta forma farmacéutica aún se continúa utilizando para uso humano en algunos lugares del mundo.<sup>3,42,45,46</sup> (Figuras 1 y 2).

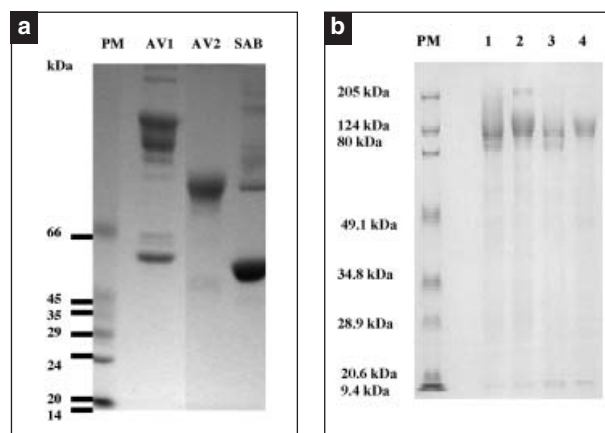
### 3. Moléculas enteras de Igs

En ciertos tipos de patologías se busca que el Ac a utilizar conserve sus funciones efectoras. Tal es el caso de los tratamientos de enfermedades infecciosas, en los que se necesita conservar la fracción cristalizante (Fc) de la molécula de Ac para mantener la capacidad de unión a células o al complemento (C'). Sin embargo, la efectividad de los sueros antitóxicos no está relacionada con las funciones efectoras de las inmunoglobulinas sino con la función de unión al antígeno (Ag), es decir con las fracciones Fab (fracción "antigen binding") o F(ab')<sub>2</sub><sup>56,58,59</sup> (Figura 3). Como lo que interesa en un cuadro de toxemia o de envenenamiento es la neutralización de la/s toxina/s y/o enzimas que producen los efectos deletéreos, la función que primordialmente se busca en estas moléculas es la de unión al Ag y la neutralización de sus actividades biológicas y, en segundo lugar, y de ser posible, su participación en la eliminación de las moléculas que producen la patología. Por este motivo la conservación de la fracción efectora de la molécula no tiene importancia en lo que a neutralización de los efectos tóxicos se refiere (Figura 3).

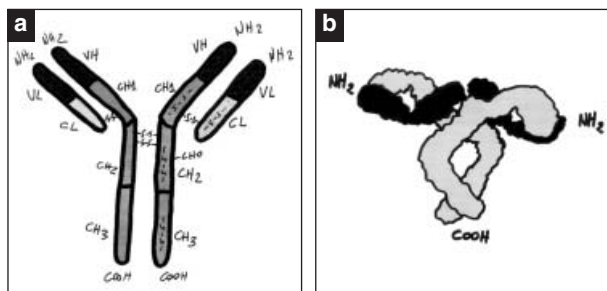
La obtención de los Ac puede realizarse por varios métodos entre los que se pueden mencionar la precipitación salina o alcohólica. La precipitación salina como tratamiento único, no permite obtener fracciones puras, mientras que la precipitación alcohólica da como resultado final una fracción de gran pureza, pero con altos costos de proceso y de infraestructura. Otro método de obtención de fracciones de Igs es el tratamiento con ácido caprílico mediante el cual, a determinadas condiciones de pH, se obtienen inmunoglobulinas con un buen grado de pureza.<sup>60</sup>



**Figura 1.** Electroforesis en gel de poliacrilamida de fracciones de suero equino (SDS-PAGE). Se realizó en un gel de acrilamida-bisacrilamida al 10% con dodecil sulfato de sodio y en condiciones no reductoras. Se sembraron 20 µg de proteína por calle. A: marcadores de masa molecular. B: IgG purificada por tratamiento con ácido caprílico. C: fracción F(ab')<sub>2</sub> obtenida por precipitación con sulfato de amonio, termocoagulación y tratamiento con pepsina. D: fragmentos Fab digeridos con papaína. E: seroalbúmina equina. F: suero total equino. Los geles se fijaron con ácido tricloroacético y se colorearon con Azul brillante de Coomassie. A la izquierda se indican las masas moleculares de los marcadores de masa molecular los que se expresan en kiloDaltons (kDa).



**Figura 2.** Electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de antivenenos de origen equino. Se realizó en un gel de acrilamida-bisacrilamida al 12.5% con dodecil sulfato de sodio y en condiciones no reductoras. **Figura 2.a:** La migración de los marcadores de masa molecular se indica a la izquierda. Calle AV1: antiveneno comercial de uso terapéutico obtenido por precipitación salina de la fracción gammaglobulínica sin posterior tratamiento enzimático. Obsérvense las bandas fuertemente teñidas correspondientes a IgG (migración de 150 kDa), los agregados de IgG y la presencia de albúmina contaminante (alrededor de los 65 kDa). Calle AV2: antiveneno comercial de uso terapéutico obtenido por doble precipitación salina, termocoagulación y digestión con pepsina para la obtención de fragmentos F(ab')<sub>2</sub>. Obsérvense una banda fuertemente teñida correspondiente a una migración de 100 kDa. Calle SAB: seroalbúmina bovina. Obsérvense una banda fuertemente teñida en el orden de los 65 kDa. Se sembraron 10 mg de cada antiveneno y 5 mg de albúmina. **Figura 2.b:** En las calles 1, 2, 3 y 4 se corrieron 20 mg de diferentes antivenenos a fragmentos F(ab')<sub>2</sub>. Obsérvense las diferencias en cuanto a agregados de mayor peso molecular en las diferentes muestras.



**Figura 3.** Estructura tipo de una Inmunoglobulina G. La **Figura 3.a** muestra la estructura típica de una inmunoglobulina G indicando los cuatro dominios de las cadenas pesadas (H: high), 3 constantes (CH1, CH2 y CH3) y uno variable (VH) y los dominios de las cadenas livianas (L: light), uno constante (CL) y uno variable (VL). En todas las cadenas se indican los extremos amino terminal (NH<sub>2</sub>) y el carboxilo terminal (COOH). La región variable de las cuatro cadenas (en dónde reside la capacidad de unión al antígeno), se resalta con coloración gris oscura. Todos los dominios de las cadenas poseen puentes disulfuro intracatenarios (-S-S-). Los puentes disulfuro de unión entre las cadenas livianas y pesadas se pueden observar entre los dominios CH1 y CL1. Los puentes disulfuros que unen ambas cadenas pesadas se pueden observar entre ambas regiones CH2. En la región CH2 se puede observar un hidrato de carbono (COH) en correspondencia al dominio dónde se fijan las proteínas del sistema complemento (C'). Las funciones efectoras de la molécula (unión al C' o a células citotóxicas) residen en los dominios CH2 y/o CH3 de la molécula. La **Figura 3.b** muestra la estructura indicando en negro las cadenas livianas y en gris las cadenas pesadas. Se indican los extremos amino terminal (NH<sub>2</sub>) y carboxilo terminal (COOH) de la molécula. Las moléculas de IgG son proteínas globulares que el caso de la IgG poseen una masa molecular relativa de alrededor de 150 kDa. Las cadenas livianas y pesadas constan aproximadamente de 220 y 440 aminoácidos respectivamente.

La cromatografía de intercambio iónico es una herramienta útil para la purificación de Igs, sin embargo los costos de producción por esta metodología encarecen mucho al producto final. Para estos fines pueden utilizarse resinas de intercambio aniónico o catiónico de uso común (como DEAE-celulosa o CM-celulosa respectivamente), u otras adaptadas a procesos industriales (DEAE-Sepharosa, FastFlow, etc.) y/o que brindan pasos adicionales de purificación (por ejemplo DEAE-Sephadex, etc.).

Otro método muy elegante para separar Igs totales es la cromatografía de afinidad que retiene específicamente las moléculas de IgG por medio de Proteína A o Proteína G conjugadas. Sin embargo a escala industrial es un método extremadamente caro y poco práctico técnicamente.<sup>61</sup> De la cromatografía de afinidad específica para los Ag se tratará en el punto correspondiente.

Como ya se mencionó, el mantenimiento de la fracción Fc intacta de la molécula de Ig puede causar algunas reacciones indeseables debido a la unión de proteínas plasmáticas a esta región de la molécula, como por ejemplo, la activación del sistema complemento. Por otra parte, debido a que las Igs tienen tendencia a aglutinarse por su fracción Fc, pueden producir agregados macromoleculares, que poseen actividad anticomplementaria.

En ambos casos pueden producir fenómenos anafilactoides.<sup>17</sup> Esto es especialmente importante cuando las Igs deben ser administradas por vía intravenosa, tal como en el caso de los AVs y las ATs.

Para evitar este tipo de fenómenos, se puede someter a las Igs purificadas a diferentes procesos que modifican la fracción Fc. Entre estos procesos se pueden mencionar: 1) el tratamiento con beta propiolactona, 2) la reducción y alquilación y 3) la sulfonación.

El tratamiento con Beta propiolactona modifica tanto el F(ab')<sub>2</sub> como el Fc, pero particularmente este último, eliminando las funciones efectoras del Fc. Como característica adicional, este compuesto tiene la propiedad de inactivar virus.

Mediante la Reducción y alquilación los puentes de sulfuro que existen entre las cadenas de IgG son hidrolizados (reducción) y bloqueados irreversiblemente (alquilación). La molécula de Ig se mantiene unida por puentes de H, pero pierde de esta forma sus funciones efectoras.

Por medio de la Sulfonación se reducen los puentes disulfuro intracatenarios de la molécula de IgG, pero la molécula mantiene su integridad.<sup>17</sup>

Sin embargo, cuando se desean conservar intactas las funciones de las Igs (unión del Ac al Ag, unión del C' o de células a la región efectora una vez que ha ocurrido el reconocimiento del Ag), como en el caso de los sueros homólogos para enfermedades, pueden utilizarse diferentes métodos:

- 1) Tratamiento con polietilenglicol: precipita los agregados del material y previene la agregación.
- 2) Cromatografía por DEAE-Celulosa: permite la separación de las moléculas de IgG de los agregados y en este caso previene la reagregación del material mediante la adición de azúcares y/o albúmina, o de aminoácidos como glicina.
- 3) Tratamiento corto a pH 4 con trazas de pepsina: controlando el proceso elimina los agregados. En general se agrega sucrosa como estabilizante.
- 4) Cromatografía de afinidad: se utiliza para algunos AV, ya sea para la molécula entera o sus fracciones, y permite la separación de los anticuerpos específicos para el Ag en cuestión.

Un capítulo aparte merece la purificación de IgG por precipitación del plasma con ácido caprílico.<sup>62,63,64</sup>

Es una técnica que se utiliza para la producción de AVs y la purificación de Ac monoclonales. Separa la IgG con un alto grado de pureza y disminuye las actividades efectoras de la molécula conservando totalmente la capacidad de unión al antígeno de la misma. Por otro lado, las moléculas de IgG no reciben un tratamiento agresivo por lo que la recuperación de moléculas aptas para la unión al Ag es muy buena. Una de las ventajas de este proceso es la reducción en la posibilidad de reacciones adversas, en parte debido a las modificaciones introducidas en la región Fc de las moléculas de Ig, que disminuyen los fenómenos de tipo anafilactoides que suelen verse con otros tipos de preparaciones de Igs sin tratamiento y que conservan su frac-

ción efectora intacta, y además, por la menor carga proteica inyectada, ya que al mantener el Ac una buena calidad de unión al antígeno, la cantidad final de proteínas del producto puede llegar a ser inferior a la de otras presentaciones para una misma capacidad neutralizante.<sup>65,66,67,68</sup> Presenta además la ventaja que es viricida para virus envueltos.<sup>69,70</sup> Finalmente, se trata de un método muy simple, económico y rápido,

El principal isotipo de IgG en los sueros hiperinmunes de caballo es la IgG(T), esta Ig es muy glicosilada e inmunogénica<sup>40</sup> y está relacionada con la capacidad neutralizante de los AVs.<sup>51,52,53,54,55</sup> Su nombre se debe a que inicialmente se observó en equinos productores de ATs (T: "toxoid"). Los Ac producidos por estos animales, al ser enfrentados con diferentes concentraciones de Ag, mostraban curvas típicas en las que se observaba floculación. Estas curvas, llamadas "tipo H" (H: "horse") son muy diferentes a las producidas por los sueros de otros animales al ser inoculados con los mismos antígenos, que en este ejemplo, se denominaban curvas "tipo R" (R: "rabbit").<sup>71</sup> La IgG(T) posee varias características diferenciales respecto a otros tipos de Igs tales como que no fijan el C', no intervirían en reacciones de hipersensibilidad mediadas por células, no son precipitantes (solamente co-precipitan cuando hay otros isotipos de Ig) y migran mayormente en la fracción de las beta globulinas, ya que son muy glicosiladas.<sup>47,48,50,52</sup> Se las considera un isotipo de IgG debido a su secuencia de aminoácidos.<sup>72</sup>

Según los diferentes tipos de procesos que sufran las Igs aisladas, algunos laboratorios productores de Igs para uso humano las clasifican en tipos o generaciones: Primera generación: Igs que sufren tratamiento enzimático; Segunda generación: con tratamiento alquilante; Tercera generación: con tratamiento ácido o con PEG.

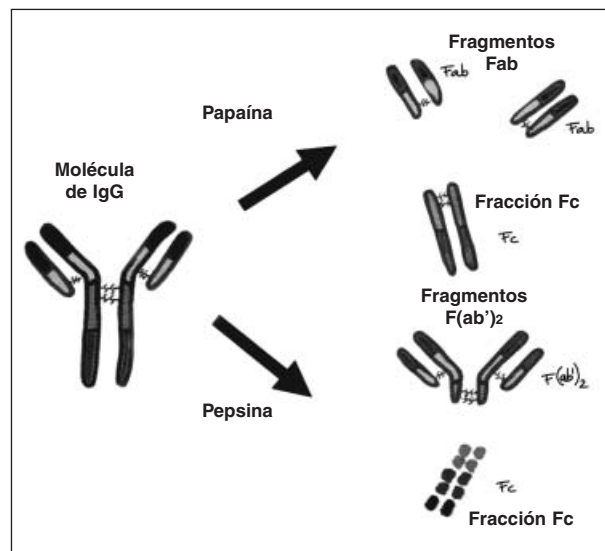
Otra clasificación que también puede encontrarse es: Primera generación: productos de la precipitación de la fracción gammaglobulinas (de uso intramuscular); Segunda generación: Igs con tratamiento enzimático o modificadas químicamente por reducción y alquilación; Tercera generación: Igs obtenidas por precipitaciones alcohólicas seguidas del tratamiento ácido con trazas de pepsina.

Otra clasificación, tal vez la más clara a los fines prácticos en lo referente a los AVs específicamente es: Primera Generación: Sueros enteros; Segunda Generación: Moléculas enteras de IgG; Tercera generación: Fragmentos de IgG.

#### 4. Fracción F(ab')<sub>2</sub> de Igs

Se obtiene por tratamiento de la molécula de Igs con enzimas. La más utilizada es la pepsina (proteasa aspártica) que da como resultado la fracción F(ab')<sub>2</sub> de la molécula de Ig. (Figura 4). Los métodos de obtención no variaron mucho desde el original descrito por Pope.<sup>73,74,75,76,77,78,79</sup>

La pepsina hidroliza las cadenas pesadas de las Igs a partir de su extremo C terminal. Los sueros



**Figura 4.** Fragmentos de inmunoglobulinas obtenidos por tratamiento enzimático. Se esquematiza la obtención de fragmentos de Ig por el tratamiento enzimático de la IgG. Mediante el tratamiento con papaína al actuar ésta por sobre los puentes disulfuro intercatenarios en CH2 (hacia el extremo NH<sub>2</sub> terminal) quedan separados los dominios CH1 y VH unidos por un puente disulfuro a CL y VL (fragmento Fab: "fragment antigen binding") de los dominios CH2 y CH3 de ambas cadenas, unidos a su vez por dos puentes disulfuro (fracción Fc: fracción cristalizante). Mediante el tratamiento con pepsina, al hidrolizar esta por debajo de los puentes disulfuro intercatenarios, se obtiene como producto a las cadenas Fab unidas por los puentes disulfuro de CH2 que no fueron hidrolizados, lo que se denomina F(ab')<sub>2</sub>, que está constituido por las dos fracciones Fab unidas por los puentes disulfuro del segmento remanente de CH2. Los restos de la fracción Fc (restos del CH2 y CH3) son hidrolizados quedando productos de bajos pesos moleculares no homogéneos. La excesiva digestión por pepsina puede afectar también a los fragmentos F(ab')<sub>2</sub>.

así tratados carecen de porción efectora manteniendo su capacidad de unión al antígeno, por lo tanto estos fragmentos de Igs no fijan el C' por la vía clásica y no pueden unirse a células efectoras dado que los receptores de estas reconocen la fracción Fc. Sin embargo, el clivaje producido por la pepsina no es homogéneo y puede dejar sectores en la cadena pesada, cercanos a la zona bisagra que permiten la unión del C3b del C' con la consiguiente activación de la vía alternativa del C' dando lugar a reacciones anafilactoideas.

En este aspecto hay que mencionar que tanto las presentaciones farmacéuticas de IgG como las de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> podrían tener actividad anticomplementaria. Se observó que los sueros de IgG entera, activaban tanto la vía alternativa como clásica del C' (alrededor del 75% para ambas vías), mientras que los sueros de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> activaban el C' por la vía alternativa en una proporción mayor que la clásica (70% versus 35%, respectivamente) (80). Sin embargo, algunos autores dudan de la ocurrencia de la activación del C' in vivo de los fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, aunque esta reacción puede ser observada *in vitro*. Esto está dado porque en varios de los trabajos que compa-

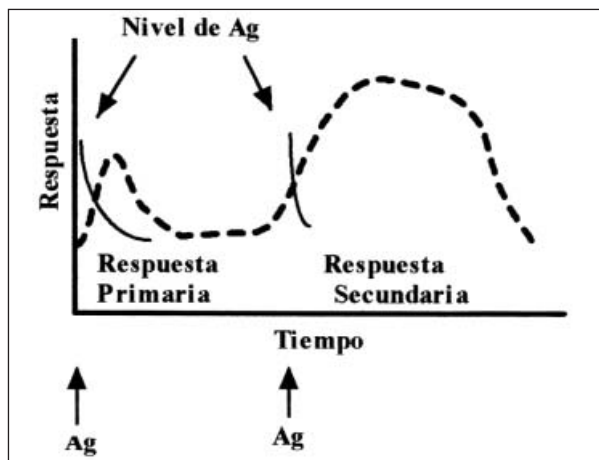
raron las actividades anticomplementarias de las moléculas enteras de IgG o de los fragmentos  $F(ab')_2$  no se realizó un control de la calidad de los AVs estudiados,<sup>46</sup> siendo que no todas las preparaciones suelen presentar el mismo grado de pureza (Figura 2).

Se sugiere que algunas de las reacciones que se pueden producir por este tipo de AVs son debidas a la bivalencia de los fragmentos, que formarían complejos macromoleculares ante la unión al Ag, pudiendo producir lesiones por reacciones de hipersensibilidad del tipo III (Arthus) en diferentes lugares de la economía.<sup>40</sup> Obviamente este tipo de reacciones pueden observarse también usando IgG entera. Otro factor podría ser la inmunogenicidad de los fragmentos o la IgG(T), que podrían generar una respuesta de Ac importante que, de no ser Ac reagínicos, ante una nueva aplicación podrían formar complejos y provocar lesiones del tipo Arthus (Figura 5).

El clivaje proteolítico reduce la molécula, de ~150 kDa a 90-100 kDa (Figura 4). A esta reducción del tamaño de la molécula por la digestión del Fc algunos la llaman "des-especiación", debido a que se digiere más del 50% de las porciones constantes de la Ig, que es la que le brinda la especificidad de especie (Figuras 3 y 4). Sin embargo, las regiones constantes no se pierden totalmente ya que la digestión se hace hasta cerca de la región bisagra, por lo que quedan los dominios CH1, CL1 en la región de unión al Ag y algo de CH2 en la región bisagra de la molécula (Figuras 3 y 4). De ahí la importancia en el control del proceso de purificación, en el que reside la calidad total del producto. El ajuste de las condiciones y tiempos de tratamiento del plasma para purificación son los que decidirán la calidad de los fragmentos  $F(ab')_2$  obtenidos.

En referencia a la eficiencia de este tipo de tratamiento para la obtención de fragmentos  $F(ab')_2$ , raramente se obtiene un rendimiento mayor al 40% del producto original (en relación producto final / volumen de suero). Las moléculas de Igs, al sufrir tratamientos a diferentes pH (de pH 3 a pH 8), temperatura (de temperatura ambiente a 37°C y a 50-60°C), digestión enzimática, diferentes concentraciones salinas (por ejemplo hasta 33% de sulfato de amonio) y sobre todo si los procesos de producción no están bien ajustados, no mantienen una capacidad de unión similar a la que se observa en el suero sin tratar. Sin embargo la gran concentración de Ac en el producto final, compensa la pérdida en la capacidad individual de las Igs sometidas a estos procesos cuando no están bien ajustados.

Prácticamente todos los métodos de purificación para la obtención de estos fragmentos son modificaciones de los métodos descritos por Pope,<sup>73,74,75</sup> Harms<sup>78</sup> y Pope & Stevens<sup>75</sup> para sueros antitóxicos que se adaptaron para la producción de AVs.<sup>79</sup> A pesar de su antigüedad relativa, cuando se siguen procesos estandarizados y buenas prácticas



**Figura 5.** Respuesta a la inyección de antivenenos y antitoxinas. Respuesta de los sujetos sometidos a tratamientos con AV o AT a la inyección de los diferentes Ac o sus fragmentos que constituyen estos fármacos (proteínas heterólogas). Las inyecciones de AT o AV se indican con una flecha y con el nombre Ag (antígeno) dado que estos (AT o AV) se comportan ante el sistema inmune del sujeto tratado como un antígeno. En la respuesta primaria, el sistema inmune reconoce a ese Ag (la molécula de AV o AT) y genera una respuesta humoral, que llega a un máximo alrededor de los 15 días (al inicio con IgM, continuando con IgG). Desde su comienzo va colaborando en la eliminación de ese Ag. Obsérvese en el gráfico la caída del nivel de Ag tras la inoculación. La respuesta puede darse con diferentes isotipos de Ig, si la respuesta genera Ac reagínicos (IgE, IgG4), ante una segunda inyección se producirá un fenómeno anafiláctico. El alto nivel de Acs (anticuerpos) IgG no reagínicos, ante esta segunda inoculación puede provocar "la enfermedad del suero" (reacción de hipersensibilidad tipo 3). Ante la segunda inyección del AV o la AT, se producirá una respuesta mucho más rápida (en este caso a IgG) y mayor que en la primera inyección, que tiende a eliminar al Ag más rápidamente (observar que la curva de disminución del Ag posee una pendiente mayor). Los complejos inmunes formados por los Ag inyectados (AV o AT) y los Acs del sujeto tratado dirigidos contra los mismos, al superarse la capacidad del sistema inmune para eliminarlos por las vías normales (macrófagos, etc.), se depositan en diferentes lugares del organismo (preferentemente en capilares y lechos vasculares con circulación muy profusa y régimen turbulento como en articulaciones, plexos coroides, glomérulos renales, etc.). El depósito de complejos inmunes produce vasculitis y aquellos procesos relacionados con la hipersensibilidad Tipo 3. Las lesiones serán mayores, cuanto mayor sea la carga proteica inyectada y cuando mayor sea la respuesta humoral del individuo que recibió el tratamiento con la AT o el AV.

de manufactura, este tipo de preparaciones brindan un producto de calidad farmacéutica excelente, similar a la de los productos obtenidos por métodos cromatográficos de purificación de IgG.<sup>46</sup> Esta es la forma farmacéutica de AV que más se utiliza en el mundo. Sería una AT casi ideal, ya que dispondría de la capacidad de unirse por dos "brazos" al Ag, promoviendo la formación de agregados que a la vez facilitarían su posterior eliminación, la generación de anticuerpos frente a la misma sería menor que la generada por moléculas de Ig enteras y además, por su peso molecular (PM), no sería eliminado por glomérulos intactos y, por la ausencia de Fc, no provocaría reacciones adversas.

