

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 28
N° 3
Diciembre 2020

Acta Toxicológica Argentina es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina.

Tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, resúmenes de tesis, imágenes, cartas al editor y noticias.

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

Se encuentra indexada en los siguientes directorios

Biblioteca Virtual en Salud
Chemical Abstract Service
Directory of Open Access Journals
Directory of Open Access Resources
Latindex



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)

Adherida a la IUTOX

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión directiva

Presidente

Mirtha M. Nassetta

Vicepresidente

Ricardo A. Fernández

Tesorera

Mirta Ryczel

Secretaria

Julieta S. Borello

Vocales

Fernanda Simoniello

Jorge Zavatti

Patricia Lucero

Vocales suplentes

Ana Irene Cañas

Augusto Piazza

Noemí Reartes

Comité científico

Aldo Sergio Saracco

Silvia Cristina Cortese

María Graciela Bovi Mitre

Gerardo Daniel Castro

Adriana Silvia Ridolfi

Órgano de fiscalización

Daniel González

Patricia Quiroga

Adriana Piñeiro

Tribunal de honor

José A. Castro

Edda C. Villaamil Lepori

Elda Cargnel

Acta Toxicológica Argentina

Director

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

Comité de redacción

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

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

Valentina Olmos, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

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

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

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

Comité de apoyo

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

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

Rodrigo D. Laskowicz, *INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".*

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

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

Comité editorial

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

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

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

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

Jean-Philippe Chippaux, *Institut de Recherchepour le Développement; Institut Pasteur de París, Francia.*

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

Heraldo Nelson Donnenwald, *Universidad Favaloro, Argentina.*

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

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

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia.*

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

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

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

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

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

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

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

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

Haydée N. Pizarro, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICE

(CONTENTS)

Artículos originales

Relación Dosis de oxígeno-Celeridad en la oxigenación hiperbárica para intoxicación con monóxido de carbono

Martinel-Ferreyra, Fernando Ramiro; Mastroianni, Clara Isabel; Arredondo Sánchez, Verónica; Sánchez, Roberto Sebastián; Alterini, Pablo; González, Mauro; Romero- Feris, Delfina; Arredondo, Carlos Félix 73

Caracterización epidemiológica de las exposiciones a dióxido de cloro/clorito de sodio en el contexto de la pandemia COVID-19: Reporte de los centros toxicológicos de América Latina

Aldo Sergio Saracco; Banny Zelada; Jorge Olivares; Marli Bettini; Sandra Solari G.; Diana Pava; Yezid Niño; Viviana Ramos; Judith Venegas; Eduardo Puente; Carolina Guzmán-Quilo; Magda Hernández; Estefanía González-Alvarez; Hildauro Acosta de Patiño; María Noel Tortorella; Mariano Madurga 82

Actualización

Toxinas Algales en el Mar Argentino: nuevos hallazgos, nuevos desafíos

Montoya, Nora G.; Carignan Mario O.; Mattera María Belén 92

Instrucciones para los autores 108

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

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

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

Relación Dosis de oxígeno-Celeridad en la oxigenación hiperbárica para intoxicación con monóxido de carbono Oxygen Dose-Implementation Celerity relationship in hyperbaric oxygenation for carbon monoxide poisoning

Martinel-Ferreira, Fernando Ramiro¹; Mastroianni, Clara Isabel¹; Arredondo Sánchez, Verónica¹; Sánchez, Roberto Sebastián²; Alterini, Pablo³; González, Mauro³; Romero- Feris, Delfina⁴; Arredondo, Carlos Félix*

¹Centro Médico BioBarica Bariloche, Emilio Frey 111, San Carlos de Bariloche, Argentina. ²Centro Médico BioBarica Paraná, Paraná, Entre Ríos, Argentina. ³Centro Hiperbárico Valencia, Valencia, España.

*carfe1944@gmail.com

Recibido: 15 de diciembre de 2019

Aceptado: 23 de diciembre de 2020

Resumen. Se realiza una revisión narrativa que plantea una reflexión acerca del rol de la oxigenación hiperbárica en la recuperación de los intoxicados con monóxido de carbono (ICO). La relación presión de tratamiento de oxigenación hiperbárica (TOHB), o sea dosis de oxígeno, y demora en su implementación son descriptas en esta revisión. Se presentan 9 casos de pacientes con ICO tratados con TOHB a 1,45 ATA (Atmósferas absolutas) por falta de acceso a TOHB de alta presión. Si bien es necesario investigación adicional, sugerimos que esta modalidad terapéutica a 1,45 ATA para ICO debe ser elegida frente al oxígeno normobárico, y considerada cuando las instalaciones de alta presión no están disponibles a distancias razonables.

Palabras clave: Monóxido de carbono; Oxígeno hiperbárico; Carboxi-hemoglobina.

Abstract. A narrative review that raises a reflection about the role of hyperbaric oxygenation in the recovery of monoxide carbon (CO) poisoning is carried out. A description of the relationship of the pressure of hyperbaric oxygen therapy (HBOT), oxygen dosage, and the delay in its implementation was done. Nine cases of intoxications treated with HBOT at 1.45 ATA due to lack of access to high-pressure HBOT were presented. While additional research is necessary, we suggest that this therapeutic modality at 1.45 ATA (Absolute Atmospheres) should be chosen instead of normobaric oxygen therapy for CO poisoning, and considered when high pressure facilities are not available at reasonable distances.

Keywords: Carbon monoxide; Hyperbaric oxygen therapy; Carboxy-hemoglobin.

Introducción

La exposición accidental o intencional al gas monóxido de carbono (CO) puede producir intoxicación (ICO), cuyas características y sintomatologías dependen de la dosis, el tiempo de exposición, la combinación con otros gases tóxicos y la susceptibilidad del huésped (Lin *et al.* 2018). CO es un gas incoloro, insípido e inodoro emitido por combustión incompleta en aparatos de uso doméstico o incendios y muchas veces el diagnóstico de ICO se ve dificultado por la inespecificidad de los síntomas y signos, siendo subdiagnosticado en el ámbito clínico (Stoller 2007).

Los efectos de la ICO sobre la salud van desde molestias como mareos, cefaleas, desorientación, pasando por las secuelas cardíacas y neurológicas incluso de aparición tardía, llegando en algunos casos hasta la muerte del paciente (Rose *et al.* 2017). El objetivo principal del tratamiento

es evitar la muerte y las secuelas neurológicas y neuropsiquiátricas, ya que pueden aparecer entre el día 4 hasta las 5 semanas luego de ocurrido el accidente, pudiéndose volver crónicas (Stoller 2007).

Las lesiones causadas por la exposición a CO en concentraciones tóxicas, se deben principalmente a la generación de un estado de hipoxia, con la consecuente formación de carboxihemoglobina (COHb), mioglobina y bloqueo mitocondrial de la cadena respiratoria. De esta forma, interrumpe la respiración celular y causa la producción de especies reactivas de oxígeno, apoptosis, inflamación y necrosis neuronal (Rose *et al.* 2017).

La oxigenación desbloquea la función mitocondrial siendo la reactivación mitocondrial uno de los principales objetivos de la terapia para evitar las secuelas y disminuir la mortalidad (Jang *et*

al. 2018). Este desbloqueo debe realizarse preferentemente dentro de las 6 horas de la ICO para revertir los daños cardíacos y neuronales (Altintop *et al.* 2018). Así, la administración sistémica de oxígeno (O₂) desde una fuente externa, en lo posible mediante oxigenación hiperbárica, constituye el tratamiento convencional de primera elección en ICO en ciertas condiciones (Altintop *et al.* 2018; García 2016).

El oxígeno administrado en ambiente presurizado (tratamiento de oxigenación hiperbárica o TOHB) es diluido en plasma y transportado en forma sistémica independientemente de la hemoglobina. A mayor presión de tratamiento, mayor dosis de oxígeno diluido, y el objetivo de TOHB es mantener los niveles de oxígeno en el rango terapéutico sin superar los umbrales tóxicos (Cannellotto *et al.* 2019).

A pesar de que algunos ensayos de TOHB versus grupo control muestran beneficios controversiales en los beneficios (Rose *et al.* 2017), la ICO es reconocida desde hace mucho tiempo dentro de las indicaciones absolutas de TOHB por importantes sociedades científicas (Weaver 2014; Mathieu *et al.* 2017). Un reciente metanálisis reporta una significativa disminución de riesgo en desarrollar enfermedad neurológica tardía en los pacientes que reciben TOHB versus los que recibieron oxígeno normobárico (Lin *et al.* 2018). En muchos casos no fue considerado el tiempo de instauración de la terapia como una de las variables importantes de respuesta al tratamiento y muchas veces no se conoce el momento exacto de exposición al CO ni se diferencian los grados de ICO entre severos moderados y leves (Lin *et al.* 2018; Altintop *et al.* 2018). En algunos estudios se logra disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas de manera significativa cuando se compara TOHB con oxígeno normobárico en el tratamiento de ICO (Hawkins *et al.* 2000; Stoller 2007).

En Argentina, el Plan Médico Obligatorio no incluye actualmente TOHB como intervención aprobada para ICO. Sin embargo, el consenso de Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de las ICO del Ministerio de Salud de la Nación sugiere TOHB como tratamiento en intoxicaciones severas (García 2016). Aunque la indicación de TOHB sigue siendo controvertida, el oxígeno hiperbárico aumenta la cantidad de oxígeno disuelto alrededor de 10 veces permitiendo satisfacer las necesidades metabólicas básicas. Por lo tanto, la TOHB, en caso de estar disponible (la disponibilidad de Cámara Hiperbárica es una limitante frecuente), debería ser tenida en cuenta para aquellos pacientes que presenten

intoxicaciones graves dentro de las 6 a 12 hs de la exposición/intoxicación aguda (García 2016; Hawkins *et al.* 2000; Weaver 2009). También se debe considerar TOHB en pacientes que presentaron síncope, convulsiones, coma, isquemia cardíaca o pacientes sintomáticos o asintomáticos con COHb $\geq 20\%$ (García 2016).

La tasa promedio de notificaciones de ICO para toda Argentina en el período 2011- 2015 es de 8 cada 100.000 habitantes. Para algunos años se observan valores superiores a 20 / 100.000 como en Catamarca, Chubut, Neuquén, Río Negro, San Juan, San Luis y Tierra del Fuego, y entre 10 y 20 / 100.000 habitantes en Mendoza, Santiago del Estero y Tucumán (Figura 1A y 1B) (García 2016). La mayoría de la evidencia sobre la eficacia de TOHB en ICO está realizada con cámaras hiperbáricas que realizan el tratamiento a presiones ≥ 2 ATA (alta presión). En nuestro país, al momento de realizar este estudio las cámaras hiperbáricas de presiones ≥ 2 ATA (atmósferas absolutas), se encuentran distribuidas en 8 provincias (<http://www.samhas.org.ar/Red-Nacional/>), muchas veces en ciudades portuarias, ya que se utilizan también para Medicina Subacuática (Figura 1C). Sin embargo, el surgimiento de cámaras hiperbáricas que trabajan a presiones menores (Cannellotto *et al.* 2019) y la distribución de estas cámaras a nivel de nuestro país en este momento (<http://www.aamhei.com/red-de-centros/>) hacen hoy accesible la TOHB en provincias donde ICO es muy elevada como es el caso de la provincia de San Juan. En esa provincia por ejemplo se encuentran dos centros de Medicina hiperbárica con cámaras de presiones menores y ningún centro que posea cámaras hiperbáricas de alta presión (Figura 1D). En consecuencia, el advenimiento y disponibilidad de cámaras hiperbáricas que trabajan a presiones menores ha planteado en el área de Salud nuevas incógnitas. Surge la necesidad del análisis de la eficacia de estas presiones de TOHB (o dosis de oxígeno hiperbárico) en ICO y en la prevención y tratamiento del síndrome neurológico tardío. La evidencia de los beneficios de TOHB en ICO se refiere principalmente a estudios realizados a alta presión (Lin *et al.* 2018). Con el surgimiento de nuevos paradigmas en TOHB (Cannellotto *et al.* 2019) la accesibilidad de las cámaras que trabajan a presiones menores de tratamiento ha aumentado, siendo esta condición terapéutica elegida frente a la oxigenación normobárica que, si bien muchas veces constituye la única alternativa terapéutica, no tiene buenos resultados en comparación con TOHB (Lin 2018; Stoller 2007; Hawkins *et al.* 2000; Weaver 2009).