Dados los justificados rechazos que producía en los médicos el uso de fármacos cuya aplicación era capaz de producir fenómenos peores que los de la patología que se deseaba tratar, el uso de "sueros" para tratamientos era evitado por muchos, aún a costa de riesgos para el paciente, ya que consideraban que el mal al que se arriesgaban era menor que el de inocularle a su paciente suero de caballo. Este temor fue tan fuerte en algunas regiones del mundo<sup>1</sup> que para evitar que se relacionase a los AVs con los primeros SH constituidos por suero entero de caballo, se decidió cambiar el nombre de estos fármacos. En México por ejemplo se habla de "faboterápicos" para referirse a los AVs constituidos por la fracción F(ab')<sub>2</sub> de las inmunoglobulinas y, de esa forma, disociarlos de la imagen perniciososa que tenían los sueros enteros de equinos y sus reacciones adversas en la mente de los que deben utilizar estos productos.

### 5. Fracción Fab de Igs

Se obtienen por el tratamiento de las Ig con enzimas como la plasmina o la papaína. Estas enzimas clivan la molécula dando como resultado dos fragmentos de unión al Ag (Fab) de alrededor de 45 kDa cada uno, que corresponden a los dominios VH, VL, CH1 y CL1, unidas por un puente disulfuro. Por otra parte, deja la porción efectora (Fc), correspondiente a los dominios CH2 y CH3 de cada cadena pesada unidos por puentes disulfuro (ver Figura 3 y 4). Las fracciones Fc se pueden eliminar de las preparaciones por métodos cromatográficos o mediante el tratamiento con trazas de pepsina. Este método, al realizarse a un pH cercano al neutro, no daña tanto a las moléculas de Igs como el tratamiento con pepsina.

El menor tamaño de los fragmentos Fab, se consideró una ventaja para acceder a lugares a los que una molécula de otro tipo de preparación no accedería. Sin embargo, algunos estudios realizados con este tipo de preparación y fragmentos F(ab')<sub>2</sub><sup>81,82,83,84</sup> o de Igs enteras<sup>85,86,87,88</sup> en modelos experimentales de envenenamiento, sugieren que no habría grandes ventajas con el uso de este tipo de preparación frente a las otras dos.

Su tamaño pequeño, permitiría que filtren por glomérulos intactos, de manera que poseen una vida media mucho menor que las preparaciones de IgG o fragmentos F(ab')<sub>2</sub>. Para sortear este obstáculo, se pueden usar estos fragmentos conjugados a una molécula portadora como por ejemplo albúmina, lo que da como resultado un producto de mayor peso molecular que no filtra por glomérulos sanos y que posee mayor vida media,<sup>14</sup> si bien esto no se realiza en los productos disponibles para uso terapéutico.

A pesar de las ventajas aparentes de esta preparación, en lo referente al tratamiento por envenenamientos por animales, su corta vida media redundante en forma negativa. Dada la rápida eliminación por la orina de estos fragmentos, es necesaria la inyección repetida de varias dosis para el

efectivo tratamiento de los envenenamientos. Esto dificulta el tratamiento por razones de practicidad y costo.<sup>89,90,91</sup>

### 6. IgY

Una alternativa que aún no se aplica a nivel asistencial pero mostró su utilidad como terapéutica a nivel experimental es la inmunización de gallinas para obtención de Igs (IgY) a partir de la yema de huevo.<sup>37,38,39</sup> Esta Ig no fija C' por lo que no se desatarían reacciones adversas ante su inyección. Sin embargo, estas proteínas son sumamente heterólogas, muy alejadas filogenéticamente de las de los mamíferos. Su uso principal y ventajoso sería por la vía oral en el caso de agentes infecciosos o toxinas que ingresen por esa vía, pudiendo actuar como profilácticos y terapéuticos, para lo cual se mostraron efectivos en medicina veterinaria.<sup>92,93,94</sup> Por otro lado, la producción en este sistema no requiere de infraestructuras costosas y las gallinas son más sencillas para manejar y económicas que los equinos o las ovejas y se adaptan mejor a condiciones de vida muy diferentes.<sup>37,38,39,68</sup>

### 7. Cromatografía de afinidad por el Ag

Este tipo de obtención de Ac específicos, si bien parecería ideal posee ciertos inconvenientes. El mayor de todos, obviando el costo y las dificultades técnicas generales, es el tipo de Ac que se pueden recuperar por este método. Los Ac que se unen a su Ag en la columna de afinidad, son específicos y se unen con mayor fuerza según su afinidad. Para recuperar estos Ac de alta afinidad, se debe someter a los mismos a condiciones físicas y químicas extremas que pueden disminuir posteriormente su capacidad de unión al Ag. Debido a esto, se corre el riesgo de que los Ac que se recuperen no sean de alta afinidad o, si se exige la recuperación de estos, los mismos pierdan fuerza de unión a su Ag por las condiciones requeridas para su separación de la columna. Esta técnica se utiliza para la preparación de varios SH de uso diagnóstico o terapéutico, inclusive para la producción de diferentes AVs.

### 8. Farmacocinética de las diferentes formas

En estudios con AVs se observó que el volumen de distribución de la IgG es similar al volumen plasmático. El pico de concentración en los tejidos superficiales se produce a las 6 horas y en los tejidos profundos a las 30 horas.

Los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> se distribuyen más rápidamente que las moléculas de IgG, el pico de concentración en los tejidos superficiales se produce en 1 hora, en los tejidos profundos a las 6 horas y su vida media sería de aproximadamente 50 horas. Tanto los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> como la IgG, no filtran en glomérulos enteros y son eliminados por el sistema inmune. La mayor distribución de estas preparaciones es la plasmática, y sería allí donde se produciría la mayor neutralización de los venenos. Esto se evidencia en la brusca caída del veneno

circulante y del eliminado por la orina tras la administración de AV. Aunque el veneno se distribuye en varios compartimentos, habría un movimiento del veneno desde el compartimiento extravascular al vascular, donde es neutralizado.<sup>65,84,95,96,97</sup> En este punto las preparaciones de IgG o F(ab')<sub>2</sub> presentan ventajas sobre los fragmentos Fab.

Los fragmentos Fab se eliminan 10-20 veces más rápido que la IgG, son eliminados 4-5 veces más rápido que los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> y su volumen de distribución es aproximadamente cinco veces mayor que el volumen plasmático.<sup>42</sup> En los envenenamientos por serpientes es importante que haya antiveneno circulante para que exista una buena respuesta terapéutica.<sup>85</sup>

Estudios realizados con distintas preparaciones de AVs frente a venenos botrópicos no muestran diferencias significativas en la distribución de la IgG o los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> o Fab en los tejidos (86,87,88). Estos autores tampoco observaron diferencias en experimentos de rescate frente a venenos neurotóxicos, que no producen grandes lesiones locales.<sup>98</sup> Esto llama la atención, debido a que un factor no siempre considerado para los estudios farmacocinéticos de AVs es que algunos venenos producen destrucción tisular con lesiones vasculares y circulatorias que modifican radicalmente la distribución de fluidos, incluyendo la de los AV.

## 9. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a los AV pueden dividirse en inmediatas y tardías. Las primeras se producen en los primeros minutos de la aplicación y pueden estar relacionadas a la hipersensibilidad del sujeto a las proteínas de equino, con el desarrollo de un cuadro típico de hipersensibilidad de tipo I. También dentro de este grupo están las reacciones anafilactoides las cuales clínicamente son indistinguibles de las anafilácticas, si bien su génesis no es la unión de un alérgeno a dos o más moléculas de Ac reagínico sobre un basófilo, sino la activación de la vía alternativa del C'. Esto se produce por la unión de estos componentes a los fragmentos de Fc de las Igs enteras o a los restos de Fc en las preparaciones F(ab')<sub>2</sub> o Fab, o a la unión del C3b del C' a agregados macromoleculares formados en los AVs. Estas reacciones aparecen en los primeros minutos de la inyección de los AVs y pueden llegar a comprometer la vida por la producción de broncoespasmo, edema de glotis y colapso hipotensivo. De allí la importancia de la aplicación de los AVs en un establecimiento sanitario y por personal de salud, sobre todo cuando se aplican por la vía intravenosa.

Las reacciones adversas tardías se producen por la unión de los Ac o fragmentos del AV a sus Ag y/o por la unión de Ac anti-AV (anticuerpos del sujeto anti Ig de equino o sus fragmentos). En el primer caso la unión del AV al veneno produce complejos inmunes circulantes que son removidos de la circulación por las células mononucleares.

Sin embargo, si el clearance de los mismos no es lo suficientemente rápido, estos pasan a depositarse en los capilares de la microcirculación en diferentes tejidos, produciendo fenómenos de vasculitis del tipo de hipersensibilidad tipo III (Reacción de Arthus).

Por otro lado, las Igs, al ser inyectadas, independientemente de su función neutralizante, se comportan como un Ag en el sujeto tratado. El sujeto puede montar una respuesta inmune humoral contra esos Ac heterólogos que le fueron inyectados, intentando quitarlos de circulación, formando también complejos inmunes Ac-AntiAV con las consecuencias descritas anteriormente. De ahí que cuando se producen estos fenómenos, después de los 7-10 días de realizado el tratamiento, se pueda observar fiebre, artralgias por periartritis y glomerulonefritis. El riesgo de presentar estas reacciones es mayor en quienes fueron expuestos previamente a Ac de equino, ya que en estos casos la respuesta ante los mismos es más rápida y mayor (Figura 5).

Quienes apliquen AVs deben estar preparados para el tratamiento de las reacciones tempranas como para la prevención de los daños producidos por las reacciones tardías. Un desarrollo más amplio de este tema excede el objetivo de esta revisión, por lo que se refiere a los lectores interesados a revisiones especializadas en las que encontrarán abundante información sobre este tipo de reacciones y su tratamiento.<sup>45,99,100,101,102,103,104,105,106</sup>

## DISCUSIÓN

Los SH disponibles para su uso como ATs y AVs poseen formas farmacéuticas que varían considerablemente entre sí, tales como: suero entero de equinos, fracciones gammaglobulínicas, moléculas de IgG, fracciones F(ab')<sub>2</sub>, fragmentos Fab e IgY. Si bien cada una de estas presenta ventajas y desventajas, lo más importante desde una perspectiva sanitaria, en primera instancia, es que estén disponibles y que sean eficaces, y en segundo lugar que sean seguros para el tratamiento. Por ello son cruciales, no solo la capacidad neutralizante de ATs y AVs, sino la presentación farmacéutica que disminuya los riesgos de los pacientes de sufrir reacciones adversas y que permita un costo de producción que los haga accesibles tanto para los sistemas de salud como para los particulares.

Hasta la fecha los SH de mayor uso en el mundo son las AT y los AV. Respecto a las AT, la antitetánica se utiliza masivamente, la antibotulínica en los casos de intoxicación alimentaria y otras situaciones específicas, y en los últimos años se ha visto la necesidad de reiniciar la producción de AT diftérica dados los numerosos casos clínicos de difteria observados en los que la aplicación de una AT estaría indicada. Existen otras AT pero su producción y utilización es mucho más reducida que la de las mencionadas.

En cuanto a los AV, el primer lugar lo ocupan los

antiofídicos, junto con los antiaracnídicos y antiescorpiónicos. En un segundo plano y con una producción mucho menor se pueden mencionar a los sueros anti-Lepidópteros, anti-peces venenosos y anti-celenterados de importancia sanitaria, entre otros.<sup>107,108,109,110,111,112</sup>

Los AVs y ATs, como se mencionó, no son los únicos SH para uso terapéutico que actualmente se utilizan en la clínica. Por ejemplo el suero anti-CD3 es utilizado para evitar el rechazo de trasplantes. Este SH se produce actualmente en el Instituto Butantan (Sao Paulo, Brazil) mediante Ac monoclonales, reemplazando el anterior proceso de inmunización de equinos. Si bien la utilización de Ac monoclonales puede ser de utilidad en estos casos, sobre todo si fueran "humanizados", la producción de AVs por esta metodología no parece ser práctica a nivel industrial. Debe tenerse en cuenta que los Ac monoclonales no son todavía aceptados abiertamente para su aplicación en humanos a causa de su origen en células tumorales. Por otro lado, en referencia a su aplicación en los envenenamientos ofídicos, especialmente por Viperidos, hasta la fecha no se ha podido realizar un "cocktail" de monoclonales que neutralice el gran número de componentes del veneno responsables de los cuadros tóxicos.<sup>42</sup>

Varios laboratorios están realizando experimentalmente bibliotecas genéticas para la producción de Ac humanos contra componentes de venenos animales. Esto sería una solución para acabar con las reticencias, justificadas o no, respecto a la aplicación de SH, ya que, no solamente serían específicos, sino totalmente humanos, a diferencia de los Ac humanizados. Sin embargo, también presenta algunos inconvenientes técnicos para su uso como AV en el caso de los accidentes ofídicos. Otra vez aquí, como con los Ac monoclonales o los humanizados, sería necesario realizar un cocktail de Ac monoclonales o de Ac de biblioteca para neutralizar las diferentes toxinas de estos venenos. Tal vez estos Ac, como los monoclonales, podrían ser de utilidad en ciertos accidentes por artrópodos donde existen componentes tóxicos mayores responsables de la toxicidad, o en el caso de algunas pocas serpientes donde los componentes tóxicos son pocos.

Recientemente se han realizado experimentos mediante la inmunización con ADN para la producción de sueros contra determinadas proteínas de venenos,<sup>113</sup> lo que desarrollaría una muy buena respuesta. Si bien esto suena interesante, presenta las mismas limitaciones mencionadas para las bibliotecas génicas y los Ac monoclonales.

Hasta el presente, los ATs y los AVs están constituidos por proteínas heterólogas. Debido a esto, todas las consideraciones sobre efectos no deseados deben ser tenidas en cuenta ante su utilización como herramientas terapéuticas, sin embargo, parecería que los productos producidos mediante precipitación salina y digestión enzimática y los obtenidos a partir del tratamiento con ácido

caprílico, serían los que generan menos reacciones adversas. Esto es válido siempre y cuando se sigan cuidadosamente las técnicas y buenas prácticas de manufactura.

Muchos países carecen de sistemas propios de producción de AVs y ATs debido a los altos costos que implica su implementación, siendo muy pocos los países que producen estos biológicos para uso humano, situación que se agrava en el campo de la medicina veterinaria, siendo esto extensivo a países altamente desarrollados.<sup>114</sup> La situación varía también si se tienen en cuenta los distintos tipos de sueros, ya que algunos son relativamente fáciles de obtener (como los sueros antitetánicos), mientras que otros muchas veces no están disponibles de forma directa, como es el caso de los AVs ofídicos o aracnídicos.

Grandes regiones del mundo como Africa están en crisis debido a la falta de AVs para tratar los envenenamientos<sup>115,116</sup> lo que se torna dramático si se considera que en ese continente se registran anualmente más de 500.000 envenenamientos con más de 20.000 muertes anuales.<sup>117,118</sup>

Considerando las diferentes metodologías que existen para producir y purificar sueros hiperinmunes y la sencillez de las mismas, resulta inexplicable que no se disponga de ellos. Sin embargo, si se tiene en cuenta la importante inversión necesaria para la etapa inicial y el mantenimiento de estas líneas de producción y, por otro lado, los escasos márgenes de ganancia que dejan en comparación a otros productos farmacéuticos, se puede entender que varios laboratorios las hayan discontinuado, sin haber sido reemplazados, ocasionando la actual crisis de falta de AVs.<sup>115,116,119</sup>

Si esta tendencia de mercado continuase en la industria farmacéutica, sería motivo de gran preocupación y de alerta sanitaria para muchas regiones en el mundo. Esto es debido a que los AVs son los únicos fármacos de utilidad para el tratamiento de envenenamientos por mordeduras o picaduras de animales venenosos o para el tratamiento de intoxicaciones por determinadas toxinas bacterianas. Esta es una amenaza importante y no descabellada, sobre todo considerando el poco atractivo que tiene para los laboratorios farmacéuticos producir estos fármacos, cuyo riesgo de producción es mucho mayor y su margen de ganancia menor que el de otros fármacos. Se potencia esto con la condición económica humilde de la mayoría de los afectados por los envenenamientos por animales venenosos, que hace que, lamentablemente, no conformen un blanco interesante para la industria farmacéutica comparado con otros, de la misma manera que sucede con muchos antidotos para otras intoxicaciones como el caso del EDTA cálcico, Azul de Prusia, etc.

En Sudamérica y Centroamérica los mayores productores de antivenenos son laboratorios de instituciones oficiales, tanto nacionales como estatales o provinciales, y aún así, en ocasiones, no alcanzan a cubrir los requerimientos de determi-

nadas regiones. En Argentina, casi la totalidad de los antivenenos son producidos por laboratorios nacionales o provinciales<sup>120,121,122</sup> y su distribución es gratuita, por lo que la provisión de la mayoría de los antivenenos de uso corriente no debería ser una preocupación sanitaria.

Si bien sus orígenes se encuentran a fines del siglo XIX, los AVs y AT aún continúan siendo la herramienta principal para el tratamiento de los envenenamientos e intoxicaciones por ciertas toxinas. Las únicas mejoras a los productos disponibles en el mercado actual han sido modificaciones tendientes a la purificación de los Ac y al aumento de la inmunogenicidad de los Ag utilizados. Y aunque pueda sorprender a quienes no trabajan con ellos, siguen salvando a millones de personas de la muerte o la invalidez, a pesar de su fundamento y procesos de producción "primitivos".

Al menos en las primeras décadas del siglo XXI los sueros hiperinmunes estarán presentes entre las herramientas cotidianas de los arsenales médicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dart R.C. y Horowitz R.S. (1996) **Use of antibodies as antivenoms: a primitive solution for a complex problem.** In: Bon, C., Goyffon, M. Eds. *Envenomings and their treatments.* Lyon: Fondation Marcel Mérieux, 83-94.
- Bon C. (1994) **A propos de l'article d'Albert Calmette "Contrioburion à l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation"** paru dans les Annales de l'Institut Pasteur en mai 1894. Bull. Inst. Pasteur 92, 219-225.
- Russell F.E (1989). **Snake venom immunology: historical and practical considerations.** J. Toxicol. Toxin Rev.7, 1-82.
- Sewall H. (1887) **Experiments on the preventive inoculation of rattlesnake venom.** J. Physiol. 8, 203 - 210.
- von Behring E.A. y Kitasato S. (1890) **Über das zustandeommen der diphterie-immunität und der tetanus-immunität bei thieren.** Dtsch. Med. Wochenschr. 16, 1113-1114.
- Calmette A. (1894a) Contribution à l'étude du venin des serpents. **Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation.** Ann. Inst. Pasteur 8, 275-7.
- Calmette A. (1894b) **Propriétés du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents et thérapeutique de l'envenimation.** C. R. Acad. Sci. 68, 720-2.
- Physalix C. y Bertrand G. (1894) **Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère.** C.R. Acad. Sci., 117, 356-358.
- World Health Organization (1969). **Normes relatives aux immunosérums d'origine animale.** WHO Sér. Rapp. Tech., 413, 47-61.
- World Health Organization (1981). **Progress in the Characterization of Venoms and Standardization of Antivenoms.** Offset Publication, WHO, Geneva.
- Beard L.J. y Ferrante A. (1990). **Aspects of immunoglobulin replacement therapy.** Pediat. Infect. Dis. J. 9(8/Suppl.), 54-61.
- Boom J.A. y Feigin R.D. (1992) **The use of intravenous immunoglobulin in the prevention and treatment of neonatal sepsis.** Sem. in Pediatric Inf. Dis. 3(3), 167-173.
- Dreyer Z.A. (1992) **The use of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation.** Sem. In Ped. Inf. Dis. 3(3), 184-190.
- Gavilondo-Cowley J. (1995) **Anticuerpos monoclonales.** 1ª Edición. Elfos Scientiae, La Habana.
- Imbert C. (1985) **Immunoglobulines Intraveineuses en Immunomodulation.** Institut Mérieux.
- Le Moli S. et al. (1989) **Intravenous immunoglobulins preparations: a comparative in vitro study of Fc mediated functions.** J. Clin. Lab. Immunol. 29, 79-84.
- Morell A. (1986) **Various immunoglobulin preparations for intravenous use.** Vox Sang. 51(suppl. 2), 44-49.
- Lee R.T. y Lo L.L. (1992) **The use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases.** Sem. In Ped. Inf. Dis. 3(3), 191-198.
- Mofenson L.M. y Shearer W.T. (1992) **The use of intravenous immunoglobulin in pediatric human immunodeficiency virus infection.** Sem. In Ped. Inf. Dis. 3(3), 157-166.
- Shackelford P.G. y Strauss A.W. (1991) **Kawasaki Syndrome.** The New England J. of Med. 324(23), 1664-1666.
- Ware R.E. (1992) **The use of intravenous immunoglobulin in hematologic disorders.** Sem. In Ped. Inf. Dis. 3(3), 179-183.
- Powelson J.A. et al. (1993). **Monoclonal antibodies in organ transplantation.** Biotechnol Adv.; 11(4), 725-740.
- Hirsch R. et al. (1990) **Anti-CD3 F(ab')<sub>2</sub> fragments are immunosuppressive in vivo without evoking either the strong humoral response or morbidity associated with whole mAb.** Transplantation.; 49(6), 1117-1123.
- Alegre M.L. et al. (1994). **A non-activating "humanized" anti-CD3 monoclonal antibody retains immunosuppressive properties in vivo.** Transplantation 57(11), 1537-43.
- Cosimi A.B. (1995) **Future of monoclonal antibodies in solid organ transplantation.** Dig Dis Sci., 40(1), 65-72.
- Haug C.E. et al. (1993). A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients. Transplantation, 55(4), 766-773.
- Schowengerdt K.O. et al. (1995). **Cardiac allograft survival in mice deficient in intercellular adhesion molecule-1.** Circulation, 92(1), 82-87.
- Vincenti F. (2003) **New monoclonal antibodies in renal transplantation.** Minerva Urol Nefrol. 55(1), 57-66.
- Soulillou J.P. y Jacques Y. (1989) **Monoclonal anti-IL2-receptor in organ transplantation.** Transpl Int. 2(1), 46-52.
- Kupiec-Weglinski J.W. et al. (1986). **Therapy with monoclonal antibody to interleukin 2 receptor spares suppressor T cells and prevents or reverses acute allograft rejection in rats.** Proc Natl Acad Sci U S A. 83(8), 2624-2627.