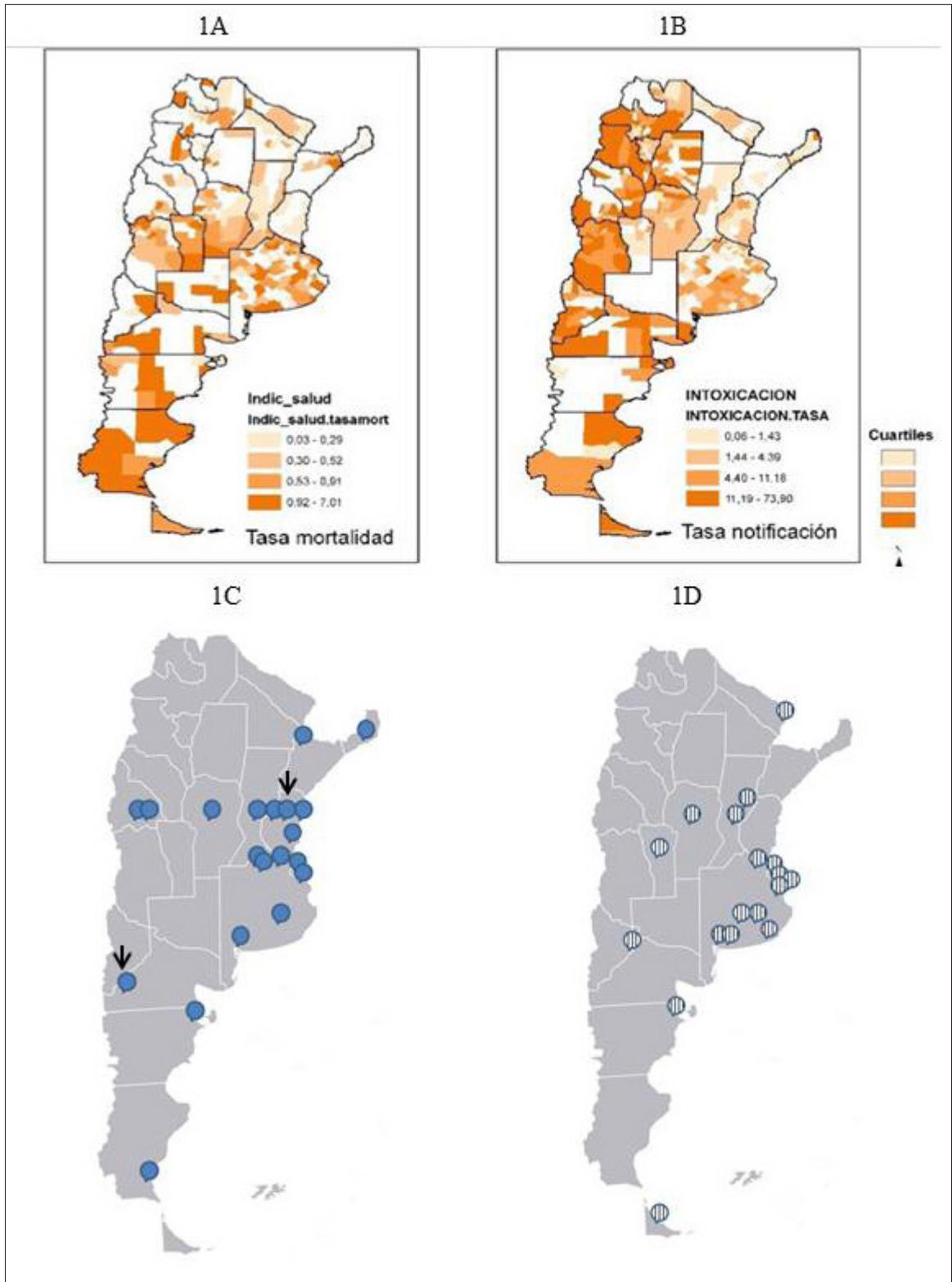


Figura 1. Tasa de mortalidad (1A) y notificación (1B) de casos de intoxicación con monóxido de carbono (ICO) en Argentina período 2005-2012. (Fuente DEIS. SNVS 2013). Distribución de centros de Medicina Hiperbárica con cámaras hiperbáricas a 1,45 ATA (1C) (Fuente www.biobarica.com). Las flechas indican los centros dónde fueron tratados los casos de ICO. Distribución de centros de Medicina Hiperbárica con cámaras hiperbáricas de alta presión (1D) (Fuente www.samhas.org.ar).

Las nuevas perspectivas en la práctica médica de ICO plantea un nuevo desafío: demostrar la eficacia de TOHB con cámaras hiperbáricas de menor presión de tratamiento que las presiones para las que ya existe evidencia, plantear su utilidad y beneficio frente a la oxigenación normobárica y determinar las variables que pueden tener influencia en la respuesta al tratamiento.

Como antecedente existe evidencia emergente con muy buenos resultados en el tratamiento de ICO, incluso en el tratamiento de síndrome neurológico tardío, realizado con TOHB a 1,5 ATA (Stoller 2007). Algunos autores sugieren que la dosis de oxígeno efectiva y el protocolo de implementación (1 dosis o varias dosis diarias) de oxígeno hiperbárico para TOHB todavía no se conoce (Stoller 2007; Weaver 2009). Por lo tanto, si bien hay pocos antecedentes de uso de TOHB a menor presión para tratar la ICO, esta alternativa debe ser considerada cuando sólo se dispone de oxígeno normobárico, no hay acceso a cámaras hiperbáricas de alta presión o no se justifica el riesgo de trasladar al paciente a distancias lejanas para recibir TOHB con cámaras de alta presión dentro de las 24 hs de la intoxicación.

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis descriptivo retrospectivo de todos los casos de ICO tratados dentro de la red de centros de medicina hiperbárica que utilizan cámaras hiperbáricas a 1,45 ATA de tecnología *Revitalair* 430 durante el período de 2016- 2019.

Materiales y Métodos

Se realizó la revisión a través de la herramienta informática *Hipermed* incorporada al bgs (Biobarica Global System) donde los centros de la red Biobarica registran en forma voluntaria y anónima la casuística de cada centro. Al mismo tiempo, se realizó encuesta a los diferentes profesionales a cargo de los centros nacionales y españoles de la red de centros Biobarica (20 en Argentina y 16 en España centros al momento de realizar el estudio).

El tratamiento de oxigenación hiperbárica se realizó con cámaras hiperbáricas *Revitalair* 430 a 1,45 ATA y oxígeno cercano al 100% utilizando concentradores de oxígeno (Airsep NewLife intensity 10 litros por minuto) y mascarillas con reservorio. Todos los pacientes firman el consentimiento informado de tratamiento y de consentimiento para la publicación de los datos y los profesionales se comprometen a mantener las leyes de confidencialidad vigentes en cada región y las buenas prácticas clínicas.

Resultados

Se registraron 9 casos en el período de estudio (2015-2019). En la *Tabla 1* se observa una síntesis del tiempo de instauración, protocolo del tratamiento realizado y beneficio clínico reportado en los diferentes casos.

En Argentina se trataron 8 pacientes en total. Seis casos clínicos provenían de Bariloche y 2 casos (1 pediátrico y 1 adulto) se trataron en Paraná. Se realizó el tratamiento en 1 paciente en España. En todos los casos de Argentina no había en ese momento centros con cámaras hiperbáricas de alta presión en esa ciudad y la más cercana se encontraba a más de 400 km. En el caso de España el acceso a la misma se encontraba demorado por falta de disponibilidad inmediata de cámara hiperbárica de alta presión (Caso 8).

Caso clínico 1. Hombre de 51 años, bombero voluntario que ingresó a incendio domiciliario sin protección. Sufrió desvanecimiento en el sitio del incendio y se constató que existía combustión de plástico en el mismo (probable presencia de cianhídrico). Se diagnosticó ICO severa en el hospital zonal, donde recibió oxigenoterapia normobárica sin respuesta. A las 24 horas el paciente se derivó al centro de Medicina Hiperbárica en estado de coma grado 1 de Glasgow 12 puntos, con hemiplejía izquierda, desviación conjugada de los ojos hacia la derecha, Babinski bilateral más pronunciado en pie izquierdo, tos irritativa. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se evidenció un severo extenso compromiso de sustancia blanca y ganglios de la base hemisférica (*Figura 2*). Realizó 6 sesiones totales con TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ (2 sesiones diarias durante 3 días), con separación de 6 a 9 horas entre sesiones. El paciente recuperó la conciencia después de la primera sesión de TOHB, se conectó con el medio, sin memoria reciente, persistiendo bradipsiquia y parálisis braquerostral izquierda. Recuperó movimiento ocular normal.

En el día 4 el paciente se derivó a centro de referencia a 1583 km de distancia para recibir TOHB con cámaras hiperbáricas de alta presión. Luego de 2 meses, el paciente regresó sin secuelas neurológicas y ubicación temporo-espacial normal y función cognitiva normal.

Caso clínico 2. Mujer de 60 años, empleada doméstica que sufrió ICO domiciliaria. Presentó malestar general, cefalea, estado nauseoso y mareos, con orientación espacio temporal normal, taquicardia (104/min), normotensa y con frecuencia respiratoria normal. Alrededor de 5 horas después ingresó al hospital zonal con COHb de 19,6% y se realizó 1 sesión de 90 minutos de TOHB a 1,45 ATA \approx

Tabla 1. Características y mejora clínica de los pacientes intoxicados con monóxido de carbono que recibieron Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB) $\approx 100\%O_2$ a 1,45 ATA.

Caso	Edad	COHb	In (ses)	Síntomas	Mejoría clínica/ Secuelas neurológicas al control
1	51	$\geq 50\%$ incendio	48 horas (6) y luego traslado a centro de alta presión	Escala Coma de Glasgow (GCS): 12.	GCS 15/15, recuperación cognitiva y ubicación temporo-espacial normal/hemiparesia.
2	60	19,6%	5 horas (1)	Malestar cefalea, náuseas, mareos.	Resolución de los síntomas /sin secuelas neurológicas.
3	54	25%	24 horas (2)	Malestar cefalea, náuseas, mareos.	Resolución de los síntomas /sin secuelas neurológicas.
4	25	35%	12 días (10)	Desvanecimiento, confusión, cefaleas, náuseas y vómitos. Persistencia y progresión de parestesias en miembros, mialgias.	Resolución de síntomas neurológicos/rigidez en pantorrillas.
5	37	30%	23 días (10)	Trastornos de sensorio, cefaleas. Surgimiento de parestesias en miembros y peribucales y en hemicara izquierda.	Atenuación de los síntomas neurológicos/ Se observa en RMN infartos lacunares.
6	25	$\geq 30\%$	12 días (10)	Desvanecimiento. A los 12 días parestesias y calambres en miembros superiores e inferiores.	Eliminación de los síntomas neurológicos/ Sin secuelas neurológicas.
7	7	17%	4 horas (1)	Síncope, luego cefaleas, malestar.	Desaparición de síntomas/Sin secuelas neurológicas.
8	69	15,4%	12 horas (2)	Cefalea, malestar general, disfasia, hemiparesia izquierda y desorientación.	Desaparición de los síntomas/ Sin secuelas neurológicas.
9	28	11,7%	6 horas (1)	Cefalea intensa, somnolencia.	Desaparición de los síntomas/Sin secuelas neurológicas.