31. Nishimura T. et al. (1991). **Bispecific antibody-directed antitumor activity of human CD4+ helper/killer T cells induced by anti-CD3 monoclonal antibody plus interleukin 2.** *Jpn J Cancer Res.* 82(11), 1207-1210.
32. Funaro A. et al. (2000). **Monoclonal antibodies and therapy of human cancers.** *Biotechnol Adv.* 18(5), 385-401.
33. Wood K.J. (1990). **Transplantation tolerance with monoclonal antibodies.** *Semin Immunol.* 2(6), 389-399.
34. Gao Y. et al. (2004). **Efficient inhibition of multidrug-resistant human tumors with a recombinant bispecific anti-P-glycoprotein x anti-CD3 diabody.** *Leukemia.* 18(3), 513-520.
35. Hayashi H. et al. (2003). **A highly effective and stable bispecific diabody for cancer immunotherapy: cure of xenografted tumors by bispecific diabody and T-LAK cells.** *Cancer Immunol Immunother.*
36. McMillin G.A. et al. (2002). **Comparable effects of DIGIBIND and DigiFab in thirteen digoxin immunoassays.** *Clin Chem.*, 48(9), 1580-1584.
37. Kiem, T.X. (2000). **The production of Calloselasma rhodostoma antivenom (C.R.A.V.) from egg yolk of hens immunized with venom: its application for treatment of snake bite patients in Vietnam.** *Proceedings of the XIIIth World Congress of the International Society of Toxinology, Paris.*
38. Thalley B.S. y Carroll S.B. (1990). **Rattlesnake and scorpion antivenoms from the egg yolks of immunized hens.** *Biotechnology (NY);* 8(10), 934-938.
39. Carroll S.B. et al. (1992). **Comparison of the purity and efficacy of affinity purified avian antivenoms with commercial equine crotalid antivenoms.** *Toxicon;* 30(9), 1017-1025.
40. Sjoström L. et al. (1994). **A comparison of ovine and equine antivenoms.** *Toxicon* 32(4), 427-33.
41. de Roodt A.R. et al. (1996). **Obtención de suero antiofídico de origen ovino. Una alternativa para su producción a nivel industrial.** Informe Preliminar. VII Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, SAFYBI, Buenos Aires.
42. Chippaux J.-P. y Goyffon M. (1998). **Venoms, Antivenoms and Immunotherapy.** *Toxicon* 36(6), 823-846.
43. Ferreira Cardoso D. (2003). **Producao de Soro Antitoxinas e Perspectivas de Modernizacao por Técnicas de Biología Molecular.** En: Costa Cardoso, J.L., F.O. de Siqueira Franca, F.H. Wen, C.M. Sant'Ana Málaque, V. Haadad Jr. *Animais Peconhentos no Brasil. Biología, Clínica e Terapéutica dos Acidentes.* Cap. 36. pp. 367-379. Ed. Sarvier, FAPESP, Sao Paulo.
44. Dias de Oliveira W. et al. (1989). **Chromatographic purification of antivenoms and antitoxins.** *Mem. Inst. Butantan* 51(4), 195-203.
45. Sullivan J.B. Jr. (1987). **Past, present and future immunotherapy of snake venom poisoning.** *Ann. Emerg. Med.* 16, 938-44.
46. Krifi M.N. et al. (1999). **The improvement and standardization of antivenom production in developing countries: comparing antivenom quality.** *J. Venom. Anim. Toxins* 5, 128-141.
47. de Roodt A.R. et al. (1993). **Proteínas séricas en equinos productores de sueros hiperinmunes para uso humano.** I Congreso Internacional de la Facultad de Cs. Vet. de la Universidad Nacional de La Plata y VII Jornadas Internacionales de Veterinaria.
48. de Roodt A.R. et al. (1993). **Respuesta Inmune en equinos utilizados en la producción de sueros antiofídicos. Modificaciones en las proteínas séricas.** I Congreso Internacional de la Facultad de Cs. Vet. de la Universidad Nacional de La Plata y VII Jornadas Internacionales de Veterinaria.
49. Valentine M.D. y Lichtenstein L.M. (1989). **Anafilaxis e hipersensibilidad a las picaduras de insectos.** In *Compendio de Enfermedades Alérgicas e Inmunológicas.* P.H.O., Washington, Sci. Pub. Nº 513.
50. Cordal M.E. y Margni R.A. (1974). **Isolation, purification and biological properties of horse precipitating and non precipitating antibodies.** *Immunochemistry* 11, 765-770
51. de Roodt A.R. et al. (1994). **Immune response against Bothrops spp. venom by horses used in the production of antivenom for human use, Ig-isotypes involved.** Preliminary Study. XII European Immunology Meeting", Barcelona, España.
52. McGuire T.C. et al. (1971). **The complement fixation reaction in equine infectious anemia: demonstration of inhibition by IgG(T).** *The Journal of Immunology* 107(6), 1738-1744.
53. Ek N. (1974). **Serum levels of the immunoglobulins IgG and IgG(T) in horses.** *Acta Vet. Scand.* 15, 609-19.
54. Fernández I. et al. (1991). **Isolation of IgGt from hyper-immune horse anti-snake venom serum: its protective ability.** *Toxicon* 29(11), 1373-1379.
55. Fernández I. et al. (1997). **Neutralization of Bothropic and Crotalic venomo toxic activities by IgG(T) and IgGa subclasses isolated from immune horse serum.** *Toxicon* 35(6), 931-936.
56. Harlow E. y Lane D. (1989). **Antibodies. A Laboratory Manual.** Cold Spring Harbor Laboratory. New York.
57. Ternynck T. y Avrameas S. (1989). **Técnicas Inmunoenzimáticas.** Grupo Editorial Iberoamérica, México.
58. Roitt I. (1994). **Essential Immunology,** 8º Ed., Blackwell Sci. Pub., London.
59. Goodman J.W. (1993). **Estructura y Función de las Inmunoglobulinas.** En *Inmunología Básica y Clínica.* Stites D.P. y ETR A.I. Editores. Cap. 9. *El Manual Moderno,* México. pp.121-134.
60. Steinbuch M. y Audran R. (1969). **The isolation of IgG from mammalian sera with the aid of caprylic acid.** *Arch Biochem Biophys,* 134(2), 279-284.
61. Sugiura T. et al. (2000). **Purification of horse immunoglobulin isotypes based on differential elution properties of isotypes from protein A and protein G columns.** *Journal of Chromatography B,* 742, 327-334.
62. Temponi M. et al. (1989). **Purification of murine IgG monoclonal antibodies by precipitation with caprylic acid: comparison with other methods of purification.** *Hybridoma,* 8(1), 85-95.
63. Dos Santos M.C. et al. (1989). **Purification of F(ab)2 anti-snake venom by caprylic acid: a fast method for obtaining IgG fragments with high neutralization activity, purity and**

yield. *Toxicon* 27, 297-303.

64. Rojas G. et al. (1994). **Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: description of a simple procedure for antivenom production.** *Toxicon* 32, 351-63.

65. Cardoso J.L.C. et al. (1993). **Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (Bothrops jararaca) in Sao Paulo, Brazil.** *Q J Med*; 86,315–325.

66. Jorge M.T. et al. (1995). **A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of Bothrops envenoming in Sao Paulo, Brazil.** *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 89(1), 111–114.

67. LoVecchio F. et al. (2003). **Serum sickness following administration of Antivenin (Crotalidae) Polyvalent in 181 cases of presumed rattlesnake envenomation.** *Wilderness Environ Med* 14(4), 220-221.

68. Lalloo D.G. y Theakston R.D.G. (2003). **Snake Antivenoms.** *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* 41(3), 277–290.

69. Korneyeva M. et al. (2002). **Enveloped virus inactivation by caprylate: a robust alternative to solvent-detergent treatment in plasma derived intermediates.** *Biologicals*, 30(2),153-62.

70. Trejo S.R. et al. (2003). **Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process.** *Vox Sang.*, 84(3),176-87.

71. Cremer E.N. (1974). **Antígenos Anticuerpos y Complemento. Su naturaleza e interacciones.** En: *Tratado de Microbiología.* W. Burrows Ed. Cap. 12. Interamericana, México.

72. Weir R.C. et al. (1966). **Comparisson of the C-terminal Amino-acid Sequence of Two Horse Immunoglobulins IgG and IgG(T).** *Nature* 212, 205-206.

73. Pope C.G. (1938). **Desegregation of proteins by enzymes.** *Br J Exp Pathol*, 19, 245-251.

74. Pope C.G. (1939a). **The action of protelolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. I. True digestiyon of the proteins.** *Br. J. Exp. Pathol* 20, 132-149.

75. Pope C.G. (1939b). **The action of protelolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. II. Heat denaturation after partial enzyme action.** *Br. J. Exp. Pathol* 20, 201-212.

76. Pope C.G. y Stevens M.G. (1951). **The action of protelolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. III. Further studies on enzyme systems wich split the anti-toxin molecule.** *Br. J. Exp. Pathol* 32, 314-324.

77. Grasset E. y Christensen P.A. (1947). **Enzyme purification of polyvalent antivenin, South and Equatorial African colubrine and viperine venoms.** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 41, 207-11.

78. Harms A.J. (1948). **The purification of antitoxic plasma by enzyme treatment and heat denaturation.** *Biochem J.* 42, 390-397.

79. Christensen P.A. (1966). **The preparation and purification of antivenoms.** *Mem. Inst. Butantan* 22, 245-50.

80. Morais J.F. et al. (1994). **Snake antivenoms from hyper immunized horses: comparison of the antivenom activity and biological properties of their whole IgG and F(ab')<sub>2</sub> fragments.** *Toxicon* 32, 724-734.

81. Ismail M. (1995). **The scorpion envenoming syndrome.** *Toxicon*, 33, 825-858.

82. Ismail M. et al. (1972). **Cardiovascular and respiratory responses to the venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus*.** *S. Afr. Med. J.*, 49, 273-81.

83. Ismail M. et al. (1973). **Pharmacological studies of the venom from the scorpion *Buthus minax* (L. Koch).** *Toxicon*, 11, 15-20.

84. Ismail M. et al. (1996). **A three compartment open pyracoknetic model can explain vairble toxicities of cobra venoms and their toxins.** *Toxicon* 34, 1011-1026.

85. Gutierrez J.M et al. (2003). **Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation.** *Clin Pharmacokinet.* 42(8), 721-741.

86. Leon G. et al. (1997). **Immunoglobulin G and F(ab')<sub>2</sub> polyvalent antivenoms do not differ in their ability to neutralize hemorrhage, edema and myonecrosis induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom.** *Toxicon*; 35(11), 1627–1637.

87. Leon G. et al. (2000). **Comparative study in the ability of IgG and Fab sheep antivenoms to neutralize local hemorrhage, edema and myonecrosis induced by *Bothrops asper* snake venom.** *Toxicon*; 38, 233–244.

88. Lomonte B. et al. (1996). **Similar effectiveness of Fab and F(ab<sub>0</sub>)<sub>2</sub> antivenoms in the neutralization of hemorrhagic activity of *Vipera berus* snake venom in mice.** *Toxicon*; 34(10), 1197–1202.

89. Meyer WP et al. (1997). **First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom.** *Am J Trop Med Hyg*,56(3), 291–300.

90. Dart R.C. et al. (2001). **A randomized multicenter trial of crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States.** *Arch Intern Med* 161(16), 2030–2036.

91. Dart R.C. y McNally J. (2001). **Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States.** *Ann Emerg Med.*, 37(2), 181-8.

92. O'Farrelly C. et al. (1992). **Oral ingestion of egg yolk immunoglobulin from hens immunized with an enterotoxigenic *Escherichia coli* strain prevents diarrhea in rabbits challenged with the same strain.** *Infection and Immunity* 60, 2593-2597.

93. Yokohama H. et al. (1992). **Passive protective effect of chicken egg yolk immunoglobulins against experimental enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in neonatal piglets.** *Infection and Immunity* 60, 998-1007.

94. Kukoril M. et al. (1994). **Passive protection against bovine rotavirus in calves by specific immunoglobulins from chicken egg yolk.** *Arch. Virol.* 138, 143-148.

95. Audebert F. et al. (1993). **Quantitation of venom antigens from European vipers in human serum or urine by ELISA.**

J. Anal. Toxicol. 17, 236-240.

96. Audebert F. et al. (1994a). **Viper bites in france: Clinical gradation and biological quantification by ELISA.** Toxicon 30, 599-609.

97. Audebert F. et al. (1994b). **Pharmacokinetics of Vipera aspis venom after experimental envenomation in rabbits.** J Pharmacol. Exp. Ther. 268, 1512-1517.

98. Leon G. et al (1999). **Comparative study on the ability of IgG and F(ab')<sub>2</sub> antivenoms to neutralize lethal and myotoxic effects induced by Micrurus nigrocinctus (coral snake) venom.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 61(2), 266-271.

99. Reid H.A. (1980). **Antivenom reactions and efficacy.** Lancet 1(8176), 1024-1025.

100. Malasit P. et al. (1986). **Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites.** Br Med J (Clin Res Ed); 292(6512), 17-20.

101. Moran N.F. et al. (1998). **High incidence of early anaphylactoid reaction to SAIMR polyvalent snake antivenom.** Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 92, 69-70.

102. Sutherland S.K. (1977). **Serum reactions. An analysis of commercial antivenoms and a possible role of anticomplementary activity in de novo reactions of antivenoms and toxins.** Med. J. Aust.,1, 613-615.

103. Sutherland S.K. y Lovering K.E. (1979). **Antivenoms: use and adverse reactions over a 12-month period in Australia and Papua New Guinea.** Med. J. Aust., 2, 671-674.

104. Corrigan P. et al. (1978). **Clinical reactions to antivenin.** In: ROSENBERG, P. Ed. **Toxins: animal, plant and microbial.** Oxford: Pergamon Press, pp. 457-465.

105. Ministerio de Saúde (1999). **Fundacao Nacional de Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peconhentos.** Brasilia, Brasil.

106. Fan H.W. et al. (1999). **Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites.** BMJ. 318(7196), 1451-1452.

107. Currie B.J. (2003). **Marine antivenoms.** J Toxicol Clin Toxicol. 41(3), 301-308.

108. Lopes-Ferreira M. et al (2000). **Neutralization of Thalassophryne nattereri (niquim) fish venom by an experimental antivenom.** Toxicon.;38(8), 1149-1156.

109. Nimorakiotakis B. y Winkel K.D. **Marine envenomations.** Part 2-Other marine envenomations. Aust Fam Physician.;32(12), 975-979.

110. Nimorakiotakis B. y Winkel K.D. (2003b). **Marine envenomations.** Part 1--Jellyfish. Aust Fam Physician.;32(12), 969-974.

111. Ramasamy S. et al. (2003). **The in vitro effects of two chirodropid (Chironex fleckeri and Chiropsalmus sp.) venoms: efficacy of box jellyfish antivenom.** Toxicon.;41(6), 703-11.

112. de Roodt A.R. et al. (2000). **Accidentes por Lepidópteros con especial referencia a Lonomia sp.** Medicina (Bs.As.). 60, 964-972.

113. Harrison R.A. et al. (2002). **Simultaneous Gene Gun immunisation with plasmids encoding antigen and GM-CSF: significant enhancement of murine antivenom IgG1 titres.** Vaccine; 20(13-14), 1702-1706.

114. White J. et al. (2003). **Clinical toxicology - where are we now?** J Toxicol Clin Toxicol.41(3), 263-76.

115. Theakston R.D.G. et al. (2003). **Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms.** Toxicon 41, 541-557.

116. Laing G.D. et al. (2003). **A new Pan African polyspecific antivenom developed in response to the antivenom crisis in Africa.** Toxicon 42, 35-41.

117. Chippaux, J.P. (2002) **Venins de serpent et envenimations.** IDR Éditions, Institute de Recherche pour le Développement. Paris.

118. Chippaux J.P. et al. (2002). **Round table and synthesis of the meeting.** Bull Soc Pathol Exot. 95(3), 217-9.

119. Fan H.W. (2003) Soroterapia. En: Costa Cardoso, J.L. et al. **Animais Peconhentos no Brasil. Biología, Clínica e Terapêutica dos Acidentes.** Cap. 36. pp. 380-393. Ed. Sarvier, FAPESP, Sao Paulo.

120. I.N.P.B. Instituto Nacional de Producción de Biológicos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Ministerio de Salud y Acción Social (1998). **Programa Nacional de Ofidismo y Aracneísmo. Vigilancia Epidemiológica y Control de Ofidismo y Aracneísmo. Aspectos Programáticos.** (offset). Buenos Aires.

121. Grisolia C.A. et al (1996). **Actividad de los Centros Antiponzoñosos. Primeros 20 años: 1975-1994.** Cap. 3, pp. 39-40, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

122. Ministerio de Salud y Acción Social (1999). **Secretaría de Programas de Salud. Subsecretaría de Atención Comunitaria. Dirección Nacional de Promoción y Protección de la Salud. Dirección Nacional de Medicina Sanitaria. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Guía de Centros antiponzoñosos de la República Argentina. Encuesta 1998-1999.** Ed. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires.

**XXIV JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE TOXICOLOGIA  
III JORNADAS RIOPLATENSES DE TOXICOLOGIA**

Ciudad de Buenos Aires - 22 al 24 de setiembre de 2004

**RESUMENES DE COMUNICACIONES LIBRES PRESENTADAS**

**ASOCIACION  
TOXICOLOGICA  
ARGENTINA**

**Presidente**

Osvaldo H. Curci

**Vice-Presidente**

Lucrecia Ferrari

**Secretaria**

Sandra Demichelis

**Tesorera**

Susana I. García

**Vocales**

Marta A. Carballo

Teresa M. Fonovich

Héctor R. Girolami

**Suplentes**

Eduardo Brocca

Adriana A. Pérez

**Comité Científico**

Juan C. Piola

Edda Villaamil

Otmaro E. Roses

Gerardo D. Castro

**Órgano de Fiscalización**

Otmaro E. Roses

María L. Oneto

Raúl A. Alzogaray (suplente)

**SOCIEDAD URUGUAYA  
DE TOXICOLOGIA Y  
ECOTOXICOLOGIA (SUTE)**

**Presidente**

Nelly Mañay

**Vice-Presidente**

Darío Pose

**Secretaria**

Adriana Cousillas

**Tesorera**

Stella de Ben

**Vocales**

Mabel Burger

Elena Masoller

Roberto Carballo

**Suplentes**

Amalia Laborde

Carmen Ciganda

Jacqueline Alvarez

Cecilia Del'Acqua

Renata Antonaz

Fernando Riet

Ma. de los A. Iseglio

Cristina Alvarez

Alicia Recalde

**Comisión Fiscal**

**Presidente**

Cristina Alonzo

**Vocales**

Mario Boroukhovitch

Eduardo Américo

**Suplentes**

Enrique Llanes

Sonia González

Carlos Hartmann

**COMITE CIENTIFICO**

Gerardo D. Castro

Juan C. Piola

Otmaro E. Roses

Edda Villaamil

Eduardo N. Zerba

**COMITE CIENTIFICO AD HOC**

Nelson Albiano

Stella de Ben

José A. Castro

Adriana Cousillas

Amalia Laborde

Nelly Mañay

Darío Pose

María del Carmen Villarruel

La redacción de los resúmenes publicados responde estrictamente a la de los autores y su inclusión en este número no es responsabilidad del Comité Editorial. La falta de publicación de algunos resúmenes puede responder a la incompatibilidad del lenguaje informático empleado, a un daño eventual en el documento por razones ajenas a la dirección de la revista o a la no presentación del mismo.

Se agradecen los auspicios de:



## CONFERENCIAS

### CANCER INFANTIL Y AMBIENTES CONTAMINADOS

#### Cancer in childhood and environmental contamination

Amalia Laborde

Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina.  
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

La infancia es una etapa de la vida en la que se sucede una secuencia de cambios, por lo que hablar de cáncer en la infancia nos remite a un problema que incluye a toda la población. Lo que caracteriza a la carcinogénesis es la latencia en su expresión por lo que la exposición a agentes cancerígenos en la infancia puede ser la causa de un cáncer clínicamente evidente en la tapa de la vida adulta. Por otra parte la expresión clínica de un cáncer en el niño puede ser la respuesta a la exposición in utero o más aun la exposición de las células germinales de sus padres.

Los datos sobre frecuencia del cáncer y mortalidad parecen mostrar cierta estabilidad en los últimos 10 años en países desarrollados, pero son imprecisos en la mayoría de los países en vías de desarrollo y raramente conocidos en comunidades específicas. Según algunos autores el 85% de los cánceres pediátricos se observan en países en vías de desarrollo. El papel de los contaminantes ambientales en la incidencia del cáncer es un hecho reconocido recientemente por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos que ha publicado una lista de cancerígenos ambientales considerados prioritarios, entre ellos: Hidrocarburos aromáticos policíclicos, arsénico, cromo, cadmio, berilio, compuestos de níquel, pesticidas, partículas de combustión diesel, benceno, hidrocarburos clorados, asbestos, sílice, polvo de madera, dioxinas, aflatoxinas y cloruro de vinilo. La mayoría de la evidencia sobre carcinogénesis de estos agentes proviene de estudios de exposición laboral. La investigación sobre la contribución de agentes ambientales al cáncer en la infancia puede considerarse muy reciente.

Diversos aspectos de la anatomía, fisiología y comportamiento son específicos de la etapa infantil. Los niños no son adultos pequeños sino seres en desarrollo con una larga expectativa de vida, que reciben la carga genética paterna y materna y que pueden exponerse por vía transplacentaria. Los niños presentan una fisiología anabólica y una anatomía en permanente crecimiento y desarrollo. Un aspecto fisiológico importante es que respiran mas aire y consumen mas agua y alimentos en relación con su peso, que un adulto. La exposición a contaminantes en el periodo perinatal puede desencadenar mecanismos de carcinogénesis por genotoxicidad, disrupción endocrina o inmunotoxicidad. La manifestación del efecto depende de la dosis y del momento del desarrollo en el que el niño se expone. En la infancia se conjugan ventanas críticas de vulnerabilidad para este y otros efectos.

*Exposición en el periodo preconcepción.* Todas las fases de la espermatogénesis son vulnerables a la genotoxicidad y esta ocurre durante toda la vida adulta del padre. Existe creciente evidencia de la asociación de cáncer en la infancia y exposición laboral paterna a pinturas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y plaguicidas. Esta asociación es causal entre leucemia y cáncer cerebral en hijos de expuestos a solventes aromáticos. La gametogénesis materna, ocurre en la vida intrauterina de la madre por lo que la transmisión puede ser a la segunda generación, aunque aun no hay estudios en este sentido.

*Exposición in utero.* El feto sufre alteraciones dinámicas en los pasos de expresión genética, los sistemas genéticos son activados o reprimidos durante fases específicas del desarrollo. Los factores postulados como determinantes de la susceptibilidad en diferentes estadios del desarrollo fetal son: mayor riesgo de mutagénesis, debido a mayor tasa de división celular, menor habilidad y menor tiempo para reparar el ADN, ausencia de enzimas reparadoras en las células nerviosas embrionales y rápida expansión de clones de células iniciadas durante el crecimiento y la diferenciación. Otros aspectos que se plantean involucrados en esta vulnerabilidad son las diferentes etapas de activación metabólica de la placenta, así como el desarrollo del control inmunológico y endocrino de las neoplasias que continua luego del nacimiento. Esta mayor vulnerabilidad ha sido el fundamento que la Agencia de Protección Ambiental (EPA) ha utilizado para establecer factores de ajuste en la Evaluación de Riesgo ambiental en niños tal como se expresa en el Suplemento guía para la evaluación de la susceptibilidad al cáncer para la exposición durante en etapas tempranas a agentes cancerígenos. La evidencia de que la exposición prenatal esta involucrada en el cáncer en la infancia fue por primera vez probada hace 40 años para radiaciones ionizantes y en 1971 para dietilstilbestrol.

Existe creciente evidencia de vinculación entre leucemia y linfoma no-Hodgkin en hijos de madres fumadoras. La exposición durante el embarazo a piretroides causó leucemia connatal en un caso donde la exposición durante el embarazo fue muy severa. Otros autores encuentran asociación significativa de cáncer cerebral y exposición laboral durante el embarazo en actividades agrícolas. La exposición posnatal a humo de tabaco ambiental en la infancia también se asocia a cáncer de pulmón en la edad adulta. La incidencia de cáncer de pulmón es mayor en hijos padres fumadores antes y después del nacimiento. Otros contaminantes del ambiente domestico vinculados al cáncer son los humos procedentes de la combustión de biomasa y madera y la exposición a formaldehído a partir de la quema de espirales. La exposición doméstica a plaguicidas se ha asociado significativamente con leucemia, linfomas y cáncer cerebral. No hay estudios específicos sobre cáncer en la infancia y ambientes contaminados con arsénico, aunque se re-

conoce que la incidencia de cáncer es elevada en las poblaciones expuestas a niveles elevados de arsénico en agua. Múltiples limitaciones metodológicas inciden en la validez de los resultados de estudios epidemiológicos que vinculan exposición en la infancia y cáncer, entre ellos el rango limitado de agentes estudiados, y el rango limitado de rutas o vías exposición estudiadas. Caracterizar la exposición ambiental a mezclas químicas complejas (ej: humos de combustión, plaguicidas) es uno de las principales dificultades. La evidencia que hasta el momento se presenta contribuye al principio de precaución y fundamenta medidas de protección dirigida a esta etapa de la vida.