COHb: Carboxihemoglobina; In: tiempo de inicio de TOHB; ses: sesiones totales recibidas; RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

100 % O_2 disminuyendo de manera significativa la sintomatología y normalizando los niveles de COHb. Fue dada de alta sin trastornos neurológicos y con controles posteriores normales.

Caso clínico 3. Mujer de 54 años. Intoxicación domiciliar con CO que ingresó a un sanatorio privado con dosaje de COHb de 25%. Presentó trastornos de sensorio, malestar general, cefaleas, sensación de inestabilidad, normotenso y examen cardiológico normal. Luego de 24 horas se realizaron 2 sesiones diarias de 90 minutos de TOHB a 1,45 ATA $\approx 100\% O_2$ con mejoría neurológica notable.

Los tres siguientes casos son empleadas de comercio que se intoxicaron el mismo día por una caldera con deficiente ventilación y combustión.

Caso clínico 4. Mujer de 25 años. La paciente fue ingresada a un sanatorio privado luego de un

desvanecimiento con confusión, cefaleas, náuseas y vómitos. Se constató un nivel de COHb de 35%. Recibió oxigenoterapia normobárica y al lograrse varios descensos de CO en sangre se solicitó interconsulta con neurología. Luego del alta persistió el malestar general, mialgias, parestesias en brazos y piernas, debilidad muscular en miembros inferiores, reflejos y lentitud en los movimientos que se hicieron más intensos en las semanas subsiguientes. Inició TOHB 12 días después del incidente recibiendo 10 sesiones de 60 min a 1,45 ATA $\approx 100\% O_2$ (1/día). Luego del tratamiento resolvieron la mayoría de los síntomas neurológicos aunque con trastornos esporádicos de atención, dureza y pesadez en pantorrillas de ambas piernas.

Caso clínico 5. Mujer de 37 años. Intoxicada en el mismo momento que el caso anterior. In-

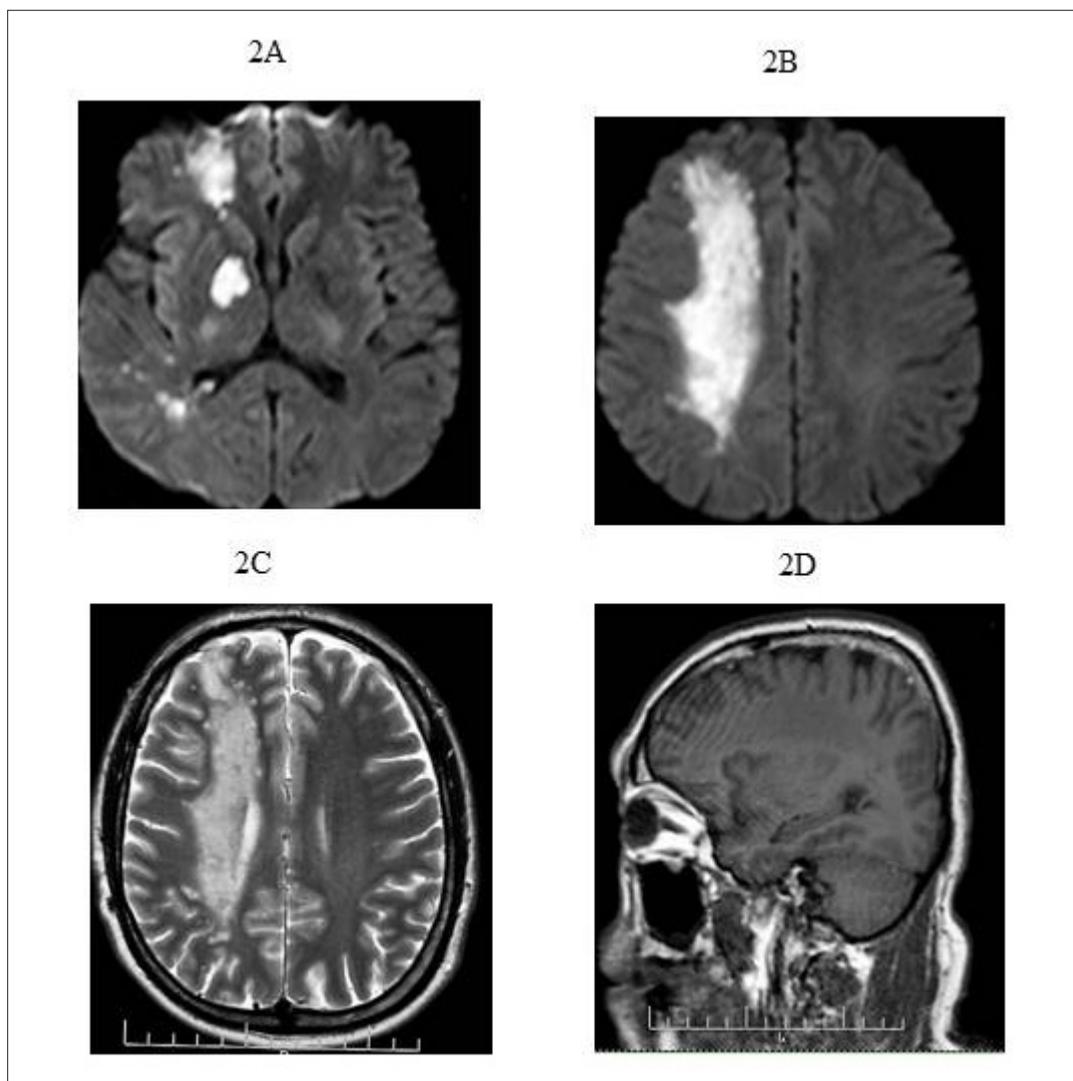


Figura 2. Resonancia magnética nuclear de caso 1 antes del inicio de TOHB. Secuencias FLAIR corte axial de cerebro se observa edema a nivel de sustancia blanca a distintas secuencias de cortes (inferior y más alto) (2A y 2B) . En corte axial en T2 (2C) se observa edema y se evidencia en corte sagital (2D) que compromete la zona frontal y parietal derecha del parénquima cerebral.

gresó a otra clínica con trastornos de sensorio, cefaleas y COHb > 30%. Fue tratada con oxígeno normobárico y al recuperarse se dio de alta con control neurológico posterior. A los 23 días del evento presentó parestesias en miembros superiores e inferiores y parestesias peribucales y en hemicara izquierda que incluso la despertaban a la noche. Se procedió a realizar TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ logrando una marcada atenuación de los síntomas con 6 sesiones, sin desaparecer completamente. En RMN inmediata a la intoxicación se presentó lesión compatible con infartos lacunares. La paciente sigue en evaluación neurológica, aunque por falta de cobertura médica TOHB tuvo que ser discontinuado.

Caso clínico 6. Mujer de 25 años. Intoxicación coincidente con caso 4 y 5. Fue atendida en una clínica donde refirieron un valor de COHb > 30% (sin valor exacto). Luego de un desvanecimiento se consultó con servicio de neurología y luego del alta se le indicó TOHB 12 días posteriores al evento. Al inicio refirió parestesias persistentes en miembros superiores e inferiores y calambres que desaparecieron por completo después de 10 sesiones de 60 min de TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ (1 por día), sin secuelas neurológicas evidentes hasta la fecha.

Caso clínico 7. Mujer de 7 años, ingresó al hospital con ICO domiciliaria y COHb de 17%. Luego de un síncope por ICO, se constató que

poseía control cardiológico normal, normotensa, sin signos neurológicos. Recibió 1 sesión de 120 minutos de TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ dentro de las 4 horas de admitida al centro médico normalizando la COHb. La niña fué dada de alta sin signos neurológicos y con controles posteriores normales.

Caso clínico 8. Mujer de 69 años, ingresó por cefalea, malestar general, disfasia, hemiparesia izquierda y desorientación de varias horas de evolución. Intoxicación con CO por uso de calentador con gas butano durante la noche anterior. En el momento de la admisión se encontraba normotensa, apirética sin roces ni soplos ni edemas maleolares, pulsos centrales y periféricos conservados y simétricos. A nivel respiratorio se encontraba eupneica con murmullo vesicular conservado y pares craneales normales, pupilas isocóricas y normoreactivas, nuca libre sin signos de irritación meníngea ni soplos carotídeos. Con COHb de 15,4% y gasometría venosa (pO₂ 16,0 y saturación de oxígeno 21,7%). La Tomografía Axial Computarizada (TAC) craneal reveló tenue hipodensidad en brazos anteriores de las cápsulas internas, más evidente en izquierda, compatible con hipoxia. Fue tratada con oxígeno normobárico y derivada a TOHB luego de 12 horas. Recibió 2 sesiones de TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ de 90 min normalizando la COHb a 2,6 % y se dio de alta. Al control neurológico a las 4 semanas no se detectaron complicaciones neurológicas.

Caso 9. Hombre de 28 años. Consultó por cefaleas intensas, somnolencia, intoxicado con CO por calefón en el baño y COHb de 11,7% al ingreso al centro de salud. Se realizó 1 sesión de 60 min de TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ dentro de las 6 horas posteriores al ingreso. Normalizó la COHb (a 0,7%) en el control posterior a la sesión de TOHB y se encontraba normotenso, frecuencia cardíaca normal, sin alteraciones cardiológicas y con control neurológico normal. El servicio de neurología planteó realizar módulo de 10 sesiones diarias posteriores al incidente como medida preventiva al síndrome neurológico tardío y por consenso de profesionales y cobertura médica. El paciente se encuentra actualmente en tratamiento y controles neurológicos.

Discusión

A pesar de que algunos estudios arrojan resultados controversiales (Rose *et al.* 2004), existe evidencia de que TOHB puede disminuir las secuelas neurológicas cuando se instaura dentro de las 24-48hs en vez del oxígeno normobárico (Lin 2018). Así, en la mayoría de los países las

sociedades científicas consideran la ICO como una indicación absoluta de tratamiento (Mathieu *et al.* 2017; Weaver 2014). En Argentina, a pesar de no estar incluido en el plan médico obligatorio, se recomienda la implementación de TOHB cuando hay desvanecimiento o síncope, embarazo, COHb \geq 20% o signos neurológicos en el momento de la intoxicación aguda entre otras condiciones (García 2016).

Si bien la mayoría de la evidencia es realizada con presiones iguales o mayores a 2 ATA, la dosis de oxígeno necesaria para la prevención del síndrome neurológico tardío todavía no se conoce y es una variable importante a considerar cuando no hay acceso a cámaras hiperbáricas de alta presión y la única alternativa es el oxígeno normobárico (Stoller 2007).

En el caso presentado de intoxicación severa (caso 1), el paciente salió del coma luego de la primera sesión de TOHB a 1,45 ATA, lo que permitió mejorar las condiciones para que el paciente pueda ser trasladado a un centro con cámaras de alta presión. Los casos 2 y 3 son casos de intoxicaciones leves y moderadas que recibieron TOHB a 1,45 ATA a las 6 y 24 horas respectivamente. Es notable la mejoría a nivel neurológico y la disminución de los síntomas en la fase aguda. En el mismo sentido los casos 7, 8 y 9 lograron disminuir significativamente la COHb utilizando TOHB a 1,45 ATA rápidamente.

Los casos clínicos 4, 5 y 6 en realidad fueron casos de síndromes neurológicos tardíos o secuelas neurológicas crónicas en los cuales se logran disminuir algunos síntomas neurológicos. Sin embargo, cabe destacar que la cantidad de sesiones de TOHB son insuficientes para lograr rehabilitación neurológica. Según varios autores, la dosis óptima de oxígeno hiperbárico necesario para la secuela focalizada por hipoxia neuronal es la que se logra con TOHB a presiones menores a 2 ATA (idealmente a 1,5 ATA) y se requieren 20 a 40 sesiones para lograr una mejor respuesta (Efrati 2014; Harch 2012).