### Bibliografía

Woodruff TJ, Axeirad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller GG, Hurley BJ. (2004). Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics* 113(4 suppl): 1133-1140

Yaris N, Mediracioglu A, Buyukpamukcu M. (2004). Childhood cancer in developing countries. *Pediatr Hematol Oncol* 21(3): 237-53

Borkardt A, Wilda M, Fuchs U, Gortner L, Reiss I. (2003). Congenital Leukaemia after heavy abuse of permethrin during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 88: 436-37

Efird JT, Holly EA, Preston Martin S, Mueller BA, Lubin F y col. (2003). Farm-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumor Study; *Pediatrics and Perinatal Epidemiology* 17(2): 201-211

Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer (2004). *Oncogene* 23(38): 6392-6403

Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE, Cartwright RA. (2001). *Br J. Cáncer* 84(1):141-6.

Zaham SH, Ward MH. (1998). Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 106: 893-908

Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT et al. (2002). Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukaemia. *Environ Health Perspect* 110: 955-960

Daniels JL, Olshan AF, Teschke K et al. (2001). Residential Pesticide Exposure and Neuroblastoma. *Epidemiology* 12(1): 20-27

Boffetta P, Nyberg F. (2003). Contribution of environmental factors to cancer risk. *British Medical Bulletin* 69:71-94

### IMPORTANCIA DE LA ESPECIACIÓN DE METALES EN ESTUDIOS DE TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

#### The Importance of Metals Speciation in Environmental Toxicology Studies

Nelly Mañay

Cátedra de Toxicología e Higiene Ambiental. Facultad de Química- Universidad de la República

Av. Gral. Flores 2124 CP 11800 Montevideo-Uruguay. E-mail: nmanay@fq.edu.uy

En Toxicología Ambiental, los metales son frecuentemente estudiados como tema prioritario en salud. Sin embargo en esta disciplina, no se ha profundizado sobre la forma en que dichos meta-

les se presentan en el medio ambiente en relación con su diferente grado de toxicidad y las posibilidades de determinaciones analíticas más sofisticadas en matrices complejas. Algunos metales traza, en particular, pueden tener un carácter de oligoelementos esenciales en su aspecto nutricional y en cambio, ser capaces de producir efectos adversos bajo determinadas condiciones de exposición integrando ciclos biológicos y/o geoquímicos. Actualmente, en estudios de toxicología ambiental, es importante precisar que el término "metales tóxicos" se refiere a aquellos que se encuentran en especies químicas biodisponibles con las características de contaminante ambiental, por ser estables, persistentes en el medio, bioacumulables y que generalmente no integran ciclos vitales.

La "especiación" de los metales se refiere a sus diferentes formas específicas presentes en la exposición y en los efectos asociados, tanto aislados como en sus compuestos. La especiación analítica de un elemento metálico implica la determinación de sus variados compuestos químicos, su composición isotópica, estructuras moleculares en sus diferentes estados de oxidación, y/o formación de complejos y de sus estados físico-morfológicos, los cuales conforman la concentración total de ese metal en una muestra

La determinación analítica de los niveles ambientales y biológicos de metales tóxicos tales como el plomo, mercurio, cadmio, cromo, arsénico constituye una importante herramienta en el control de la contaminación ambiental y su incidencia en la calidad de vida. Para ello la química analítica ha desarrollado sistemas cada vez más específicos, precisos y sensibles que permiten determinar concentraciones muy bajas (ppm, ppb y ppt) en pequeños volúmenes de muestra ( $\mu\text{L}$ ). No obstante, esta información puede resultar insuficiente cuando se requiere conocer la interacción con el ambiente, cual es la principal fuente de contaminación o cuál es la especie química de mayor absorción, mecanismos de acción, reactividad y excreción en los seres vivos

Es muy importante tener en cuenta que las concentraciones totales de elementos químicos, en particular los metales, no aportan toda la información acerca de su movilidad, biodisponibilidad y de su interacción con los sistemas ecológicos y organismos biológicos en general. Por lo tanto es importante profundizar sobre su especiación así como sus reacciones químicas y bioquímicas que permitan evaluar con más certeza la toxicidad o su eventual carácter de esencialidad como elemento traza.

Los avances en investigación y desarrollo de metodologías analíticas cada vez más sofisticadas de separación e identificación y bajos niveles de detección, permiten conocer la distribución de especies definidas de metales tóxicos ya sea por diferentes estados de oxidación, naturaleza isotópica u organometálica, etc. y pueden ser una herramienta importante en el monitoreo biológico-ambien-

tal de estudios toxicológicos.

El siguiente cuadro ejemplifica la especiación de Metales de Interés Toxicológico

Especiación de Metales de Interés Toxicológico

- Composición isotópica. Ej. Plomo
  - Estables: 204Pb; 206Pb; 207Pb, 208Pb
  - Radiogénicos: 206Pb; 207Pb (U); 208Pb (Th);
- Estados de oxidación. Ej. Cromo; Arsénico
  - Cr; Cr(III) ; Cr (VI)
  - As; As (III-); As (III); As (V)
- Compuestos y Complejos Ej. HgO; CH3Hg; Cr2O7=; FeAsS
  - Inorgánicos: sales, óxidos, carbonatos, sulfuros, hidrolitos
  - Orgánicos: Naturales y productos de metabolismo y biodegradación: órgano metálicos, quelatos, uniones a grupos N-O-S
- Macromoléculas: Me-Proteínas, Me-Enzimas, etc.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, destacamos los aspectos de mayor relevancia de la especiación de los Metales en Toxicología:

- Influye en la biodisponibilidad y toxicidad del (los) metal(es) estudiados.
- Las distintas especies químicas son capaces de producir respuestas tóxicas muy variadas.
- Incide en las interacciones metal – organismo.
- Debe considerarse siempre en diseños experimentales de evaluación de riesgos, biodisponibilidad y de toxicidad.
- Los efectos en función de la dosis, en animales y en humanos, pueden no ser consistentes.
- Existen variaciones por susceptibilidad individual.
- Los efectos ecológicos pueden ser diferentes.

Finalmente, las principales Técnicas de Separación y Análisis para especiación se pueden resumir en las siguientes:

- Espectroscopía de Plasma Acoplado Inductivamente con Espectroscopía de Masas (ICP-MS) para separación isotópica.
- Cromatografía Líquida de Intercambio Iónico (HPLC-IC) y ICP-MS ó AAS ó VAS
  - (Ej. Cr)
- pH y Generación de Hidruros (HG)-AAS
  - Ej: As
- Complejación - Colorimetría, AAS
  - Ej. Cr
- Cromatografía gaseosa-MS
  - Ej. Especies orgánicas Hg, Pb

Los procedimientos analíticos de separación-identificación y de análisis deben ser específicos y sensibles, para aportar esta información fundamental también en los estudios de biología, nutrición y toxicología humana.

### Referencias Bibliográficas

ATSDR(2003) Toxicological Profiles for As, Cr, Pb, Hg  
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>

Albert, L (1997) Introducción a la Toxicología Ambiental. CEPIS-OPS\_OMS

Azevedo, F.A & Chasin, A. AM (2003) Metais: Gerenciamento da Toxicidade. Atheneu Intertox

CNTC Metal Speciation Theme Team (2000) Guidelines for archive studies of bioavailability and toxicity.  
[http://www.uoguelph.ca/cntc/files/metals\\_v6.pdf](http://www.uoguelph.ca/cntc/files/metals_v6.pdf)

Baird, C. (2001) Química Ambiental Ed. Reverte

Driscoll, C. Otton J. & Åkeiverfeldt (1995) Trace Metals Speciation and Cycling in Biogeochemistry of Small Catchments-A Tool for Environmental Research # 13: <http://www.icsuscope.org/downloadpubs/scope51/chapter13.html>

©IUPAC (2000), Guidelines for Terms related to Chemical Speciation and Fractionation of Elements. Pure and Applied Chemistry 72,1453-1470

Kingston Workshop Report (2003) Priorities and Knowledge Gaps for a New National

Metals Research Network.

[http://www.mitemn.org/files/Kingston\\_Workshop\\_Report\\_May\\_003.pdf](http://www.mitemn.org/files/Kingston_Workshop_Report_May_003.pdf)

Medical Geology Workshop, 2002 (Chile)-2003 (Brazil) Dr. J. Centeno's Lectures

Research Group for Atomic Spectrometry (1996) Speciation Analysis  
<http://www.anachem.umu.se/aas/species.htm>

Skinner, C. & Berger A. (2003) Geology and Health: Closing the Gap. Oxford Univ. Press, 179 pp

Soft Sciences (1999) Periodic Table V2.5  
<http://nautilus.fis.uc.pt/st2.5/index-en.html>

WCAS (2003) Technical Articles. Element Speciation  
<http://www.wcas.com/tech/tech2.htm>

## TALLER

### HACIA UNA UNIFICACION DE LOS CONTENIDOS CURRICULARES DE TOXICOLOGIA EN CARRERAS UNIVERSITARIAS AFINES Through a unification of contents in Toxicology teaching in universities

Coordinación: Edda Villaamil Lepori

Cátedra de Toxicología y Química Legal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Junín 956, 7º piso - (C1113ADD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo e: [evillaam@ffyb.uba.ar](mailto:evillaam@ffyb.uba.ar)

Teresa M. Fonovich. Presidente Subcomisión de Enseñanza, ATA. Laboratorio de Análisis Ambiental. Escuela de Ciencia y Tecnología. Universidad Nacional de General San Martín. Avda. General Paz entre Albarelos y Constituyentes (INTI) Edificio 23. (1650) San Martín. Buenos Aires. Email: [Teresa.Fonovich@unsam.edu.ar](mailto:Teresa.Fonovich@unsam.edu.ar)

Finalmente llegó el día y podemos decir con orgullo que no nos equivocamos: "la enseñanza despierta un gran interés entre los integrantes de las más diversas ramas de la Toxicología." El Taller titulado: "Hacia una unificación de los contenidos curriculares de Toxicología en Carreras Universitarias Afines", realizado en el marco de la I Reunión sobre la Enseñanza de la Toxicología, durante las XXIV

Jornadas Interdisciplinarias de Toxicología y III Jornadas Rioplatenses de Toxicología (Bs. As. 22 al 24 de Septiembre de 2004) fue todo un éxito. Contó con la presencia de más de 45 docentes de todo el país.

No solo cubrió ampliamente las expectativas de quienes lo organizamos, sino que nos permitió además conocer problemáticas puntuales que enfrentan los docentes de diferentes carreras, quienes las plantearon en el taller de modo de dar inicio así a una búsqueda de soluciones. Tal fue el caso de los docentes de Toxicología para Licenciados en Química de Facultades de Ciencias Exactas, materia que en algunos casos no forma parte del ciclo de materias obligatorias sino que es optativa, similar a lo que ocurre con la Licenciatura en Biología. O el de las carreras de Agronomía, que no cuentan con una materia en particular sino que abordan los distintos temas en capítulos de otras materias.

Para las carreras tradicionales hubo gran afluencia de participantes, tanto para Bioquímica como para Farmacia, grupos en los que se generó una muy buena y avanzada discusión acerca de los contenidos de la materia.

También se trabajó en un grupo que abarcaba carreras de Higiene y Seguridad Laboral y Carreras de grado en Ciencias Ambientales, a quienes les resultó muy fructífera la interacción.

No logramos esta vez armar un grupo de discusión entre docentes de carreras de Medicina y Veterinaria, aunque sí participaron del taller algunos representantes de la primera. Nos quedan ambas carreras como asignatura pendiente para un próximo encuentro.

Queremos destacar que los docentes no solo participaron en el taller, sino que lo hicieron con verdadera pasión. Esto quedó de manifiesto desde un principio, en el momento de las presentaciones. Fue tan grande el interés de todos los presentes, en interactuar con sus pares, contando experiencias, logros, los problemas que enfrentan a diario, etc., que se hizo difícil cerrar esa etapa para pasar a la de discusión. En esa segunda etapa los grupos trabajaron manejando muy bien los tiempos (cortos por cierto) para poder arribar a importantes conclusiones, todas ellas "puntapiés" para ir acercándose a la unificación. Como broche de oro cada coordinador expuso ante toda la audiencia las conclusiones de su grupo, generándose en algunos casos nuevos debates, detalle que nos permitió observar el gran interés de la audiencia hasta el final del evento. Tal como lo planteamos desde un comienzo, nos proponemos dar continuidad a esta actividad, contando ahora con el aval de todos los participantes, quienes esperan ansiosos el documento, que estamos elaborando y distribuiremos próximamente, en el que figurarán con detalle las conclusiones de cada grupo de trabajo.

Agradecemos la participación de todos los docentes, el impecable trabajo de los coordinadores de grupo y muy especialmente la colaboración en la

organización de los miembros de la Subcomisión de Enseñanza de la ATA.

## MESAS REDONDAS

### DOPING

**Coordinación:** Monica Napoli. Responsable de los Programas de Prevención de Uso Indebido de Drogas en el Deporte, Secretaría de Deportes de la Nación.  
E-mail: manapoli@intramed.net

### DOPAJE EN EL URUGUAY. EDUCACION Y CONTROL

Drug abuse in sport in Uruguay.

Education and control

*Noriko Hikichi*

*Laboratorio de Control de Dopaje. Ministerio de Deporte y Juventud. Montevideo – Uruguay.*

*E-mail: labdop@centromedico.com.uy*

La política nacional sobre el dopaje en el país se refleja en un Programa Nacional Antidopaje, basado en la educación y fiscalización. El programa educativo, a cargo del Área Médica del Departamento de Control de Dopaje, brinda información a deportistas, clubes (dirigentes, cuerpo técnico), federaciones deportivas y otros. Por otra parte, el Laboratorio de Control de Dopaje realiza los análisis de muestras de deportistas. Se presentan datos estadísticos sobre número de muestras analizadas, deportes y resultados de los últimos años. Se observa una alta incidencia de casos de dopaje debido a sustancias de uso abusivo, en especial de cocaína, lo que refleja la problemática nacional del aumento de consumo de este tipo de sustancias.

### ¿QUE PIENSAN LOS JÓVENES? INVESTIGACION SOBRE PERCEPCION SOCIAL DEL USO DE DROGAS EN EL DEPORTE What do young people think about? Study on the social perception about drug use in sport

Solis D.; Nápoli M. y D'Angelo C.

Área de Prevención y Control Dopaje de la Secretaría de Deportes – Jefatura de Gabinete de Ministros.

Esta investigación tiene como objetivos conocer las representaciones del doping, tomando una población de estudiantes de Educación Física. Se encuadra en la necesidad de los organismos oficiales vinculados al deporte de realizar políticas más eficaces de prevención del uso indebido de drogas en el deporte con el fundamento de que la tarea preventiva debe incorporar el conocimiento del imaginario colectivo como construcciones simbólicas, sociales y políticas diseñadas desde diferentes ámbitos, que contribuyen a formar imágenes sustitutivas de la realidad.

El instrumento de recolección utilizado fue un cuestionario autoadministrado de ocho preguntas abiertas y cerradas, diseñado por el equipo del "Área de

Prevención y Control Doping de la Secretaría de Deporte de la Nación” en colaboración con la Cátedra de Introducción a la Investigación del ISEF N°1 “Dr. Romero Brest” del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Fue tomado a 368 jóvenes estudiantes de Educación Física, utilizando una muestra accidental. La toma de datos se realizó durante los meses de agosto a noviembre de 2001 con supervisión de la Cátedra. Respondieron el cuestionario 56 % de varones y el 44 % de mujeres. El rango de edades osciló entre 15 y 25 años, con un promedio de 19-20. Se utilizó para el análisis cualitativo, una técnica basada en la detección de temas y subtemas en las respuestas abiertas al cuestionario. Además se analizaron estadísticamente las diferentes variables presentes en la población estudiada y el tipo de respuestas a las preguntas planteadas.

**Resultados:** Las representaciones sobre el doping colocan en una primera instancia al deportista como principal responsable de su situación configurándose en el imaginario social casi un “estereotipo” de deportista. Los factores de presión están presentes en el cuadro de situación pero aparecen tardíamente en la representación. La idea de educar a los deportistas y difundir los efectos adversos como forma de prevención está instalada, y podría mostrar un cambio al modelo de castigo y control.

Se concluye que los deportistas aparecen en la percepción social moldeados intencionalmente produciéndose una disminución de los márgenes de libertad, como sujetos disponibles para ser usados en la maquinaria del deporte comercial. La propuesta final apunta a la ampliación del horizonte del deportista para que pueda evadir las presiones del entorno y construir felicidad en su vida deportiva y a posteriori.

## **CONFORMACIÓN DE LA RED FEDERAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DOPING**

### **Organization of the Federal Network for Doping Control and Prevention**

*Marta Ivancich*

*Agencia Córdoba Deporte. Representante por Córdoba de la Red Federal de Prevención y Control de Doping.*

*E-mail: martaivancich@yahoo.com.ar*

La Red Federal de Prevención y Control de Doping es un Programa de Prevención de la Secretaría de Turismo y Deporte. Coordinación Ejecutiva de Políticas y Programas del Deporte. Presidencia de la Nación; coordinada por el Área de Prevención y Control Doping del CeNARD; a cargo del Dr. Carlos D'Angelo y la Dra. Mónica Nápoli. La Red está formada por dos representantes Jurisdiccionales de cada provincia y el Foro se reúne dos veces por año en distintas ciudades, donde se debaten temas generales y particulares de cada zona, sobre la problemática del Doping.

Alcances:

- Obtener una comunicación fluida con colegas del

interior e intercambiar experiencias de cada Jurisdicción.

- Promover Programas de trabajo para la Prevención y Control Doping en cada Provincia; a través de la creación de un área específica en cada Dirección de Deporte.

Cada Referente Jurisdiccional tiene las siguientes Funciones:

El representante de cada provincia es el referente jurisdiccional para todas las acciones inherentes a la Prevención y Control Doping que se desarrollen, por cuanto deberá:

- Implementar programas y proyectos, cursos y actividades concurrentes de prevención en su respectiva jurisdicción.
- Constituirse en el vínculo natural entre la Secretaría y el Órgano de Deporte de la jurisdicción en relación con los temas inherentes a la prevención y control doping.
- Promover la Creación de un Área específica de “PREVENCIÓN Y CONTROL DOPING” en cada Secretaría de Deporte, para constituirse como herramienta de FORMACIÓN E INFORMACIÓN.
- Intervenir en los controles doping que se lleven a cabo en su jurisdicción. (Toma de muestra y Transporte – Cadena de Custodia).
- Promover y difundir la conformación de la Red Federal de Prevención y Control Doping.

Como expresó el Dr. D'Angelo en el último Encuentro realizado en la Provincia de Formosa, en mayo de este año: “Este proyecto es un camino importante que hemos emprendido hace dos años, es el inicio de un programa que tendrá que consolidarse en el tiempo, que tendrá que ser parte integrante de todas las Secretarías de Deportes Provinciales, que ya deberán pensar que anualmente tienen que rendir cuentas a esta Red, de que están haciendo en cuanto a la Prevención del Control del Dopaje, creo que es muy interesante, creo que hay opiniones importantes que vienen de las provincias, creo que el uso de sustancias prohibidas en el deporte es un problema que interesa muchísimo hoy a los Estados Nacionales. Debemos ser muy amplios en el enfoque de este punto, en gral. el problema del uso de sustancias prohibidas en el deporte se enfoca desde dos vertientes: desde la salud y desde lo ético, yo creo que hay un 3º elemento que debe ser tenido en cuenta, que es a dónde nos está llevando el Alto Rendimiento (AR) en el mundo del Deporte, un AR con una superprofesionalización, un AR mercantilizado, un AR con una manifestación política del éxito, yo creo que ese es el caldo de cultivo que produce que un deportista se dope o acepte ser dopado, en consecuencias tenemos que también comenzar a cuestionar o a pensar a donde vamos con un AR como el que hoy tenemos, hoy un evento internacional importante, es un Shopping Center donde todo se vende, hasta los deportistas.

Tenemos que comenzar a reevaluar esto y a combatir, porque suponer que el doping, es consecuen-

cia de alguna persona descabellada, que en algún momento se le ocurre tomar algo, es recortar demasiado el problema. El Doping no es una cosa abstracta que aparece de golpe y nadie sabe porque, tiene raíces muy verificables como es la presión del éxito en el AR.

Está es la TAREA de la Red Federal en sí, asesorar, formar e informar a Deportistas de todos los niveles y su entorno, a cerca de las ventajas y desventajas del consumo de sustancias y métodos prohibidos, de bebidas energizantes, de suplementos dietarios, etc.

## **IMPACTO SANITARIO DE LA EXPOSICION A RADIACIONES IONIZANTES Y NO IONIZANTES** **Health impact from exposition to ionizing and no ionizing radiation**

**Coordinacion:** Susana I. García. Programa Nacional de Prevención y Control de Intoxicaciones. Ministerio de Salud de la Nacion. E-mail: sgarcia@e-dialectika.com.ar

## **RADIOPATOLOGIA** **Radiopathology**

*Gisone P y Pérez M. del R*  
Autoridad Regulatoria Nuclear, Gerencia de Apoyo Científico, Radiopatología. Av del Libertador 8250, 1429 Buenos Aires.  
E-mail pgisone@cae.arn.gov.ar

Hay consenso en caracterizar los efectos de las radiaciones ionizantes sobre los seres vivos, y en particular sobre el hombre como: efectos determinísticos, es decir aquellos que tienen un umbral de dosis conocido para su aparición, así como un tiempo de latencia corto y efectos estocásticos o probabilísticos, es decir aquellos que no tienen umbral de dosis y están asociados a grandes latencias temporales y en este caso se alude a la carcinogénesis y a los efectos hereditarios. La interacción de la radiación ionizante con la materia orgánica es capaz de desencadenar una multitud de fenómenos biológicos que, a grandes trazas, pueden llevar a la muerte celular o modificación celular.

Después de las primeras ionizaciones, la RI al interactuar con un medio aerobio y acuoso es responsable de la generación de especies reactivas del oxígeno, capaces a su tiempo, de reaccionar con una gran cantidad de blancos orgánicos y, aunque el efecto será alguno de los ya aludidos genéricamente mas arriba, en verdad alcanzará blancos celulares no limitados a la esfera nuclear o genómica, aunque estos configure los más importantes. Entre las variables que rigen la respuesta consideraremos las físicas, es decir a la calidad de la radiación, en términos de la capacidad de la misma de transferir energía por unidad de recorrido y a las biológicas referidas al grado de organización del sistema, en término de diferenciación, capacidad mitótica y oxigenación. El grado de organización o jerarquización tisular gravita del mismo modo fuertemente en el nivel de respuesta. En término de modos de irradiación habrá que considerar a la irradiación externa es decir aquella generada a

partir de una fuente exterior al sistema y la irradiación interna o contaminación radiactiva, es decir a partir de una fuente incorporada a través de las muchas vías de entrada al organismo. Otra modalidad es la contaminación externa, es decir aquella generada por depósito de una fuente en la piel de una persona. La evaluación de la contaminación interna se realiza a través de mediciones específicas y la aplicación de modelos que permiten estimar la dosis integrada en el órgano blanco y en órganos contiguos. Del mismo modo es posible obtener coeficientes de riesgo para efectos estocásticos a partir de esa exposición interna.

## **USO DE ANTIDOTOS EN LA DESCONTAMINACION RADIATIVA** **Antidotes use in radioactive decontamination**

*Pérez M. del R. y Gisone P.*  
Autoridad Regulatoria Nuclear, Gerencia de Apoyo Científico, Radiopatología. Av del Libertador 8250, 1429, Buenos Aires.  
E-mail mrperez@cae.arn.gov.ar

A diferencia de ciertos contaminantes químicos convencionales, la contaminación radiactiva no plantea un riesgo inminente para la vida del paciente. No obstante el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible ya que al reducir la contaminación se reduce la dosis absorbida y sus posibles efectos a corto y largo plazo, respondiendo siempre a una premisa básica: si el accidentado presenta compromiso de sus funciones vitales la prioridad es estabilizarlo antes de iniciar el tratamiento descontaminante. En la presente comunicación se describirán los criterios que rigen el tratamiento de la contaminación radiactiva tomando en consideración dos situaciones posibles: contaminación externa e interna. La contaminación radiactiva externa es el depósito de una sustancia radiactiva sobre la piel, desde la cual lo irradia. El objetivo del tratamiento es eliminar el radionucleído específico de la puerta de entrada y prevenir su transferencia a los tejidos sistémicos. Se debe comenzar con los agentes menos irritantes, recurriendo a procedimientos más abrasivos sólo si es absolutamente necesario, a fin de evitar el pasaje del material contaminante a través de la piel. La contaminación radiactiva interna es la incorporación de radionucleídos por vía digestiva, inhalatoria, lesiones cutáneas o piel intacta con posterior distribución en los fluidos corporales y eventual depósito en tejidos produciendo una irradiación interna. Comprende 4 etapas sucesivas: depósito en la puerta de entrada (piel sana, mucosas, tubo digestivo, aparato respiratorio, heridas); transferencia al líquido extracelular; depósito en el órgano blanco y eliminación por excretas. La severidad de una contaminación depende de la carga incorporada, los órganos de retención, el tipo de emisión del radionucleído contaminante y su período de decaimiento efectivo. Basándose en su comportamiento en el material biológico, los radionucleídos pueden ser clasificados en transferibles y no transferibles. Se describirán los protocolos de acción tomando en

consideración los factores enunciados, con especial énfasis en el bloqueo tiroideo con yodo estable ante la presunción de contaminación interna con radioiodos (ej. liberación accidental de productos de fisión en una instalación nuclear).

## **RADIOPROTECCIÓN EN LABORATORIOS** **Radioprotection in laboratories**

Alejandro La Pasta  
Radiofísica Sanitaria - MINISTERIO de SALUD Y AMBIENTE  
de la Nación

### **A) Radiaciones Ionizantes**

Dentro de las distintas partículas y ondas que corresponden a este tipo de clasificación, se desarrollarán solamente aspectos relativos a la radiación electromagnética ionizante producida por equipos generadores de rayos X. Tienen usos médicos, industriales, de seguridad, etc.

Los efectos biológicos pueden ser: Efectos determinísticos: Aquellos que se manifiestan tempranamente con irradiaciones de alta dosis y cuya severidad crece a partir de una dosis mínima o umbral. Algunos efectos determinísticos posibles en el campo médico no terapéutico con rayos X (Radiodermatitis en prácticas Intervencionistas prolongadas – posible esterilidad temporaria en pacientes masculinos en estudios dinámicos en zona pélvica AP) Efectos estocásticos: Aquellos de manifestación tardía, sin umbral y de probabilidad de ocurrencia que crece linealmente con la dosis. Algunos efectos estocásticos posibles en usuarios y/o pacientes de rayos X (riesgo de cáncer siempre presente pero acotado)

El marco legal para la fiscalización en aspectos de radioprotección para los Rayos X esta dado por la Ley 17557

Criterios de radioprotección: Limitación de la dosis individual (Límites de Dosis: 20 mSv/año para personal expuesto ocupacionalmente, 1 mSv/año para público; Buen control dosimétrico; Justificación de la práctica (Justificación clínica y restricciones de dosis al paciente en radiodiagnóstico); Optimización de las prácticas y control de calidad.

Mecanismos y medidas de radioprotección: Blindajes estructurales aprobados (plomo y equivalencias, correcta ubicación de equipos); Blindajes del equipo (calota, cortinillas plomadas); Blindajes móviles (mamparas); Blindajes personales (delantales, protectores tiroideos, anteojos, guantes); Buen uso de la atenuación por distancia y la colimación; Carteles de seguridad (emisión de rayos x y precaución en el embarazo).

Responsabilidad Legal: responsable de uso con autorización individual otorgada.

### **B) Radiaciones No Ionizantes**

Se abordarán aquí las radiaciones láser, radiofrecuencias y microondas y los campos magnéticos estáticos (RMI) y campos de extremadamente baja frecuencia (ELF).

B1) Radiación Láser (Res 1271/01 y Res 203/95)

Usos médicos, industriales, investigación, comunicaciones.

Los efectos biológicos posibles pueden ser de naturaleza térmica y fotoquímica (función de la longitud de onda y el cromóforo).

Criterios de Radioprotección y Seguridad: ajustarse a los LAE (límites de exposición admisibles) establecidos por Res 203/95 para ojos y piel; contemplar y evitar la radiación directa, reflexión especular y reflexión difusa.

Mecanismos y medidas de radioprotección: Antiparras (Do, longitud onda y multilongitud de onda), filtros en instrumentos ópticos, cortinas de contención del haz; Carteles de seguridad.

Responsabilidad Legal: responsable de uso con autorización individual otorgada.

B2) Radiofrecuencias y microondas (Res 202/95) Radiofrecuencias y Microondas (Marco Legal Res 202/95 del Ministerio de Salud): Usos médicos, Telecomunicaciones, Industriales.

Los efectos biológicos posibles son de naturaleza térmica y eléctrica, neurológicos, endocrinos. Otros a largo plazo o exposición crónica (en estudio proyecto CEM) También pueden generar problemas de interferencia e incompatibilidad electromagnética en equipos médicos (ruido, posibles falsos negativos o positivos), y problemas posibles en marcapasos.

Criterios de Radioprotección y Seguridad: Se contempla la exposición a cuerpo entero o parcial y se establece el SAR en W/kg, para trabajador y público; restricciones de exposición en niños y otros; Se establecen Límites de Exposición (en función de la frecuencia) Ej: 0.2 mW/cm<sup>2</sup> para el público en su banda de frecuencias crítica; Se establece exposición en tiempos muy cortos en alto campo.

Mecanismos y medidas de Radioprotección: Distancias y ángulos de seguridad, se contempla la posible exposición a Fuentes múltiples, uso de jaulas de Faraday, restricción para escuelas y hospitales (antecedentes en otros países), carteles de seguridad.

### **B3) Campos Magnéticos Estáticos:**

Los efectos observados son de fuerzas en objetos metálicos e implantes y corrientes inducidas.

Criterios de Seguridad: Restricción de permanencia en líneas de 5 Gauss en RMI; No ingreso al recinto de RMI de pacientes o personas con implantes u objetos ferromagnéticos; Restricción de proximidad de personas con marcapasos; carteles de seguridad y blindajes magnéticos.

### **B4) Campos de Extremadamente Baja Frecuencia (ELF).**

Los efectos posibles asociados son: Inducción de corrientes y potenciales; efectos eléctricos, posibles endocrinológicos; informes de su clasificación como posible carcinógeno conforme standard IARC, basándose en investigación científica (\*).

Criterios de Seguridad: Distancias de seguridad en equipos kinesiológicos; Franjas de servidumbre en

LAT; Valores máximos permisibles Res 77/98 SE 3 kV/m y 250 mGauss; aplicación del principio de precaución y del criterio de diseño de instalaciones donde la intensidad de los campos eléctricos y magnéticos ELF se mantenga "Tan baja como sea razonablemente alcanzable".

(\*) Fuente de información (Publicación "Establishing a dialogue on risks from electromagnetic fields", Radiation and Environmental Health, Department of Protection of the Human Environment, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002)

## ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DE EVALUACIONES DE CONTAMINACION AMBIENTAL

### Toxicological issues of environmental contamination assessment

**Coordinación:** Mirta Ryczel. Programa Nacional de Control y Prevención de Intoxicaciones. Ministerio de Salud de la Nación. Av. 9 de Julio 1925 - Piso 12 - Oficina 38. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: detoxico@msal.gov.ar

## ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DE LA METODOLOGÍA DE EVALUACION AMBIENTAL

### Toxicological aspects of environmental assessment procedures

Albina L. Lara

Existe una creciente necesidad de evaluar los impactos toxicológicos de productos y procesos de forma de prevenir problemas ambientales. A su vez, uno de los roles clave de la gestión ambiental es reconocer amenazas y alertar sobre sus potenciales efectos directos, indirectos y acumulativos. El concepto genérico de Evaluación de Impactos Ambientales (EIA) busca optimizar el desarrollo a través de la evaluación a priori de los efectos en el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta sistemática, interdisciplinaria y participativa. Dentro de ese marco general, se incluyen distintas técnicas específicas, como los Informes de Impacto Ambiental, la Evaluación Ambiental Tecnológica, la Evaluación de Riesgo, etc.

En la presentación se caracteriza la EIA como metodología global y se profundiza en dos de las técnicas, evaluación de riesgo, análisis de ciclo de vida, por considerarse las más apropiadas para abordar la relación toxicología – efectos ambientales.

Finalmente, se recomienda fortalecer la capacitación en estas herramientas de forma que puedan ser implementadas apropiadamente y se obtengan los beneficios que pueden aportar al ambiente y a la calidad de vida de la población.

## GEORREFERENCIAMIENTO APLICADO A LA EVALUACIÓN DE SITIOS CONTAMINADOS

### Georeferencing in the evaluation of contaminated sites

Diana E. De Pietri

VIGIA - SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiolo-

gica). Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación. E-mail: depietrid@hotmail.com

La relación entre el ambiente físico-natural y la salud es una problemática compleja debido a que el ambiente puede actuar indirectamente y en asociación con otros factores que afectan la salud.

La evaluación de datos ambientales en términos de establecer criterios e indicadores de exposición humana requiere entre otras acciones la recopilación de evidencias georreferenciadas.

En este marco la aplicación de la tecnología de Sistemas de Información Geográfica (SIG) además de la obtención de la cartografía digital, facilita la detección temprana de los problemas ambientales y la planificación del diseño de estrategias prácticas para un proceso de investigación o de toma de decisión.

La localización o referencia espacial es la clave principal en la transformación de datos a información al integrar diferentes coberturas de bases de datos desde fuentes que pueden estar dispersas con el objeto de producir nueva información y su inherente visualización. Además la posibilidad de mantener la información desagregada y en su nivel de mayor detalle facilita el manejo de la información en forma sincrónica desde un nivel regional a un nivel de sitio y viceversa.

La investigación realizada en el municipio de Pilar de la provincia de Buenos Aires durante el 2002 y 2003, es un ejemplo de aplicación del SIG para evaluar sitios contaminados. En ella se analizó la distribución de los usos de la tierra y sus implicancias ambientales con relación a los posibles impactos sobre la salud.

Entre los escenarios observados se identificaron incompatibilidades y/o discordancias en la contigüidad espacial de algunos usos de la tierra que sumado a un ambiente heterogéneo determinó que algunos sitios presentaran problemas ambientales magnificados con potencialidad de converger en la salud.

## INVESTIGACION DE CALIDAD DE AIRE AMBIENTAL Y SU RELACION CON LA SALUD EN UN AREA DE LA LOCALIDAD DE MUNRO - PARTIDO DE VICENTE LOPEZ

### Outdoor air quality assessment and its relation to health issues in Munro (Vicente Lopez county)

Ryczel, M. E.; De Oto L.; Coppo G.; Iriarte M.; Apolonio G.; Aguirre J.C.

Dirección de Salud Ambiental, Secretaría de la Salud. Municipalidad de Vicente López. Sargento Cabral 2880 – Munro. E-mail: mryczel@intramed.net

Los objetivos de este estudio fueron: a) Evaluar la percepción de los vecinos sobre contaminación ambiental en la localidad de Munro, y la relación que éstos le atribuyen con respecto a su salud.

b) Evaluar condiciones de salud de dicha población, en cuanto a parámetros precisos de síntomas y signos respiratorios, oculares, dermatológicos,

neurológicos y gastrointestinales.

c) Evaluar la calidad de aire ambiental, en particular la presencia de Fluoruros y Ácido Fluorhídrico, como efluentes industriales de empresa de reciclado de bandejas de Teflón.

Tipo De Diseño:

- Descriptivo Transversal, tomando dos áreas de estudio:
  - a) Población Demandante delimitada por la Av. Bartolomé Mitre al Este, la calle Albarello al Sur, Prof. Manuel García al Norte y Carlos Tejedor al Oeste, quedando delimitadas de esta manera 33 manzanas,
  - b) Población Testigo delimitada por las calles Maquinista Carregal al Noreste, Armenia al Oeste, Rubén Darío al Este y Sívori al Norte quedando delimitadas 15 manzanas
- Se tomaron datos de un total de 1260 personas (926 de la zona demandante y 334 de la zona testigo), de los cuales el 15 % corresponde a población menor de 14 años y un 85 % mayor de 15 años. Las características socioeconómicas de ambas poblaciones son similares al igual que la distribución por edad y sexo.
- La percepción de contaminación ambiental se midió por la presencia de humos, olores y agua en las calles, siendo positiva en un 80 % para los pobladores de las calles Alem, Armenia, Belgrano y Borges, mientras que estos datos son positivos en un 45 % para las calles G. Castro, Rivadavia y San Lorenzo. En la zona testigo estos datos fueron positivos en un 50 % para las calles Armenia, G. Spano, Ituzaingó y Maquinista Carregal.
- Otro ítem tomado para verificar contaminación ambiental fue el daño observado en las plantas de jardín y árboles de ambas zonas. Si bien el porcentaje de lo relatado por los encuestados fue semejante en ambas zonas (16 y 14 % respectivamente), durante la inspección visual en el sitio afectado, realizada por un especialista en el tema, fue evidente el daño químico en las plantas y árboles de la manzana en donde está ubicada la planta de recuperación de bandejas de teflón.
- En cuanto a los síntomas relatados por los vecinos de la zona demandante, predominan rinitis y broncoespasmo (respiratorios = 13 %), prurito (dermatológico = 14 %) irritación ocular y lagrimeo (oftalmológicos = 13 %) y cefalea (neurológicos = 9 %) del total de encuestados.
- Al calcular el Riesgo Relativo (RR) de ambas poblaciones, se observó que para la población de la zona demandante existe un riesgo relativo mayor que para la zona testigo en determinados síntomas, y a su vez, para determinados grupos etarios, tal como se detalla a continuación:
- Rinitis el RR es de 2,2 veces para niños y de 2,0 para los adultos
- Broncoespasmo el RR de los niños 1,4, sin diferencia entre los adultos
- Prurito el RR en niños es de 2,5 y el de adultos 1,59

- Irritación Ocular el RR de los niños es de 2,75, mientras que para los adultos no hay diferencias.
- No se observaron diferencias en cuanto a Cefalea y Trastornos Gastrointestinales
- Se realizó un muestreo de biomarcadores - flúor y cromo - en material biológico (orina) de ocho vecinos de la industria y dos de zonas alejadas (Olivos y Villa Martelli): en cinco muestras de los vecinos se detectó la presencia de flúor en concentraciones mayores de las de referencia del laboratorio, con un rango de 0.83 a 1,62 mg/g de creatinina (VR 0,50 mg/g de creatinina para personas no expuestas – VR para expuestos laborales 3 mg/g de Creatinina al inicio de la jornada laboral). Los valores hallados de cromo fueron negativos excepto en una persona (6,5 mcg/g de creatinina). Esta última está ingiere suplementos dietarios, y además, trabaja en venta de aberturas metálicas y de madera.
- En las inspecciones al lugar, realizadas por agentes designados por autoridades judiciales, se constató variabilidad temporal en emisiones gaseosas de las chimeneas con picos de concentración que coinciden con irritaciones de vías respiratorias y ojos, lo que determinó la realización de monitoreo continuo ambiental con equipo GRASE-BY. Los resultados del mismo fueron: valores de fluoruros superiores a los establecidos por el Decreto 831/93 –Ley 24051(0,02 mg/m<sup>3</sup>) en el período del 12 al 13 de febrero de 2004 de: 0,102 mg/m<sup>3</sup> .Los valores de Ácido Fluorhídrico fueron de 0,0039 y 0,0087 mg/m<sup>3</sup> en el mismo período.

Como conclusiones derivadas de este trabajo se emncionan:

- Se ha demostrado la presencia de fluoruros en el aire mediante analisis de aire – monitoreo continuo. Los fluoruros son los principales subproductos en el proceso de recuperación y pintado en aquellas industrias que utilizan teflón.
- Los síntomas relatados por los vecinos son coincidentes con los esperables en una atmósfera con presencia de fluoruros por encima de los límites permitidos.
- Los daños en las plantas, en apariencia, coinciden también con los provocados por flúor. Según bibliografía consultada se ha observado la aparición de lesiones visibles sobre las hojas después de una exposición durante un día a concentraciones de flúor en el aire de 3 a 10 microgramos por metro cúbico. Para concentraciones entre 0.5 y 3 microgramos/metro cúbico los efectos se manifiestan cuando transcurren períodos de exposición superiores a un mes. Con respecto a las lesiones verificadas en esta zona, es necesario estudios más profundos al respecto.

Sobre la base de este trabajo, se recomienda: a) Continuar con monitoreo biológicos cada treinta días; b) Informar a las autoridades de aplicación los resultados obtenidos; c) Debido a la gran concentración industrial en el área se debe solicitar un

monitoreo ambiental para la zona, con georeferenciación de las industrias, sus posibles emisiones y los resultados obtenidos

### TRES MIRADAS A LA ENSEÑANZA DE LA TOXICOLOGÍA

#### Three views on Toxicology teaching

**Coordinador:** Raúl A. Alzogaray. Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (CITEFA/CONICET). Profesor Asociado (UNLPam)

### COMPROMETIÉNDONOS PARA GENERAR EDUCADORES DE LA SALUD

#### Pledging us to generate health educators

Ana María Evangelista de Duffard

Profesora Asociada de Toxicología (Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario). Laboratorio de Toxicología Experimental (LATOEX), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 570. Rosario. 2000  
E mail: aevangel@fbioyf.unr.edu.ar

La Toxicología estudia los efectos adversos que ejercen los agentes físicos, químicos y/o biológicos sobre los seres vivos. Como la definición es muy amplia e incluye a todas las compuestos químicos y a todas las respuestas en todos los organismos vivos, la preparación del estudiante también debe ser amplia, abarcadora, dinámica y multidisciplinaria. Así, parte de los objetivos de los cursos que se dictan se basan en tratar de brindar al alumno un estudio de la interacción de los agentes con los sistemas biológicos y la evaluación del riesgo para el hombre o la especie económica de interés en el medio social donde ejercerá su profesión. Por otra parte, como los profesionales Bioquímicos y Farmacéuticos tienen, muchas veces, que desempeñar sus actividades en ámbitos restrictivos, con déficit cultural y/o económico se trata de generar en los estudiantes conciencia y entendimiento de su capacidad en la responsabilidad social. Así se los instruye en que los embriones y fetos (a través de sus madres) y los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de las sustancias químicas ambientales que los adultos, en la gran vulnerabilidad de las personas que cursan la tercera edad, fundamentalmente debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas y acerca del efecto adverso del humo del tabaco, el alcoholismo de por sí o el efecto del alcohol interaccionando sobre el mecanismo de acción de otros compuestos químicos farmacológicos. Para incentivarlos, se les brinda la posibilidad de cursar la asignatura por el sistema de promoción, que es una elección optativa y que implica una serie de responsabilidades por parte del alumno. Entre ellas, requiere que esté dispuesto a realizar muchas lecturas del tema elegido (aún en idioma extranjero), búsquedas bibliográficas (por ejemplo en Internet) y a realizar clases permanentes de consultas con el docente a cargo de la materia, quien a su vez acepta una carga académica mayor (disponibilidad de horarios de consulta,

buena predisposición a la enseñanza, etc.) que la que le exige el dictado normal de la materia.

### LA ENSEÑANZA DE LA TOXICOLOGÍA CLÍNICA EN LAS CARRERAS DE GRADO DE MEDICINA Y SU RELACIÓN CON EL PROCESO DE ACREDITACIÓN UNIVERSITARIA

#### Teaching of clinical toxicology at medical schools and its relation with the process of university accreditation

Ricardo Fernández

Encargado del Centro de Toxicología de la Universidad Católica de Córdoba. Servicio de Toxicología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Coordinador del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba. E-mail:

La enseñanza de los contenidos de Toxicología clínica es primordial en la formación médica. La metodología para impartirlos no tiene una propuesta única. Algunas Universidades dictan una asignatura obligatoria, generalmente durante el quinto año de la carrera, con una carga horaria entre 30 a 75 horas y una intensidad práctica menor al 40% de la carga total. Otras instituciones dictan estos contenidos con Medicina legal y, en algunas instituciones, se imparten dentro de otras asignaturas, módulos, o áreas que tratan colateralmente los efectos de la exposición a tóxicos sobre la salud humana y ambiental. Al analizar planes de estudio y programas, resulta amplia diversidad respecto a cantidad, calidad y profundidad de los contenidos dictados. Es allí donde el proceso de acreditación de carreras de grado realizado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU) puede ayudar en la enseñanza de la Toxicología en medicina. La CONEAU, organismo autónomo creado por la Ley 24.521 de Educación Superior, tiene entre funciones la acreditación periódica de carreras de grado cuyas profesiones son reguladas por el Estado (artículo 43 de la Ley 24521), entre las que se incluye la Medicina en la citada nómina (Resoluciones 238/99).

En este marco, la CONEAU realizó dos convocatorias, una voluntaria (1999-2000), otra obligatoria (2000-2001), de las cuales participaron veinticuatro carreras en el proceso y otros tres proyectos fueron evaluados. La Ley establece en sus artículos 42, 43 y 46 ciertas condiciones generales: una carga horaria mínima, intensidad de la formación práctica, así como dictado obligatorio de contenidos mínimos. Estos criterios, así como los estándares mediante los cuales se desarrolla la acreditación, fueron elaborados inicialmente, por AFACIMERA y posteriormente aprobados por el Ministerio de Educación, en acuerdo con el Consejo de Universidades. En el transcurso del 2004, se completó la segunda fase del proceso de acreditación por pares evaluadores (Resolución 030/ 04) y sus dictámenes han sido entregados a las universidades. Dada la trascendencia y el carácter vinculante de los dictámenes de CONEAU, creo que esta Aso-

ciación Científica, tiene una oportunidad al acercarse a AFACIMERA y proponer una revisión de los contenidos mínimos curriculares, así como recomendaciones sobre propuestas metodológicas.