La celeridad o rápida implementación de TOHB es sin duda avalado por muchos autores como un factor clave del éxito de TOHB (Lin *et al.* 2018; Altintop *et al.* 2018). Además, algunos autores concluyen que dosis tan altas (cercanas a 2,8 ATA) en ICO severos en la fase aguda puede ser contraproducentes a nivel neurológico y todavía no se conoce la dosis adecuada de oxígeno con mayor eficacia para tratar la neurotoxicidad (Stoller 2007). El tratamiento de oxigenación hiperbárica realizado entre 1,4 y 1,5 ATA no induce la neuroexcitabilidad (Kot 2015), alcanza una hipero-

xia suficiente para perfusión sanguínea cerebral (Rockswold 2010) y se la considera óptima para tratamientos neurológicos (Efrati 2014). Puede llegar a ser una opción terapéutica adecuada y óptima para el tratamiento de ICO.

La accesibilidad de las cámaras hiperbáricas que trabajan a presiones menores a 2 ATA hizo posible que muchos hospitales y centros de salud puedan instalar las mismas sin requerimientos edilicios especiales y ser incorporada como una herramienta dentro de la práctica médica. Las características de portabilidad de estas cámaras de nueva tecnología que trabajan a 1,45 ATA (Cannellotto *et al.* 2019) hacen posible trasladarlas hacia los lugares donde ocurren los incidentes y situaciones de desastres con víctimas múltiples aumentando la disponibilidad y celeridad de TOHB en ICO. Además, el crecimiento exponencial de los centros hiperbáricos que brindan TOHB con estas cámaras (*Figura 1*) ha colocado a la TOHB nuevamente como una alternativa terapéutica y una intervención a evaluar por profesionales, autoridades sanitarias e institucionales para poder lograr disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas de los casos de ICO en las diferentes provincias de nuestro país.

Si bien es necesario investigación adicional, sugerimos que esta modalidad terapéutica a TOHB a 1,45 ATA \approx 100 % O₂ debe ser preferible ante el oxígeno normobárico para ICO, y considerada cuando las instalaciones de alta presión no están disponibles a distancias razonables.

Bibliografía

Altintop I, Akcin ME, Tatli M, Ilbasmsis MS. 2018. Factors that influence the decision for hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in cases of carbon monoxide poisoning: a retrospective study. *Ann. Burns Fire Disasters.* 31(3):168-173.

Cannellotto M, Romero-Feris D, Pascuccio MM, Jordá-Vargas L. 2019. Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación. *Asoc. Med. Arg.* 131 (4):12-20

Efrati S, Ben-Jacob E. 2014. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 14(3):233-36.

García SI. 2016. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones por monóxido de carbono. 2a ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones.

Harch PG, Andrews SR, Fogarty EF, Ameu D, Pezullo JC, Lucarini J, Aubrey C, Taylor DV, Staab PK, Van Meter KW. 2012. Case control study: hyperbaric oxygen treatment of mild traumatic brain injury persistent post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder. *Med Gas Res.* 7(3):156-74

Hawkins M, Harrison J, Charters P. 2000. Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy. *British Journal of Anaesthesia.* 84(5): 584-6.

Jang DH, Khatri UG, Shortal BP, Kelly M, Hardy K, Lambert DS Eckmann DM. 2018. Alterations in mitochondrial respiration and reactive oxygen species in patients poisoned with carbon monoxide treated with hyperbaric oxygen. *Intensive Care Med Exp.* 6(1):4.

Kot J, Winklewski PJ, Sicko Z. 2015. Tkachenko Y Effect of oxygen on neuronal excitability measured by critical flicker fusion frequency is dose dependent. *J Clin Exp Neuropsychol.* 37(3):276-84

Lin CH, Su WH, Chen YC, Feng PH, Shen WC, Ong JR, Wu MY, Wong CS. 2018. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 97(39):1-8.

Mathieu D, Marroni A, Kot J. 2017. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 47(1):24-32.

Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, Liu J. 2010. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 112(5):1080-94.

Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, Gladwin MT. 2017. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 195(5):596-606.

Stoller KP 2007. Hyperbaric oxygen and carbon

monoxide poisoning: a critical review. *Neurol Res.* 29(2):146-55.

Weaver LK. 2014. *Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Therapy*

Indications. 13th Edition. Florida (USA): Best Publishing Company.

Weaver LK. 2009. Carbon monoxide poisoning. *NEJM.* 360(12):1217-25.

Caracterización epidemiológica de las exposiciones a dióxido de cloro/clorito de sodio en el contexto de la pandemia COVID-19: Reporte de los centros toxicológicos de América Latina
Epidemiological characterization of exposures to chlorine dioxide/ sodium chlorite in the context of the COVID-19 pandemic: Report of Poison Control Centers in Latin America

Aldo Sergio Saracco¹, Banny Zelada², Jorge Olivares², Marli Bettini³, Sandra Solari G.³, Diana Pava⁴, Yezid Niño⁴, Viviana Ramos⁵, Judith Venegas⁶, Eduardo Puente⁶, Carolina Guzmán-Quilo^{7,*}, Magda Hernández⁷, Estefanía González-Alvarez⁷, Hildaura Acosta de Patiño⁸, María Noel Tortorella⁹, Mariano Madurga¹⁰

¹Centro Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT, Departamento de Toxicología, Ministerio de Salud, Talcahuano 2194-Godoy Cruz, Mendoza, Argentina (5547). ²Centro de Información Toxicológica, CIAT, Departamento de Emergencia, Hospital Universitario Japonés de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, Tercer Anillo Externo Av. Guapa y Av. Paraguay. Casilla Postal: 4907. ³Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos, Pontificia Universidad Católica de Chile, CITUC, Lira 63, 2° piso, Santiago, Chile. ⁴Consejo Colombiano de Seguridad - Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos CISPROQUIM-Bogotá Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, Cra. 20 No. 39-52, Bogotá, Colombia. ⁵Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, CNCI, Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social, Calle 20 Avenida 0 Contiguo al Hospital San Juan de Dios, Paseo Colon, San José, Apartado postal 1654-1000, Costa Rica. ⁶Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico CIATOX. Ministerio de Salud Pública, Servicio Integrado de Seguridad ECU 911, Calle Julio Endara s/n. Sector Parque Itchimbía, Quito, Ecuador. ⁷Centro de Información y Asesoría Toxicológica CIAT, Departamento de Toxicología, Escuela de Químicas Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. 3° calle 6-47 zona 1, 01001, Ciudad de Guatemala, Guatemala. ⁸Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos, CIIMET Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, Urbanización El Cangrejo-Vía Simón Bolívar (Transistmica) con la intersección de la Avenida Manuel Espinoza Batista y Avenida José De Fábrega, Ciudad de Panamá, Provincia de Panamá, República de Panamá. ⁹Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT, Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Avenida Italia s/n CP 11600, Montevideo, Uruguay. ¹⁰Consultor en Farmacovigilancia. Docente en el Máster en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Campus Científico- Tecnológico, Universidad de Alcalá de Henares, 28805, Madrid, España.