## **LA GENÉTICA TOXICOLÓGICA EN LA FORMACIÓN DEL BIÓLOGO**

### **The Toxicologic Genetics in the education of the Biologist**

Marta D. Mudry

Profesora Asociada (FCEN, UBA). Investigadora Principal (CONICET). Grupo de Investigación en Biología Evolutiva (GIBE), Departamento de Ecología, Genética y Evolución, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. E-mail: mmudry@bg.fcen.uba.ar

En los últimos 20 años, la tecnología marcó la necesidad de nuevos enfoques transdisciplinarios en la formación profesional. La Genética, cuyos primeros contenidos se abordan en el ciclo troncal de Ciencias Biológicas, incorporó, pasado el tercer año, Genética molecular, Genética bacteriana, Genética de poblaciones y Citogenética. En los '80 surgió en el postgrado Genética Toxicológica (GT), colaborativamente con la Facultad de Farmacia y Bioquímica en cursos nacionales e internacionales. Los contenidos se orientaron y organizaron accesibles a la comprensión y posible aplicación de graduados y estudiantes avanzados con conocimientos básicos de genética e interés en desarrollar actividades en Toxicología, estudiando agentes con impacto en el material genético. En el 2001 se incorporó el concepto de genotóxico y la necesidad de su evaluación y/o monitoreo en el ciclo superior de la FCEyN, respondiendo alumnos de Cs. Biológicas, para quienes era un área de vacancia en su formación profesional. Se presentan registros y observaciones de inscriptos de 5 años en el curso teórico práctico. Ante el aumento de las problemáticas relacionadas con la contaminación surgió la necesidad de conocer y caracterizar las interacciones entre diferentes agentes y el material hereditario y sus potenciales consecuencias. Los principios de GT se toman en propuestas de control ambiental y de estilos de vida. Los fundamentos conceptuales de la materia permitieron a los alumnos acceder a metodología útil para establecer posibles niveles de riesgo generados por la exposición a potenciales xenobióticos. Se plantean los objetivos directrices de la colaboración que permitió al alumno adquirir criterio y destreza en el manejo de técnicas de biomonitoreo genotóxico de sustancias o mezclas con ensayos de corto plazo; identificar la secuencia para desarrollar cada ensayo en niveles de complejidad creciente y reconocer las estructuras a evaluar con cada técnica, adquiriendo habilidades intelectuales y destrezas motoras, identificatorias de diferentes categorías de eventos genotóxicos, reconociendo el espectro de daño genético posible, la técnica o ensayo más adecuado para el diagnóstico o pronóstico de la exposición, criterios en su uso y elección de modelos biológicos, ventajas y desventajas, promovien-

do políticas de educación ambiental y sanitaria.

## **APORTES DE LA DIDÁCTICA A LA ENSEÑANZA UNIVERSITARIA DE LAS CIENCIAS. "EL QUE SABE, SABE ENSEÑAR" Y OTROS MITOS SOBRE LA ENSEÑANZA UNIVERSITARIA DE LAS CIENCIAS**

### **The contribution from Didactics to the university teaching of sciences. "The one who knows, knows to teach" and other myths about the university teaching of sciences**

Elsa Meinardi

Profesora Adjunta y Secretaria Académica del Centro de Formación e Investigación en Enseñanza de las Ciencias (CEFIEC- FCEyN, UBA)

"El que sabe, sabe enseñar" es una de las afirmaciones comunes en los docentes universitarios, al interrogarlos sobre la importancia que atribuyen a la formación didáctica en su profesión. La docencia universitaria es uno de los pocos ámbitos en el que los profesionales nos formamos por imitación, aprendemos la disciplina científica e implícitamente (sin reflexión), una forma de enseñarla, y seguimos nuestras intuiciones sin sentir la necesidad de capacitarnos. Sin embargo, el sentido común no basta para entender la realidad, lo que debería llevarnos a cuestionar lo evidente, lo nunca puesto en juicio, cosa habitual en nuestra labor de investigación científica. Asimismo, afirmaciones como: "nada nuevo se puede hacer con una clase muy numerosa" o "los alumnos son lo suficientemente maduros como para tener que apelar a la didáctica para enseñarles" sugieren la función selectiva que atribuimos a la enseñanza en el nivel universitario, en lugar del papel formativo que debería desempeñar. Por otro lado, al encuestar alumnos universitarios en relación con las clases, aparecen referencias a conceptos de los modelos didácticos que pasan inadvertidos para muchos docentes, por carecer de los marcos teóricos que les permitirían interpretarlos. En este trabajo relataré opiniones de algunos docentes universitarios, extraídas de un trabajo de investigación, acerca del valor de la didáctica en su formación y las confrontaré con las de los alumnos universitarios sobre las clases a las que asisten. En segundo lugar, expondré algunos puntos de vista de los didactas sobre la formación docente de los profesores universitarios de ciencias, como así también los problemas que aborda la disciplina (es decir, su "objeto"), para luego mostrar algunos aportes a la docencia universitaria tradicional. La buena noticia es que la didáctica puede apoyar la renovación y mejora de la labor docente del profesor. La mala es que aún carecemos de soluciones milagrosas e infalibles para los problemas de aprendizaje y enseñanza de las ciencias.

## **PROBLEMÁTICA TOXICOLÓGICA DE LOS POLOS PETROQUÍMICOS**

### **Toxicological issues in petrochemical industries**

**Coordinacion:** Gerardo D. Castro<sup>1,3</sup> y Daniel A. Méndez<sup>2,3</sup>.

1. Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX, CITEFA-CONICET). Juan B. de La Salle 4397, B1603ALO Villa Martelli, Buenos Aires. E-mail: gcastro@citefa.gov.ar

2. Jefe de la Sección Emergencias Ambientales. Superintendencia Federal de Bomberos. Policía Federal Argentina. Porcel de Peralta 750 3er. Piso C1408CBJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: protea@policiafederal.gov.ar

3. Carrera de Especialización en Evaluación de Contaminación Ambiental y su Riesgo Toxicológico. Escuela de Posgrado. Universidad Nacional de General San Martín (UNSAM). Belgrano 3563 piso 1, 1650 San Martín, Buenos Aires.

## **POLOS PETROQUÍMICOS: CERTEZAS E INCERTIDUMBRES DEL RIESGO AMBIENTAL EN LA REGIÓN DE BUENOS AIRES**

### **Petrochemical industries: facts and uncertainties about environmental risk in the Buenos Aires metropolitan area**

*M. Lanzetta*

*Área de Estudios Urbanos. Instituto de Investigaciones Gino Germani. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de Buenos Aires. Uriburu 950 6to. piso, (1114) Ciudad de Buenos Aires. E-mail: lanzetta@datamarkets.com.ar*

El trabajo presenta un conjunto de reflexiones sobre los procesos de construcción de conocimiento sobre el riesgo tecnológico en las áreas de los polos petroquímicos de la región de Buenos Aires y su comunicación. En tal sentido, intenta colocar dicho proceso, generalmente presentado desde una perspectiva "técnica" encerrada en un discurso experto, como un proceso inscripto en un campo de poder. Así contextualizado, las certezas e incertidumbres en el proceso de producción del conocimiento analítico del riesgo ambiental, aparecen tensionadas por los límites de la ciencia y las técnicas disponibles, pero también por la capacidad de producción, apropiación y dotación de sentido de los actores sociales involucrados. Vale decir, la incertidumbre no constituye un atributo de la ciencia, sino una construcción social, que no puede ni debe ser considerado como un resultado lineal del discurso experto, como si éste fuese un mero transmisor de verdades evidentes comunicadas en clave de "certezas", cuyos límites conformarían las "incertidumbres" a conquistar por la ciencia.

La incertidumbre, como elemento constitutivo de la modernidad, adopta formas particulares en la construcción del riesgo tecnológico que intentaremos explorar. El escenario territorial y temático de nuestra reflexión serán los polos petroquímicos de la región de Buenos Aires. Sin ser exhaustivo en el análisis de los mismos, el trabajo pretende detectar algunos procesos de construcción de conocimiento de riesgo ambiental para poder estudiar el modo en que las certezas e incertidumbres son establecidas, las relaciones de poder entre los actores, la determinación de factores estructurantes, etc. En suma, se trata de un esfuerzo por sacar el problema de la incertidumbre de la consideración meramente analítica del riesgo ambiental, para ponerla en relación con el riesgo decisional y com-

prender algunos rasgos que adopta en el caso de los polos petroquímicos de la región de Buenos Aires.

## **SEGURIDAD EN EL POLO PETROQUÍMICO DOCK SUD**

### **Safety subjects related to petrochemical industries in Dock Sud**

*Pereyra A.R. y Viñuela R.D.*

*Sociedad de Bomberos Voluntarios de Dock Sud. Facundo Quiroga 1364/66. 1871 Dock Sud. Buenos Aires. E-mail: bomberosdocksud@ciudad.com.ar*

Nuestra presentación está orientada a analizar los riesgos potenciales del Polo Petroquímico Dock Sud, en donde funcionan más de cincuenta empresas que van desde procesadores de productos químicos peligrosos hasta grandes destilerías de porte internacional. Según el informe de JICA, realizado durante los meses de febrero y marzo de 2003, el análisis de impacto ambiental producto de la medición de gases en atmósfera, dio como resultado 17 gases presentes de los 30 compuestos medidos. Este resultado, más allá de las consecuencias lógicas para la salud en la población, no hace más que corroborar el peligro inminente que genera un polo petroquímico en una zona densamente poblada y a solo 6 kilómetros del microcentro porteño. Como Bomberos Voluntarios podemos afirmar que en los últimos tres años, se han incrementado las intervenciones en relación con problemas ambientales a causa de la liberación de productos peligrosos a la atmósfera, y lo que realmente preocupa, además del peligro intrínseco que esto genera, es la falta de recursos para complementar la capacitación de los Cuerpos de Bomberos Voluntarios con jurisdicción en la zona, los cuales no cuentan con aporte alguno a nivel gubernamental siendo escaso el apoyo de las empresas de la zona en proporción a las actividades que las mismas desarrollan en el Polo Petroquímico Dock Sud. Cabe destacar que si bien estas empresas cuentan en su mayoría con sus propias brigadas de intervención, en caso de una emergencia mayor y de acuerdo con lo definido en el PEMA DOCK, son los Bomberos Voluntarios quienes deben acudir en apoyo de las mismas. Asimismo la problemática no termina en la producción de incidentes dentro de las propias empresas sino que el riesgo se traslada al transporte de los productos por carretera, donde el mismo se ve potenciado debido al estado de conservación deplorable de la red de tránsito pesado que atraviesa nuestra población y donde los Bomberos Voluntarios pasan a cumplir un rol más protagónico ante una eventual emergencia debiendo poner a salvo en primer lugar la vida de las personas como así resguardar la calidad ambiental para nuestra población.

## **EL PROCESO APELL EN BAHIA BLANCA**

### **The APELL Process at Bahía Blanca**

*G. Vohn y S. Martínez Cortes*

*Gobierno Municipal de Bahía Blanca. Proceso APELL Bahía*

Blanca. Av. San Martín 3474. 8103 Ingeniero White. E-mail: apell.dc@bb.mun.gba.gov.ar

El proceso APELL es una iniciativa patrocinada por las Naciones Unidas para denominar un proceso de concientización y preparación para emergencias en el ámbito local, intentando proveer respuestas organizadas y coordinar iniciativas y esfuerzos para reducir al mínimo los efectos de los accidentes industriales o de transportes con mercancías peligrosas. Identificando los riesgos existentes y preparando planes de contingencia adecuados a cada escenario, buscando propiciar la vinculación entre el conocimiento de la autoprotección, la capacidad de respuesta local y la posibilidad de mejorar la calidad de vida.

Este proceso se distingue básicamente de otras experiencias comunitarias de autoprotección porque requiere la participación activa, en igualdad de condiciones, de tres pilares fundamentales: la comunidad, el gobierno local y las industrias, es por eso que se pensó en Bahía Blanca como ciudad para realizar una prueba piloto.

Para que la respuesta a la emergencia sea efectiva y eficiente, es necesario tener una coordinación en lo referente al accionar, es por ello que se han considerado los siguientes ítems:

**ORGANIZACIÓN, EQUIPAMIENTO, PROCEDIMIENTOS DE EMERGENCIAS, COMUNICACIONES y CAPACITACIÓN:**

El trabajo desarrollado involucra mucha gente responsable en la toma de conciencia para responder a las emergencias de manera efectiva, eficiente y siempre teniendo la premisa que la seguridad de la comunidad se encuentra por encima de cualquier otra alternativa viable en la mitigación.

Los años trabajados dieron como resultado éste presente, basado en la coordinación general y en los sistemas de comunicaciones ágiles y unificados donde cada persona que tenga un nivel de intervención y responsabilidad en la respuesta a emergencias, debe contar con los medios indispensables para intervenir sin improvisar teniendo la capacitación correspondiente al nivel de responsabilidad que le toca ejecutar.

## **REGISTRO NACIONAL DE INCIDENTES CON MATERIALES PELIGROSOS "RENIMAP"**

### **National registry of incidents with dangerous materials "RENIMAP"**

D.A. Méndez<sup>1</sup> y S.I. García<sup>2</sup>

1. Superintendencia Federal de Bomberos (Sección Emergencias Ambientales). Porcel de Peralta 750 3er. Piso C1408CBJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

E-mail: protea@policiafederal.gov.ar

2. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (Programa de Prevención y Control de las Intoxicaciones).. E-mail: dtoxico@msal.gov.ar

www.e-dialectika.com.ar/renimap

En nuestro país no existía una metodología que permitiera registrar los incidentes que involucran materiales peligrosos, en virtud de tales carencias

y teniendo como objetivo principal la sistematización de la información sobre este tipo de incidentes que permitiera reconocer el origen del reporte de manera de obtener trazabilidad de la información que se plasma en el mismo, se generó un convenio entre la policía Federal Argentina por intermedio de la Superintendencia Federal de Bomberos con el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. La información obtenida permite conocer el estado de situación nacional en esta temática específica. En la Sección Emergencias Ambientales se lleva a cabo el registro desde el 1 de enero de 2002 a la fecha. La primera fase de captura fue realizada en formato de planillas, contando en la actualidad con un software específico. Se han realizado cinco talleres de capacitación regional con la participación de representaciones de las veinticuatro jurisdicciones en donde delegados de Organismos de Defensa Civil, Médicos, Bomberos y Policías Provinciales, como también Bomberos Voluntarios de todo el País fueron capacitados en particular. Además en el marco del Convenio Policial Argentino (reunión de Catamarca), fue declarado de interés para que todas las policías provinciales y fuerzas de seguridad adhirieran al sistema. La realización del trabajo fue apoyado por el Proyecto de Convenciones en Seguridad Química de la Agencia Alemana de Cooperación para el Desarrollo (Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit -GTZ- GmbH), dotando a cada nodo provincial que adhirió al sistema RENIMAP con el equipamiento informático, de comunicaciones y los programas necesarios para ser parte de la red. Hasta la fecha han adherido al sistema de registro 19 de las 24 jurisdicciones, destacando que durante el presente año se avanzará con las cinco restantes. Hasta la fecha se han registrado 540 incidentes, que permitirán ser analizados por los integrantes adheridos al sistema, y además se generará un informe de acceso público a través de Internet.

## **LA PROBLEMÁTICA DE SALUD AMBIENTAL EN EL DOCKE: UN ABORDAJE DE LA GESTIÓN LOCAL.**

### **Environmental health concerns at Dock Sud: a local management approach**

Ferrer S. y equipo interdisciplinario del Programa de Salud Ambiental (SA) de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). E-mail: salud\_ambiental@buenosaires.gov.ar

El área del polo petroquímico de Dock Sud y su zona de influencia, ubicado al sur de la CABA, cuenta con más de 50 establecimientos industriales. Se destacan: 2 refinerías de petróleo, 8 plantas de almacenaje de hidrocarburos, 4 plantas químicas, una central termoeléctrica, una planta de coque, hornos de incineración de residuos peligrosos, estaciones de servicio, empresas de transporte, areneras, etc. Dentro del área se encuentra un puerto con un movimiento anual promedio de 2.700 buques y se suma un intenso tránsito automotor (5.550 vehículos / día). Esta situación con-

vierte al Docke en una de las áreas con mayores problemas de contaminación, principalmente del aire.

Por otro lado, no existe hoy un plan de monitoreo continuo del aire, no hay información suficiente sobre tasas de emisión de contaminantes, no se conocen los volúmenes manejados ni las operaciones de carga y descarga de sustancias químicas y tóxicos, sólo por citar algunos de los graves problemas. Estos hechos, ponen en riesgo la salud de los 38.977 habitantes (censo 1999 INDEC), de no menos de 3.000 personas que allí trabajan y posiblemente de los vecinos de los barrios porteños que asientan sobre la margen norte del Riachuelo frente al Docke. Al reclamo histórico e incansable de los vecinos afectados y solidarios, en el año 2003 y a punto de partida del caso de un matrimonio con cáncer y de otro grupo de vecinos contaminados con tolueno del Barrio Catalinas Sur, se sumó el Área Programática del Htal. Argerich y el Programa de SA. Se conformó el 1º Comité Técnico Comunitario (CTC) de SA para abordar de manera intersectorial, interdisciplinaria y sustentable, esta compleja problemática. Algunas acciones en desarrollo: Mapeo de riesgo por fuentes de contaminantes, difusión e información para el ejercicio efectivo del derecho a la salud y al ambiente, sensibilización y capacitación de los trabajadores de salud, confección de un registro socio-epidemiológico y diseño e implementación de historia clínica ambiental. Actualmente, la cuestión salud-polo petroquímico pareciera estar planteada como un "dilema"; es tarea de todos los sectores involucrados, esforzarnos y comprometernos para que se transforme en un "problema" al que podamos aportar soluciones posibles.

### **EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE TOXICOLOGIA DEL HOSPITAL PEDRO ELIZALDE SOBRE LA POBLACION INFANTIL DEL POLO PETROQUIMICO DOCK SUD**

**Children population in Dock Sud: the experience of the Toxicology Unit at the Hospital Pedro de Elizalde**

Martins L.V., Yanicelli M.T.

Unidad de Toxicología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av. Montes de Oca 40, C1270AAN Buenos Aires. E-mail: hetoxico@intramed.net.ar

En el marco de una Investigación Ambiental sobre el Polo Petroquímico de Dock Sud llevada a cabo por la empresa japonesa JICA, se realizó un estudio de Salud de tipo descriptivo, transversal. Como integrantes del equipo de salud relatamos la experiencia relacionada a la valoración clínico-toxicológica.

El objetivo del trabajo fue determinar las prevalencias sintomáticas y determinaciones de biomarcadores vinculadas a los posibles tóxicos ambientales evaluados en la zona.

La población estudiada fue de 300 niños entre 7-11 años, 149 niños residentes en el área de Villa Inflamable (Dock Sud) en comparación a una po-

blación control de 151 niños de similares características correspondientes al área de Villa Corina (Villa Domínico).

Una primera parte del estudio incluyó una historia clínica y un exámen físico protocolizados a cada uno de los 300 niños estudiados, recabando antecedentes de patología respiratoria, dérmica, neurológica y antecedentes familiares. Además se evaluó el coeficiente intelectual a través del test de Inteligencia General de Matrices Progresivas de Raven y Test Gestáltico Visomotor de Lauretta Bender.

La segunda parte del estudio consistió en el dosaje en sangre y orina de los niños participantes, de los siguientes tóxicos: metales pesados (cromo y plomo), benceno (ácido trans trans mucónico), tolueno (ácido hipúrico) y xileno (ácido metil hipúricos). Como parte de la evaluación clínica, se le realizó a cada niño un hemograma completo con fórmula leucocitaria y enzimas hepáticas.

Los resultados obtenidos marcan una mayor proporción de niveles de plomo en sangre en Villa Inflamable que en Villa Corina (50% vs 17%), así como fue también mayor la proporción de casos de presencia de cromo en orina (38,9% vs 25,3%). En Villa Corina es significativa la diferencia con Villa Inflamable en la proporción de casos que presentan el metabolito del benceno (ácido trans trans-mucónico) con niveles superiores al nivel de referencia (21% vs 11%), así como también mayor proporción de metabolitos del tolueno (ácido hipúrico) (88% vs 75,9%). De todos modos, los promedios que superan los límites de referencia son mayores en todos los tóxicos en Villa Inflamable, siendo esta diferencia significativa para el plomo.

Como conclusión este trabajo demostró la exposición a determinados tóxicos de una población pediátrica ubicada cercana a un Polo Petroquímico y sus efectos biológicos a corto y mediano plazo.

### **PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA INTOXICACIÓN PLÚMBICA EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD TOXICOLOGÍA DEL HOSPITAL ELIZALDE**

**Current topics about lead poisoning in pediatrics. The experience of the Toxicology Unit at the Pedro Elizalde Children Hospital**

M. E. Fernández

Jefa de la Unidad de Toxicología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av. Montes de Oca 40, C1270AAN Buenos Aires.

E-mail: mefernandez@buenosaires.gov.ar

La intoxicación plúmbica constituye un grave problema de Salud Pública y de difícil abordaje en los países en vías de desarrollo. Nuestro país no escapa a esa realidad. La gravedad de la crisis socio-económica que nos afecta desde hace más de una década, acompañada de altos índices de desocupación, ha permitido que la clandestinidad laboral de los progenitores se haya convertido en la principal fuente, involuntaria de exposición al plomo,

de nuestra población infantil.

Sabemos que: a) El plomo aún en concentraciones ligeramente por encima de las máximas permitidas altera, sutil pero significativamente, el desarrollo intelectual de los niños; b) Nuestros niños crecen cada vez con niveles de plombemias mas altos de lo conveniente, tanto en áreas urbanas, como en lugares extremos de nuestro territorio, como Tierra del Fuego, tal como lo demuestra nuestra casuística; c) Los adultos expuestos a través de las fuentes laborales clandestinas, muchas veces se resisten a someterse al diagnóstico y tratamiento; d) Las mujeres en edad fértil en las que se detectaron plombemias elevadas, pero no al limite de recibir tratamiento, se embarazan con esos niveles de plombemias y no están sujetas a programa alguno de prevención.

La revisión epidemiológica efectuada sobre una población de 300 pacientes asistidos en la Unidad Toxicología del Hospital Elizalde entre los años 1996 -2003, cuyo motivo de consulta fue el diagnóstico presuntivo de intoxicación plúmbica demostró que del total, 117 pacientes presentaron plombemias superiores a 15  $\mu\text{g}\%$ , con la siguiente distribución: el 48% de los casos tuvo niveles entre 15 y 24  $\mu\text{g}\%$ , 27% entre 24 y 35, sólo el 8% entre 36 y 45 y el 17% entre 45  $\mu\text{g}\%$  y más.

La mayoría de nuestros pacientes procedía de la provincia de Bs.As. y un grupo familiar provenía de Tierra del Fuego. Los valores de plombemia hallados se relacionan con las edades en el cuadro:

Pb	Rango	Promedio	Edad	Pacientes
>45 $\mu\text{g}\%$	48-110	69,9	1 - 8 años	14
	36 a 45	40,2	3 a 13 años	9
	26 a 35	28,3	3 a 11	30
	15 a 25	19,22	2 a 14	56
			adultos	8

El seguimiento ocasional de los grupos familiares afectados nos permitió observar que niños nacidos de mujeres en edad fértil expuestas al plomo presentaron niveles de plombemia elevados antes del primer año de vida, sin estar expuestos teóricamente a ninguna fuente de plomo en sus hogares, en ese lapso y a los 18 meses no alcanzaron los estándares esperados del desarrollo psicomotriz. Una familia por ejemplo, proveniente de Tierra del Fuego inició tratamiento en el año 2001. La fuente fue domiciliaria; vivían dentro del establecimiento industrial que reciclaba restos metálicos, de industrias locales desactivadas. Los adultos fueron derivados al Hospital Fernández.

Los niños de uno y dos años recibieron tratamiento quelante durante tres meses con plombemias iniciales de 59 y 45  $\mu\text{g}\%$  respectivamente. Fueron dados de alta con seguimiento con 19  $\mu\text{g}\%$ . La madre volvió a su lugar de origen asintomática pero con plombemia de 38  $\mu\text{g}\%$ . Con ese nivel de plombemia inicia un nuevo embarazo y el grupo familiar no concurre a control hasta 2 años después.

El padre fue despedido de la fundición donde vivían. El gobierno les procuró nueva vivienda a 20 cuadras de la anterior. Los hermanitos tratados permanecieron con plombemias entre 18 y 20 $\mu\text{g}\%$ . O sea no han aumentado, ni por fuente exógena ni endógena. La mamá descendió la plombemia a 27  $\mu\text{g}\%$ . La nueva integrante de la familia tiene 22.5  $\mu\text{g}\%$  a los 15 meses de edad y no alcanza los patrones neuroconductuales establecidos como normales para la edad.

Supuestamente la nueva vivienda esta libre de plomo, como lo demuestra la estabilidad o el descenso de los valores de plomo en sangre del resto de la familia.

La exposición ambiental, si bien se manifiesta por plombemias elevadas, promedio 19,2  $\mu\text{g}\%$  nunca llegó a valores críticos, como ocurrió con la exposición a fuentes laborales clandestinas domiciliarias. La revisión de la casuística de nuestro servicio, nos permite concluir que si bien actualmente la problemática ambiental existe, la principal fuente de exposición de los intoxicados severos ha sido la fuente laboral clandestina de los padres por lo que se hace imprescindible, el desarrollo de políticas de salud que apunten a la prevención al respecto. Sería prudente rever, hasta que punto una mujer en edad fértil, con niveles de plombemia, indicadores de alta exposición, no deba ser monitoreada, seguida y eventualmente tratada, aunque las normas actuales así no lo indiquen con el fin de evitar el impacto trasplacentario del plomo, sobre el SNC en desarrollo.

De acuerdo a las normas del CDC, se recomienda mantener la plombemia en la mujer en edad fértil por debajo de 20  $\mu\text{g}\%$ . Los niños con plombemias entre 15 y 19, secundaria a la exposición ambiental, deben ser monitoreados cada tres meses y alejados de las fuentes.

Se deben implementar políticas de screening, sobre la población infantil en riesgo y medidas de intervención sobre la población femenina en edad fértil a fin de ejecutar planes de salud que apunten a la prevención del daño por contaminación o intoxicación por plomo.

La fuente intoxicante fue en el 68% de los casos la ambiental, en el 18% casos la fue domiciliaria, el 7% laboral y el 2% accidental y el 5% desconocida.

Todos los casos secundarios a la exposición domiciliaria, requirieron tratamiento quelante.

## HIDROCARBUROS AROMÁTICOS. EVIDENCIAS DE UNA CONTAMINACIÓN COMO INDICE DE EXPOSICIÓN AMBIENTAL DE UNA POBLACIÓN RESIDENTE EN EL A.M.B.A

**Aromatic hydrocarbons. Evidence of contamination as an index of environmental exposure in people of the Buenos Aires metropolitan area (A.M.B.A.)**

*Beatriz Di Biasi*

*Medica especialista en Toxicología. Hospital General de Agudos "Cosme Argerich". Coordinación de Redes de Salud -*

Red de Toxicología. Programa de Salud Ambiental –  
Secretaría de Salud – Gobierno de la Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires. E-mail: beadibiasi@hotmail.com

Tratamos de hacer llegar nuestra experiencia realizada en el Htal. General de Agudos “Cosme Argerich” iniciada por requerimiento de sus autoridades por presencia de determinaciones de laboratorio (ácido hipúrico en orina) con indicadores biológicos de exposición superiores a los de referencia nacional e internacional (para trabajadores expuestos) obtenidos en una muestra aleatoria en un grupo de individuos cuyas únicas características conocidas eran: residir en la misma zona geográfica (Barrio Catalinas – La Boca) desarrollar una misma actividad en común (pertenecían al Grupo de Teatro Catalinas Sur, con distintas actividades en el mismo: actores, administrativos, técnicos, etc.) desconociéndose la eventual fuente de origen, ni las características de la misma.

Se diseñó un Programa que comprendía:

- Elaboración de Estrategias en colaboración con Programa de Medio Ambiente.
- Determinación de Recursos Asistenciales de la institución receptora. Establecimiento de Criterios de Atención inicial y ulterior según grupos de riesgo
- Diagnóstico de Situación de la población involucrada.
- Protocolo de estudios complementarios e interconsultas

Se confeccionaron las Historia Clínicas protocolizadas de 42 pacientes y se realizaron los exámenes físico y de laboratorio con estudios de rutina en todos ellos.

Seleccionando una nueva muestra el número de pacientes que integraron la misma estuvo estrechamente limitado a un grupo tomado como control (número de individuos, sexo, media de la edad, presencia de patología previa que pueda agravarse por la presencia del tóxico, determinaciones analíticas positivas previas, etc.) debido a que los estudios toxicológicos se realizaron en establecimientos analíticos fuera de la órbita del Gobierno de la Ciudad (Cátedra de Toxicología – Facultad de Farmacia y Bioquímica – U.B.A)

Los resultados arrojados por los mismos determinaron valores superiores a los de referencia en cinco de ellos (total de la muestra 10 pacientes)

Frente a tales evidencias la dirección del citado centro de salud, en la persona del Dr. Donato Spaccavento, toma la decisión de la creación de un comité especializado en Salud Ambiental único en su tipo en los organismos dependientes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, dotando al mismo de características particulares de trabajo ya que se integra por profesionales de la institución y de su Área Programática, un especialista en Toxicología aportado por la Unidad Toxicología del Htal. Gral. de Agudos “Juan A. Fernández” y dos representantes vecinales de los cuatro barrios aledaños: La Boca, Barracas, San Telmo y Dock Sud.

## CASUISTICA FORENSE. ASPECTOS MEDICO-LEGALES Y ANALITICOS Forensic casuistry. Medical, legal and analytical aspects

**Coordinación:** Osvaldo H. Curci. Cuerpo Medico Forense, Poder Judicial de la Nación. Junin 730, Buenos Aires. E-mail: osvaldocurci@hotmail.com

## IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACION DE SUSTANCIAS VOLATILES EN EL ESTUDIO TOXICOLOGICO

### Volatile compounds screening. Its relevance in the toxicological analysis

José L. Lorenzo.

Perito Químico Oficial del Cuerpo Médico Forense de la Justicia Nacional. Poder Judicial de la Nación. Junin 730, Buenos Aires E-mail: jllorenzose@hotmail.com

En la actividad diaria del laboratorio forense suceden innumerables casos que llaman la atención aún a los profesionales más avezados en el tema. En esta oportunidad, me pareció importante tratar aquí, un grupo de sustancias, que salvo el alcohol etílico, en general no se las investiga de rutina en los estudios toxicológicos, tanto clínicos como forenses. Me estoy refiriendo al grupo de compuestos volátiles. Todos conocemos la importancia del etanol en este tema, compuesto del que mucho se habla y se ha hablado. No en vano ha sido y continúa siendo, el más hallado en los estudios toxicológicos. Pero desde hace ya varios años se ha instalado en la sociedad el fenómeno de los inhalantes, sobre todo en los niños de corta edad y adolescentes como una nueva forma de adicción. Al tratar este tema uno inmediatamente pensaría en los solventes que forman parte de los pegamentos, como tolueno o xilenos, hoy reemplazados en parte por el acetato de etilo, pero si bien este es uno de los productos más frecuentemente usados no siempre es así, como veremos en el caso que traigo en esta ocasión. Se trata de una adolescente que fue hallada muerta en la bañera. En el baño se encontraron algodones, quitaesmaltes y un engrosador de uñas, en otro lugar de la casa se encontró un envase de diluyente para pinturas. El médico forense que realizó la autopsia, relató en su informe que percibió un olor fuertemente aromático y dulzón. Con estos antecedentes inmediatamente se procedió a efectuar el estudio de sustancias volátiles, por el método de “head space” utilizando cromatografía gaseosa, determinándose en sangre cadavérica la presencia de acetona en una concentración de 16 g/L y de tolueno 10 mg/L. En la orina se registró la presencia de acetona en una cantidad de 3 g/L. En el contenido estomacal se encontraron etanol, acetona y tolueno. En uno de los quitaesmaltes; acetona y acetato de etilo en el otro además de éstos etanol en el engrosador de uñas; alcohol isopropílico, acetato de etilo y tolueno y en el disolvente de pinturas; acetona, acetato de etilo, tolueno e hidrocarburos de bajo peso molecular. Como vemos, sobre todo llama la atención el uso de productos cos-

méticos (quitaesmaltes) para este tipo de prácticas y de los diluyentes para pinturas. Se han dado casos de orden laboral, como el de un operario que usando un pegamento se intoxicó con tolueno y hexano; casos de suicidio con gas de red domiciliaria donde se registra principalmente la presencia de metano; casos de homicidios o suicidios con cloroformo, mal uso o abuso de sustancias medicinales por profesionales, como el caso de un médico anestesiista que para conciliar el sueño, intentó hacerlo con un frasco lleno de isofluorano debajo de las mantas de su cama, etc. Con este breve relato de mis experiencias en el Laboratorio de Toxicología y Química Legal, sugiero tener siempre presente este tipo de sustancias y la posibilidad de evaluarlas en el estudio toxicológico –según el caso- y las condiciones técnicas con que se cuente.

### **ESTUDIO DE INDICADORES CLÍNICOS, DROGAS Y SUS METABOLITOS EN CASOS DE INTOXICACIONES POR ALCOHOLES Y COCAINA**

#### **Study of clinical parameters, drugs and its metabolites in intoxications due to alcohols and cocaine**

Luis A. Ferrari

Laboratorio de Toxicología y Química Legal de la Suprema Corte de Justicia de la Provincia de Buenos Aires. Calles 41 y 119, 1900 La Plata.

E-mail: laferrari@unuimoron.edu.ar

Esta contribución tiene como objetivo estudiar las relaciones entre los parámetros bioquímicos de medio interno modificados por la ingesta de algunos alcoholes, que han intervenido en episodios de intoxicaciones masivas, como por ejemplo el dietilenglicol (DEG) y metanol (MeOH). Asimismo la biotransformación y estabilidad de la cocaína en matrices biológicas, especialmente sangre. Para los alcoholes considerados, se puso especial énfasis en las manifestaciones clínicas y síntomas relevantes, la estimación de la dosis letal, para los casos donde se tenía conocimiento de la cantidad ingerida o bien el intervalo cierto de consumo.

Para el caso de la intoxicación con DEG, se tomaron dos extremos de ingesta hipotética: 5 ml (baja ingesta) o 20 ml (alta ingesta) y se calculó la dosis letal, tomando en cuenta el peso del individuo, obteniéndose el siguiente rango: 0.019 – 0.174 mg/Kg de peso corporal para 15 víctimas investigadas, valores éstos muy por debajo de lo consignado por la literatura. Sin embargo los investigadores citados comentan que el mecanismo de toxicidad de DEG en humanos no ha sido bien establecido como tampoco la dosis letal mínima (O'Brien, et al, 1998), agregando además que la dosis de 1ml/kg sugeridas por la bibliografía como dosis mínimas es poco sostenible.

La correlación entre la dosis consumida y el gap aniónico fue calculada para aquellos dos extremos de ingesta con una buena respuesta ( $r^2 = 0.63, 0.78$ ). Asimismo fue tomada en cuenta la investi-

gación postmortem en sangre y órgano de las víctimas, observando que solo tres casos de los 20 analizados, habían arrojado un valor positivo para DEG. La explicación para este comportamiento está relacionada con posibles fenómenos de retención en estructuras lipídicas complejas, remanentes de la descomposición post-mortem del organismo.

En cuanto a las intoxicaciones por alcohol metílico, se acepta actualmente que el ácido fórmico, producto de biotransformación de este alcohol, es responsable del desarrollo de severas acidosis metabólicas en animales y el hombre. En 14 pacientes que sobrevivieron a la intoxicación encontramos valores entre 0.05 – 0.78 g/L. En cinco pacientes fallecidos y con supervivencia de hasta diez días se hallaron valores en sangre de 0.02 – 0.15 g/L, mientras que el metanol arrojaba guarismos despreciables (menor a 20 ppm).

En cuatro casos de pacientes que sobrevivieron hasta tres días, observamos rangos más elevados: 0.28-0.91 g/L. El órgano con mayor concentración fue el cerebro (hasta 1.10 g/L). Las concentraciones halladas son en todos los casos más altas que las que se consignan para individuos normales (0.005 g/l). Por otro lado ha resultado muy útil, en el contexto forense, el uso de las relaciones de concentración entre órganos como forma de predecir el estadio de la intoxicación; es decir, si el individuo fallecido se encontraba en una etapa avanzada de envenenamiento. Encontramos así, que la mejor relación para interpretar ese estadio la proporcionaba la concentración de ácido fórmico en pulmón versus concentración en riñón.

Respecto de la estabilidad y transformación post mortem de cocaína ha habido un importante avance en los conocimientos, reportados en publicaciones recientes.

Años atrás era creído que el hallazgo de metabolitos como benzoilecgonina (BZ) y ecgonina metilester (EME) era suficiente para aseverar una incorporación sistémica e inclusive activa de la droga. Hoy día se ha comprobado que la BZ puede formarse in vitro y por vía no enzimática, mientras que la EME, si bien no es formada por vía química directa, se forma in vitro en matrices que contienen estearas plasmáticas o hepáticas, permaneciendo un tiempo variable, dependiendo de la forma de conservación y/o resguardo de la muestra biológica. Inclusive, dependiendo de la existencia o no de preservante (generalmente fluoruro de sodio al 1%) la transformación de la droga madre se da de manera diferente. Por ejemplo: Si una muestra de sangre contaminada con cocaína es resguardada a 4°C, sin preservante y a pH fisiológico, esta se transformará en EME, encontrándose en niveles detectables, hasta los 200 días desde el agregado. En cambio si la muestra hemática contiene NaF como preservante, y a pH fisiológico, el metabolito que predominará será BZ y permanecerá detectable hasta los 200 días. Si en cambio la preservación se realiza con NaF y a pH 5 a 4°C, la cocaína

na intacta permanecerá en este espécimen durante el mismo lapso de tiempo, sin formación de BZ y EME.

En cuanto a marcadores de ingesta conjunta de cocaína y etanol, la etilcocaína se genera in vivo y con mayor rapidez que las vías metabólicas que producen BZ y EME, no habiéndose consignado la formación de cocaetileno en sangres conteniendo cocaína y que producen, por vía microbiana, alcohol etílico postmortem o post muestra. Esta última consideración posee consecuencias legales importantes a la hora de discernir el origen de ambos compuestos en muestras que no han sido preservadas en forma óptima.

En la presente exposición se ha hecho referencia a diversos casos donde se ha podido dilucidar el origen postmortal del alcohol etílico, con relación a la posible formación de cocaetileno en presencia de cocaína. Por otro lado el análisis de las matrices alternativas, principalmente pelo, contribuirían a detectar maniobras de adulteración, por cuanto el ingreso de droga al pelo se efectúa en forma tardía permitiendo discernir niveles excesivos de cocaína propios de intoxicaciones agudas y no de incorporaciones consuetudinarias.

Actualmente, varios grupos de investigadores se encuentran avocados al estudio de la concentración de productos de biotransformación de drogas y dosis consumida. Si bien no ha sido posible hasta hoy efectuar una relación cuantitativa inequívoca, ha podido establecerse que en consumos de cocaína menores a 50 mg, la EME se encuentra en niveles muy bajos o prácticamente indetectables. Si los consumos son superiores, el dato cuantitativo es registrable, pero varía según la vía de incorporación (fumado, intranasal, intravenosa). Serán necesario futuros estudios para establecer con mejor fundamento la existencia o no de una buena correlación entre consumo de droga y dosaje hemático de metabolitos.

## **TOXICOLOGIA ALIMENTARIA** **Food Toxicology**

**Coordinación:** Horacio Frade. Departamento de Microbiología e Inmunología, INAME. Av. Caseros 2161, 1264 Ciudad de Buenos Aires. E-mail: hfrade@anmat.gov.ar

## **MICOTOXINAS EN SUSTANCIAS ORGANICAS** **Micotoxins in organic matrices**

Rizzo, Inés

Area de Micología y Micotoxinas- Departamento de Microbiología – Instituto Nacional de Medicamentos – ANMAT. Av. Caseros 2161 (1264) Ciudad de Buenos Aires. E-mail: irizzo@anmat.gov.ar

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por el desarrollo de hongos sobre una amplia variedad de alimentos (sustratos orgánicos) y bajo un rango muy diverso de situaciones ambientales (Temperatura, humedad). Pueden provocar toxicidad aguda o crónica.

Debido a los efectos tóxicos y a la alta estabilidad

técnica la presencia de micotoxinas en alimentos destinados a humanos y animales son un peligro potencial para la Salud de ambos. Producen, además, un impacto significativo sobre la economía por causar pérdidas o bajo rendimiento en animales o por impedir la comercialización de alimentos que no cumplen con las reglamentaciones nacionales o internacionales.

Aunque efectos de toxicidad aguda se observan en situaciones excepcionales, varias micotoxinas son capaces de inducir a una variedad de enfermedades crónicas como cáncer de hígado o riñones por el resultado de una prolongada exposición a bajos niveles de contaminación, por lo tanto es esencial establecer cuales micotoxinas se encuentran naturalmente, en que concentración y con que frecuencia. Esta tarea se dificulta debido a que la contaminación con micotoxinas depende de las condiciones ambientales y regionales y de la aplicación de buenas prácticas de cultivo. A su vez, los datos de incidencia están limitados por muchos factores incluyendo recursos para conducir un estudio, capacidad operativa del laboratorio para realizar los análisis, procedimiento de muestreos aplicados y la exactitud y sensibilidad de los métodos analíticos usados.

A pesar de ello existe abundante información científica sobre aproximadamente 20 micotoxinas pero solamente 5 o 6 grupos son importantes desde el punto de vista de la agricultura y de la Salud. Estos grupos de toxinas han sido clasificadas por la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer IARC (1992) como Grupo 1: agente carcinogénico para humanos AFLATOXINAS; Grupo 2B: agente posiblemente carcinogénico para humanos: OCRATOXINA – FUMONISINA – M1 y Grupo 3: agente que no clasifica como carcinogénico para humanos TRICOTECENOS pero que produce importante toxicidad aguda.

Se han establecido los mecanismos de toxicidad de los distintos grupos, los límites de aceptabilidad y en casos particulares desarrollado análisis clínicos para determinar el grado de exposición de los seres humanos a las micotoxinas.

## **NEUROTOXINA BOTULÍNICA (NTBo) Y BOTULISMO**

### **Botulinal neurotoxin and botulism**

Fernández R. A.

Área microbiología. Departamento de patología, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza. Centro Universitario, Parque General San Martín, 5500 Mendoza. E-mail: rfernand@fcm.uncu.edu.ar

El botulismo es una enfermedad neurológica de alta letalidad, causada por la NTBo, producida por varias especies de Clostridium (*C. botulinum*, *C. argentinense*, *C. baratii* y *C. butyricum*).

Actualmente se reconocen dos formas fisiopatológicas, la intoxicación: por alimentos (clásico), accidental (laboratorio), iatrogénico (derivada del uso farmacológico) e intencional (bioterrorismo), y la toxiinfección: por colonización y toxinogénesis in-

situ (por heridas -el más raro-, intestinal: botulismo del lactante -el más frecuente- y críptico o indeterminado). El síndrome se caracteriza por la inhibición de liberación de acetilcolina a nivel de la placa mioneural y el signo característico es la parálisis flácida simétrica descendente. Los rasgos diferenciales se identifican en su patogenia.

Actualmente la NTBo es utilizada con fines terapéuticos en distonías musculares espasmódicas (por ej.: estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica) y en cosmética como alternativa no quirúrgica para las arrugas en el tratamiento del envejecimiento facial.

Hoy una preocupación mundial es la posibilidad de utilización de las NTBo como arma biológica. Un gramo de toxina aerosolizada es potencialmente letal para 1,5 millones de personas, pudiendo diseminarse más del 60% de la dosis a la población blanco utilizando como vía táctica misiles balísticos o spray aeronáutico. Esto a producido el desabastecimiento mundial de sueros antibotulínicos.

Se conocen 7 serotipos de NTBo (A, B, C1, D, E, F y G, y 4 subtipos (Af,b, Af, Ba y Bf).

Los genes que codifican la producción de las NTBo están asociados a un plásmido en el serotipo G, bacteriófagos en los serotipos C1 y D y al cromosoma en los serotipos A, B, E y F.

## **ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA O157 Y NO-O157. SU IMPACTO EN ALIMENTOS**

### **Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 and non-O157. Food Impact**

Marta Rivas

Servicio Fisiopatogenia. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Av. Vélez Sarsfield 563 (1281) Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: mrvivas@anlis.gov.ar

Escherichia coli productor de toxina Shiga (STEC) es un patógeno emergente relacionado a Enfermedades Transmitidas por Alimentos, asociado a casos esporádicos y brotes de diarrea con o sin sangre, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico (SUH). Los principales mecanismos de diseminación de STEC son el consumo de alimentos contaminados, el contacto directo con animales y la transmisión persona-persona. En Argentina, el SUH es un importante problema endémico de Salud Pública. La enfermedad constituye la primera causa de insuficiencia renal aguda en la edad pediátrica y la segunda de insuficiencia renal crónica y es además responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes. En el año 2003, la tasa de incidencia fue de 11,5 casos por 100,000 niños < 5 de años. Esta tasa es 10 veces más alta comparada con la que presentan los países industrializados. STEC es el principal agente etiológico de SUH en Argentina. El serotipo clásico es O157:H7, sin embargo, otros serotipos (O26:H11; O103:H2; O111:NM; O121:H19; O145:NM; entre otros), que comparten el mismo potencial

patogénico, han sido aislados de casos de SUH. La toxina Shiga (Stx) es el principal factor de virulencia en la patogénesis de las enfermedades asociadas a STEC. Las cepas de distintos orígenes pueden producir Stx1, Stx2 o variantes de Stx1 o Stx2 solas o en combinación de dos o más toxinas. Stx2 tiene una actividad citotóxica 100 veces superior a Stx1. Las cepas aisladas en nuestro país de origen humano, animal y de alimentos son fundamentalmente productoras de Stx2. La intimina y la enterohemolisina constituyen factores de virulencia accesorios involucrados en la patogenia. Es fundamental contar con un sistema de vigilancia que permita monitorear la situación epidemiológica en nuestro país a fin de promover las estrategias de prevención y control de este patógeno.

## **TOXICOLOGIA LABORAL**

### **Occupational Toxicology**

Coordinación: Carlos Mastandrea. Alkemy-Center Lab. San Lorenzo 2780 (3000) Santa Fe. Tel: 0342-455-1615.  
E-mail: cmastandrea@alkemyweb.com

## **MONITOREO BIOLÓGICO OCUPACIONAL / PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA SALUD. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL.**

### **Current topics in occupational biomonitoring for primary and secondary health care**

Aristu R. F.

La Segunda A.R.T. (UART). Juan M. de Rosas 957, S2000CCE Rosario, provincia de Santa Fe. E-mail: raru@lasegunda.com.ar

La evaluación del riesgo absoluto ligado a exposiciones laborales a agentes químicos, debe partir del conocimiento certero del tipo de exposición en términos cualitativos y cuantitativos teniendo en cuenta además los valores máximos admisibles para ambientes laborales. El monitoreo biológico en los trabajadores, mediante la utilización de índices de exposición biológica (BEI's), pretende la detección temprana de una sobreexposición química en el puesto de trabajo, todo esto logrado a través de la evaluación bioquímica y clínica de la toxicocinética y/o la toxicodinamia de estos agentes de riesgo, mediante la valoración de sus concentraciones, la de sus metabolitos ó sus efectos sobre los trabajadores.

En el establecimiento de Índices de Exposición Biológicos (BEI's) para sustancias químicas en el ámbito laboral, se trata de determinar la concentración biológica en relación con las concentraciones máximas admisibles en el aire (CMP). Ambas evaluaciones son indicativas y tienen como propósito la protección de la salud del trabajador, con la prevención de las enfermedades laborales, mediante el monitoreo continuo tanto ambiental como biológico.

Ahora bien, para lograr una verdadera prevención primaria y secundaria en el ámbito de las enfermedades profesionales, es necesario lograr ade-

cuadas condiciones y medio ambientes de trabajo (CYMAT) minimizando o anulando los factores de riesgo, y fundamentalmente utilizando los controles médicos ocupacionales como una herramienta destinada no solo al diagnóstico precoz de enfermedades profesionales, sino a la mejora continua en los procesos de trabajo y exposiciones químicas que surjan necesarias.

De poco sirve poner en marcha un correcto y periódico monitoreo biológico del trabajador expuesto a un tóxico (examen periódico), tomando las consecuentes medidas terapéuticas que correspondan, y emitiendo las recomendaciones en Higiene y Seguridad correspondientes a la empresa, si a partir de dichos hallazgos anormales que indican una sobre exposición, no se establecen en la empresa medidas evaluativas, correctivas e higiénicas en los ambientes y procesos laborales relacionados al agente químico; ni se fiscaliza desde el Estado este accionar.

El no actuar a nivel de la exposición en consecuencia a los hallazgos biológicos del monitoreo ocupacional, hacen que este último pase a ser simplemente una práctica médica tendiente a la prevención secundaria en forma aislada y parcial, sin propender a la fundamental finalidad que la ciencia médica debe tener, cual es la prevención primaria de la salud, desvirtuando a su vez el valor de la práctica médica toxicológica incluida en el examen médico ocupacional periódico.

Este es el compromiso, pendiente aun en gran parte, que deben tener tanto los empleadores como responsables de la puesta en marcha de mejoras en Higiene y Seguridad de su empresa; así como el organismo gubernamental fiscalizador correspondiente respecto al control y actuación sobre dichas acciones preventivas.

### **PROYECTO PARA UN PROGRAMA DE EVALUACION EXTERNA DE CALIDAD EN TOXICOLOGÍA ANALÍTICA**

#### **External quality assessment programme in analytical toxicology: a project model**

*Ezpeleta, D.C.*

*Fundación Bioquímica Argentina – Filial Rosario - Urquiza 2447 – Rosario – (2000).*

*E-mail: dezpeleta@tiasalab.com.ar*

En 1973, el Wadsworth Center's Lead Poisoning Laboratory, implementa un programa de evaluación externa de la calidad, conformado por un grupo de analitos utilizados como primera experiencia en la disciplina. Años después con el advenimiento de leyes de prevención de accidentes laborales en individuos sujetos a exposición, el Estado de Nueva York, incluye determinaciones de toxicología analítica en un programa multicéntrico, que es homologado por la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). En nuestro país, la necesidad de evaluar la performance de los laboratorios de análisis clínicos, fue captada por la Fundación Bioquímica Argentina, institución que desde hace varios años mantiene numerosos pro-

gramas (PEEC). Actualmente, la iniciativa propone la creación de un nuevo subprograma con muestras de analitos empleados en Toxicología.

El marco legal en las cuales se hallan involucradas las aseguradoras de riesgo de trabajo (ART), también exige la participación de los prestadores en un sistema de control, que paradójicamente no existe en el país. Se discute en la presentación, la descripción de categorías por niveles de complejidad de los laboratorios participantes, los estándares requeridos para la competencia, frecuencia de envío de las encuestas, calidad en la preparación de las muestras a monitorear, trazabilidad y estabilidad de las mismas, formalidad y aseguramiento de los resultados, criterios de aceptación de resultado, notificación, presupuesto, logística, asistencia técnica, e informe final y adquisición de los resultados.

### **LA INTOXICACION LABORAL CON PLOMO: EVALUACIÓN, DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DESDE LAS ASEGURADORAS DE RIESGO DE TRABAJO**

#### **Poisoning in occupational exposition to lead: Diagnostic, assessment and follow-up by**

*Lombardo, Guillermo*

*Berkley ART. E-mail: guillermolombardo@arnet.com.ar*

La intoxicación con plomo se conoce desde la antigüedad, pero aún nos encontramos con Empresas fabricantes de baterías o recicladoras del metal que carecen de los mínimos estándares en lo que se refiere a Higiene y Seguridad. Siendo el plomo un metal que trasciende el microambiente laboral, para trasladarse a la familia del trabajador, debemos enfocarlo desde un punto de vista integral, entendiendo que si cuidamos al trabajador también lo estamos haciendo con su familia.

No todos los puestos de trabajo en una fábrica de baterías son similares, no es lo mismo un trabajador en una Barton (máquina utilizada en la fabricación de óxido de plomo a partir de los lingotes) que en una Custom (enrejilladora). Cada puesto de trabajo en la fábrica de baterías define y jerarquiza riesgos. Los trabajadores de la Barton frecuentemente tuvieron las plumbemias más elevadas y sus descensos (con o sin tratamiento) han superado en meses la vida media esperada del plomo en sangre. En estos trabajadores es recomendable realizar una recalificación (cambio a un puesto de trabajo sin exposición al plomo) cuando se produzca el alta médica laboral.

En todos los casos evaluados, fueron superiores las plumbemias en las fábricas de baterías y menores en las fundiciones, por lo que la exposición al polvo del óxido de plomo y sus diferentes vías de absorción juegan un papel determinante en la exposición al metal.

Otro punto a considerar es el tratamiento a estos pacientes: debe quedar claro para las Empresas y la Aseguradoras que el tratamiento no puede realizarse repetidamente, sin una adecuación de las

medidas de Higiene que garanticen una disminución de la absorción del metal. En otras palabras, no podemos realizar un tratamiento quelante cada seis o doce meses a trabajadores, con el riesgo que conlleva, mientras que sigan estando expuestos a elevadas concentraciones ambientales del metal.

## EL RIESGO TÓXICO EN LOS TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

### Toxic risk in workers from the pharmaceutical industry

Clara M. López

Cátedra de Toxicología y Química Legal-Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad de Buenos Aires. Junín 956, 7º piso - (C1113ADD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo e-mail: [cmlopez@ffyba.uba.ar](mailto:cmlopez@ffyba.uba.ar)

Los trabajadores de la industria farmacéutica, al igual que otros que manipulan sustancias químicas diversas, no están exentos de sufrir intoxicaciones en el ambiente laboral. Sin embargo poco se conoce acerca de los riesgos a los que están diariamente expuestos, fundamentalmente porque en apariencia esta industria es limpia. La elaboración de un medicamento requiere un ambiente escrupulosamente limpio y estéril, lo que brinda al trabajador una falsa sensación de seguridad.

En el proceso de la producción de fármacos están involucrados un gran número de agentes tóxicos y, mientras los productos terminados pueden salvar la vida de personas enfermas, ellos pueden ocasionar serios daños a la salud de trabajadores sanos que los inhalan o bien los absorben a través de la piel durante su fabricación.

Los principales riesgos para la salud en la industria farmacéutica están dados por la exposición a los precursores o subproductos de síntesis, los solventes y los principios activos. Actualmente a ellos deben sumarse aquellos materiales que se usan en los procesos biotecnológicos.

Los trabajadores están expuestos a una o más sustancias químicas simultáneamente y los efectos pueden involucrar a varios sistemas. Es así como las enfermedades más frecuentes en estos sujetos están relacionadas con el aparato respiratorio, la piel y el aparato digestivo. La información disponible acerca de los marcadores de exposición y de efecto de la gran mayoría de los medicamentos es escasa.

Está previsto que en los próximos años el trabajo en la industria farmacéutica crezca un 11%. Ante este fenómeno y al de la escasez de conocimientos acerca de los efectos de los fármacos en el ambiente laboral, los toxicólogos estamos frente a un gran desafío: implementar planes de prevención de las intoxicaciones profesionales del, las que deberán ser acompañadas por la búsqueda de biomarcadores que permitan pronosticar tempranamente el desarrollo de morbilidad.

## TOXINOLOGIA

### Toxinology

**Coordinación:** Adolfo de Roodt. Area de Investigación y Desarrollo. Serpentario, I.N.P.B. – A.N.L.I.S “Dr. Carlos G. Malbrán”.

## LA TECNOLOGÍA COMO APOYO A LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA DE LOS ACCIDENTES POR ANIMALES PONZOÑOSOS: REDTOX.ORG Technology contributing to the solution of public health problems derived from incidents with poisonous animals

Paniagua J<sup>1</sup>; Robles L.E.<sup>2</sup>; Flores Y.; Chávez A.<sup>3</sup> y García C.<sup>4</sup>  
1 y 2. Laboratorios Silanes/Instituto Bioclon. Amores 1304, Col. Del Valle 03100 México, D.F.  
E-mail: [jpaniagu@sialnes.com.mx](mailto:jpaniagu@sialnes.com.mx), [lrobles@silanes.com.mx](mailto:lrobles@silanes.com.mx), [yflores@silanes.com.mx](mailto:yflores@silanes.com.mx)

3. Cruz Roja Mexicana delegación León, Gto.  
E-mail: [alfreharo@hotmail.com](mailto:alfreharo@hotmail.com) 4 Hospital “Carlos Canseco” SSA Tampico, Tamp. México. E-mail: [carloswillis@hotmail.com](mailto:carloswillis@hotmail.com)

En México uno de los principales problemas de salud pública son los accidentes por animales ponzoñosos de importancia médica, registrándose el sistema nacional de vigilancia epidemiológica en el año 2003 alacrán, serpientes y otros donde se incluyen arañas.

Aunado a lo anterior existe un desconocimiento de la efectividad y seguridad de los antivenenos actuales por parte de los médicos tratantes.

Por lo anterior se crean Centros Regionales de Referencia en diferentes zonas estratégicas del país que forman una red toxinológica.

### Objetivos:

1. Ampliar el conocimiento médico
2. Difusión de tratamientos sistematizados y estandarizados.
3. Ampliar los bancos de datos epidemiológicos y clínicos.
4. Motivar y establecer líneas de investigación.
5. Apoyo a la comunidad médica y población en general en medidas de prevención y tratamiento oportuno y adecuado.

### Metodología:

1. Establecer Centros de Referencia Toxinológicos en unidades médicas con personal experto.
2. Contar con canales de comunicación permanentes.

### Resultados:

Actualmente se encuentran funcionando 4 centros en el país.

De agosto 2003 a julio 2004 se han proporcionado un total de 26,797 consultas vía Internet.

Personas capacitadas por los centros “redtox.org”: 5,600.

## ALACRANISMO EN LEON GUANAJUATO MEXICO

### Scorpion swing in Leon Guanajuato México

Alfredo Luis Chávez Haro.

Centro Antialacran y Redtox Cruz Roja Mexicana León

Guanajuato Yaquis 236 Pte Bugambilas Leon Gto cp: 37270  
correo alfreharo@hotmail.com.mx

En México se registran los más altos índices en el mundo en cuanto a morbilidad y mortalidad causados por alacranismo. Con un promedio anual de 300,000. Los estados de la República en que más casos se presentaron fueron: Guanajuato, Morelos, Colima, Michoacán, Nayarit, Querétaro, Jalisco, Sinaloa, Puebla, Oaxaca, y Durango. Dentro del estado de Guanajuato me referiré a la Ciudad de León donde las cifras de picados por alacrán son de las más elevadas y van cada año en aumento y para muestra daré las cifras de 1990 a 2003:

que sumados a los atendidos desde 1971 a el año

1990	9379	1994	9376	1998	8503	2002	7454
1991	9587	1995	10540	1999	9597	2003	7398
1992	8671	1996	10937	2000	10999		
1993	8297	1997	11426	2001	9709		

2003 suman un gran total de 221,764.

Aspecto de suma importancia es reportar el índice de mortalidad, que se tiene en esta Institución en León Guanajuato durante los años de 1971 a 2001 período durante el cual se han atendido un total de 206,000 pacientes y esta es de cero lo mismo que las reacciones anafilácticas o enfermedades del suero tampoco se han presentado hasta el momento.

Tomamos en cuenta 5 datos que hemos considerado como fundamentales para iniciar el tratamiento con faboterapico datos que les he denominado Señales de Alarma que son las siguientes:  
Sialorrea.

Sensación de cuerpo extraño en faringe.

Fasciculaciones linguales.

Nistagmus.

Distensión abdominal. (2,3)

El tratamiento se debe apegar a lo indicado por la Norma Oficial Mexicana NOM 033-2002 publicada en el Diario oficial Mexicano el día 15 septiembre 2003.

### TIPOS Y VARIANTES DE TOXINA SHIGA DE *Escherichia coli* DE DISTINTOS ORIGENES Types and variants of Shiga toxins of *Escherichia coli* strains from different origins

Chinen I.

Servicio Fisiopatogenia, Departamento Bacteriología, Instituto de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".  
Av. Vélez Sarsfield 563, Buenos Aires (1281).  
E-mail: ichinen@anlis.gov.ar

*Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), puede producir una o más potentes citotoxinas que forman parte de la familia de las toxinas Shiga pudiendo causar un espectro de enfermedades que varían desde diarrea con o sin sangre, y enfermedades extraintestinales como el síndrome urémico hemolítico. La toxina Shiga (Stx) pertenece a un grupo de citotoxinas proteicas capaces de unirse a

la superficie celular y activar el mecanismo enzimático que produce la inhibición de la síntesis proteica en el citosol, con la consecuente muerte celular. Existen descriptos 2 tipos de Stx, Stx1 y Stx2, con similar actividad tóxica, pero antigénicamente distintas y con mecanismos de regulación diferentes. Sus genes solo comparten alrededor de 58% de la secuencia. Estudios de estructura-función han mostrado diferencias en especificidad antigénica, actividad tóxica, mecanismos de regulación y afinidad de unión a receptores de las distintas variantes, particularmente entre las variantes de tipo Stx2. El grupo de las toxinas Stx1 es bastante homogéneo aunque recientemente se ha descrito una variante. El grupo de las toxinas Stx2 en cambio presenta numerosas variantes, entre ellas Stx2c (Stx2vh-a y Stx2vh-b), Stx2e, Stx2d y Stx2f. Varios sistemas de PCR para la detección de los genes stx han sido diseñados, tanto para diagnóstico como para subtipificación. En Argentina según los resultados obtenidos en el Servicio Fisiopatogenia que funciona como Laboratorio Nacional de Referencia para STEC aproximadamente el 82% de las cepas son stx2+stx2vh-a, el genotipo descrito como más virulento asociado a las formas más severas de enfermedad en humanos. Además, en menor proporción se detectaron los genotipos stx2, stx1/stx2vh-a, stx1/stx2+stx2vh-a y stx2vh-a. Por otra parte, en una cepa se detectó una variante nueva stx2-NV206 recientemente descrita y otra cepa presentó un genotipo distinto a los definidos hasta el momento.

### TOXINAS MARINAS. FLORACIONES ALGALES NOCIVAS

#### Marine toxins. Hazardous algae blooms

Karin Fulco

Centro Nacional Patagónico - Bvard. Brown 3700 - Puerto Madryn, Chubut

E-mail fitoplan@cenpat.edu.ar

Las floraciones de microalgas nocivas constituyen un problema económico y sanitario que afecta en forma recurrente al litoral marítimo argentino. La mayoría de las especies productoras de toxinas son dinoflagelados planctónicos, microalgas capaces de realizar fotosíntesis que constituyen la base de cadenas alimentarias marinas. Los organismos filtradores (principalmente bivalvos) concentran estas toxinas y las transmiten a los eslabones superiores de las cadenas alimentarias (peces, aves y mamíferos marinos, ser humano). En el mar Argentino se han detectado tres grupos de toxinas capaces de afectar al ser humano:

- Toxinas paralizantes (VPM o PSP): producidas por los dinoflagelados *Alexandrium* spp y *Gymnodinium catenatum*, afecta a prácticamente todo el litoral marítimo argentino. Se conocen al menos 26 derivados de la saxitoxina (STX): Neosaxitoxina (NeoSTX), gonyaulatoxinas (GTX), decarbamoilgonyaulatoxinas (dcGTX) y N-sulfocarbamoiltoxininas (C). Provocan parálisis muscular debido al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes.

- Toxina amnésica (VAM o ASP): es causada por diatomeas del género *Pseudonitzschia*. Fue detectada en la zona de Mar del Plata, aunque hasta el momento no se registraron intoxicaciones en seres humanos. Es un aminoácido secundario, el ácido domoico (DA), que actúa como agonista de los receptores de glutamato, principalmente en la región del hipocampo. Causa daño neurológico con pérdida de la memoria.

- Toxinas diarreicas (VDM o DSP): asociado con el dinoflagelado *Prorocentrum lima*, productor de ácido okadaico (OA) y dinophysistoxina (DTX). Se registraron episodios de intoxicación en la zona norte de Chubut. Actúa inhibiendo la proteína fosfatasa, provocando diarreas. También es promotor de tumores.

En el Laboratorio de Fitoplancton del CENPAT (CONICET) se realizan estudios para determinar los mecanismos que conducen a la iniciación, persistencia y declinación de las floraciones de microalgas nocivas.

## RESUMENES DE COMUNICACIONES LIBRES RECIBIDAS FUERA DE FECHA Late breaking abstracts

### ALCOHOLEMIAS Y CAUSAS DE MUERTE EN TUCUMAN

#### Alcohol blood levels and causes of death in Tucuman

Daives<sup>1,2,3</sup>, S.C.; Albornoz Piossek<sup>1</sup>, C.S.; Jiménez<sup>2</sup>, H.E.; Elías<sup>2</sup>, A.

1. Cátedra de Toxicología, 2. Cátedra de Bioestadística. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Lorenzo 456.

3. Cuerpo Médico Forense, Poder Judicial de Tucumán, Av. Independencia 990

(4000) San Miguel de Tucumán; Argentina. E-mail: suaponce@ciudad.com.ar, cridaives@tucbbs.com.ar

El abuso de alcohol, sustancia psicoactiva, ha sido y es mundialmente una preocupación constante de instituciones de salud, seguridad y justicia, especialmente por su probable relación con muertes violentas, accidentes de tránsito, homicidios, suicidios, violencia doméstica, problemas mentales y físicos, y otras muertes accidentales. El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia del consumo de alcohol en muertes registradas por el Cuerpo Médico Forense y Morgue Judicial de San Miguel de Tucumán, durante el período Marzo 2001 – Agosto 2003. Se estudiaron 403 casos, registrándose entre otras variables el nivel de alcoholemia y causa del deceso. Para la determinación de alcohol en sangre se utilizó un Cromatógrafo Gaseoso GC17A con detector FID acoplado a un sistema Head Space HSS4 – Shimadzu. La causa del deceso fue diagnosticada por el médico forense de turno luego de realizada la pericia autopsica. Se utilizaron técnicas estadísticas para datos univariados y bivariados: Análisis Exploratorio y Descriptivo de datos. En el período estudiado 2001,

2002, 2003, los porcentajes de alcoholemias positivas fueron de aproximadamente un 37%, de los cuales, un 92%, 97,2% y 100% fueron respectivamente, los casos que excedieron el valor aceptable de 0,5 g / l. Las causas de muertes más frecuentes en 2001 fueron: Homicidio con armas de fuego (HAF) y Accidentes de tránsito (AT), que se presentaron mayormente en edades de 21 a 30 años y 41 a 60 años; en 2002 la principal causa de muerte fue AT en edades entre 21 a 30 años, mientras que en 2003 nuevamente predominó HAF en edades entre 21 a 30 años. La mayoría de los decesos corresponden a víctimas del sexo masculino (81,5 % o más); en el sexo femenino, hubo un incremento de un 44,53% en 2003 con respecto a 2002. En referencia a las edades de los varones muertos: en el año 2001 se observó un predominio del grupo etario de 41 a 60 años, mientras que en los años 2002 y 2003, fue entre 21 y 30 años. Las edades predominantes de las mujeres fallecidas en 2001 y 2003 fueron de 41 a 60 años, mientras que en 2002 se distribuyeron entre 21 a 40 años. A partir de todo lo expuesto es posible concluir que: El porcentaje de alcoholemias positivas en los decesos se mantiene constante aproximadamente a través de los años, y casi el 100% de casos presenta valores punibles. En las edades de deceso hay una tendencia de disminución.

### POBLACION RURAL Y ARSENICO EN LA PROVINCIA DE TUCUMAN

#### Arsenic in rural population in Tucumán

Freidenberg de Jabif E.; Gandur M.J.; Soria N.; Riera de Martínez Villa N.

Departamento de salud Pública (Or. Toxicología) FM. Av. Roca 1900. Tucumán. E-mail: ejabif@ciudad.com.ar

El arsénico está presente en el ambiente de forma natural y como consecuencia de la actividad humana. Por la conformación de rocas del subsuelo situado al este de la provincia de Tucumán, existen napas subterráneas de agua con contenido arsenical variable, de acuerdo al área geográfica y a la profundidad de las mismas. Los objetivos de este trabajo fueron: a) definir el nivel de arsénico en el agua de pozo en una zona endémica; b) buscar posibles lesiones cutáneas de hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) en el grupo poblacional estudiado; c) confirmar la presencia de arsénico en pelo de los pobladores examinados. Para dichos objetivos se realizaron diferentes visitas a Ranchillos (Departamento Cruz Alta), a la escuela Capitán Diego Pereyra de Graneros, la escuela N° 273 Coronel Larrabure de Mancopa (Departamento Leales) y examinamos a 234 personas, padres, alumnos, docentes y residentes de las zonas mencionadas.

Se recolectaron datos individuales de las personas examinadas, se realizó un examen físico de la piel; y se recolectó pelo. También se recolectó agua de pozo que consumía esa población. El examen físico realizado en las 234 personas (38.46% eran

menores de 10 años, 49.57% entre 11 y 20 años y 11.53% entre 21 y 70 años) reveló la presencia de alguna alteración cutánea descrita en el HACRE en un 8.11%. Las concentraciones de arsénico en el agua variaron entre 0,01 y 1 mg/litro. Los valores de arsénico en pelo oscilaron entre 0,04 y 0,57 mg/g de pelo.

El 16% de las muestras de agua superaron el valor máximo para agua potable en Tucumán, que es de 0,05 mg/l. Este es un valor en revisión, por haberse establecido en base a la ingestión crónica por el agua y la aparición de lesiones cutáneas de HACRE, pero no contempla los efectos cancerígenos. El examen físico de piel realizado evidenció patología referida en HACRE. En pelo todas las muestras evaluadas presnetaron arsénico, dentro de los valores referenciales para sujetos no expuestos laboralmente.

## INDICES - INDEXES

### AUTORES - AUTHORS

Aguirre, J.C. ....	51	Hikichi, N. ....	47
Albornoz Piossek, C.S. ....	66	Iriarte, M. ....	51
Alzogaray, R.A. ....	53	Ivancich, M. ....	48
Apolonio, G. ....	51	Jiménez, H.E. ....	66
Aristu, R.F. ....	62	Laborde, A. ....	44
Castro, G.D. ....	54	La Pasta, A. ....	50
Coppo, G. ....	51	Lanzetta, M. ....	55
Curci, O.H. ....	59	Lara, A.L. ....	51
Chávez Haro, A.L. ....	64	Lombardo, G. ....	63
Chávez, A. ....	64	López, C.M. ....	64
Chinen, I. ....	65	Lorenzo, J.L. ....	59
D'Angelo C. ....	47	Mañay, N. ....	45
Daives, S.C. ....	66	Martínez Cortes, S. ....	55
De Oto, L. ....	51	Martins, L.V. ....	57
De Pietri, D.E. ....	51	Mastandrea, C. ....	62
de Roodt, A. ....	64	Meinardi, E. ....	54
Di Biasi, B. ....	58	Méndez, D. A. ....	55, 56
Elías, A. ....	66	Mudry, M. D. ....	54
Evangelista de Duffard, A.M. ....	53	Napoli, M. ....	47
Ezpeleta, D.C. ....	63	Paniagua, J. ....	64
Fernández, M.E. ....	57	Pereyra A. R. ....	55
Fernández, R. ....	53	Pérez, M. del R. ....	48, 49
Fernández, R. A. ....	61	Riera de Martínez Villa, N. ....	66
Ferrari, L.A. ....	60	Rivas, M. ....	62
Ferrer, S. ....	56	Rizzo, I. ....	61
Flores, Y. ....	45	Robles, L. E. ....	64
Fonovich, T.M. ....	46	Ryczel, M. E. ....	51
Frade, H. ....	61	Solis D. ....	47
Freidenberg de Jabif, E. ....	66	Soria, N. ....	66
Fulco, K. ....	65	Villaamil Lepori, E. ....	46
Gandur, M.J. ....	66	Viñuela R.D. ....	55
García, C. ....	64	Vohn, G. ....	55
García, S.I. ....	49	Yanicelli, M.T. ....	57
Gisone, P. ....	49		