* toxicologiafarmaciausac@gmail.com

Recibido: 10 de marzo de 2021

Aceptado: 1° de junio de 2021

Resumen. Los centros de información y asesoramiento toxicológico CIATs de América Latina, en el contexto de la pandemia de COVID-19, recibieron una serie de llamadas para consultas y asesoramientos relacionados con el uso de dióxido de cloro/clorito de sodio, que se estaban empleando en el tratamiento o prevención de dicha enfermedad. Dentro de la legislación vigente en los países de América Latina, no se contemplan productos farmacéuticos registrados para uso en humanos, ni se tiene evidencia de registros sanitarios en Europa, Canadá o Estados Unidos para tal fin, que contengan dióxido de cloro o clorito de sodio. Esta publicación, compila la información registrada como parte de la estadística del trabajo de ocho CIATs correspondientes a igual número de países de América Latina. Se identificó sexo, edad, sintomatología, circunstancia y grado de severidad de los 56 casos de pacientes intoxicados con dióxido de cloro/clorito de sodio registrados en el período del 15 de marzo al 30 de septiembre de 2020 en estos ocho países. Los resultados obtenidos confirman que la causa más común fue por mal uso, y el lugar de ocurrencia fue el hogar o sus alrededores, siendo el mayor porcentaje adultos jóvenes comprendidos entre 30 y 49 años. Los síntomas de intoxicación más frecuentemente encontrados fueron gastrointestinales, seguidos de cardiovasculares y respiratorios. La vía de ingreso al organismo en la mayoría de los casos fue por vía oral, reportándose algunos casos por vía inhalatoria, y en el 50% de los casos se constituyeron casos de severidad moderada, severa o fatal (3 fallecimientos). Este estudio contribuye a generar información relevante para las diferentes autoridades sanitarias, los ministerios de salud, las entidades encargadas de inspección, vigilancia y control de los países en los que se comercializan estos productos de manera ilegal por medio de redes sociales y promoviéndolos para uso en humanos para prevenir o curar COVID-19.

Palabras claves: Intoxicaciones; Clorito de sodio; Dióxido de cloro; MMS.

Abstract. The Poison Control Centers in Latin America, in the context of COVID-19 pandemic, received a series of calls for consultations and recommendations related to the use of chlorine dioxide/sodium chlorite, in the treatment or prevention of COVID-19. Under current legislation in Latin America, no pharmaceutical products are registered for use in humans that contain chlorine dioxide or sodium chlorite, nor is there evidence of sanitary registries in Europe, Canada, or the United States for this purpose.

This publication compiles the information registered by eight Poison Control Centers that correspond to the same number of Latin American countries. Sex, age, symptoms, circumstance, and degree of severity of the 56 cases of patients poisoned with chlorine dioxide/ sodium chlorite registered in the period from March 15th to September 30th, 2020 were identified. The results obtained confirm that the most common cause of poisoning was unintentional misuse, all of which occurred at home or its surroundings, with the highest percentage of registered cases being young adults between 30 and 49 years old. The most frequent symptoms of intoxication were gastrointestinal, followed by cardiovascular and respiratory. The route of exposure in most cases was oral, with some cases reported by inhalation; 48.2% of the cases were of moderate, severe, or fatal (3 deaths). This study contributes to the generation of relevant information for different health authorities, ministries of health, entities in charge of inspection, surveillance, and control in countries where these products are illegally marketed through social networks and promoted for use in humans to prevent or cure COVID-19.

Key words: Poisoning; Sodium chlorite; Chlorine dioxide; MMS.

Introducción

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 en América Latina ha dejado millones de enfermos y más de 1.5 millones de muertos, con altas tasas de casos producto de la transmisión local y rápido crecimiento de contagios a nivel regional (WHO 2020). Esto genera una severa sobrecarga en los servicios de salud (OIT 2020; Castro 2020) y un impacto negativo en las economías de los países en vías de desarrollo.

Muchos servicios y atenciones de salud han sido interrumpidos en todo el mundo debido a la limitación de los recursos y a la aprensión general a la hora de hacer uso de los servicios de salud por miedo a contagiarse con la COVID-19 (FDA 2019). En este contexto es que algunos productos que contienen dióxido de cloro (sustancia química usada como desinfectante de superficies y biocida), se han promocionado de manera desacertada como tratamiento preventivo y curativo para la COVID-19, sin contar con ninguna evidencia científica que avale su seguridad y eficacia. Al mismo tiempo numerosas sociedades científicas, agencias reguladoras, gobiernos y expertos han levantado alertas desaconsejando su uso y advirtiéndoles de sus riesgos (AEMPS 2010, 2020; FDA 2019; Ordóñez-Iriarte y Castillo-Lozano 2020; ATA 2020; OPS 2020; REDCIATOX 2020; INVI-MA 2020; RACIM 2020; Ministerio de Justicia 2020). La promoción del uso de dióxido de cloro/ clorito de sodio para tratamiento y prevención de la COVID-19 en varios países, ha generado un incremento en el número de consultas a los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIATs) de América Latina, en las que dichos productos estaban involucrados en casos de intoxicación. Las consultas y/o solicitudes de información se reciben, entre otros, a través de correo electrónico y llamadas a los sistemas específicos de los centros. Los solicitantes corresponden a profesionales de la salud y de la comunidad en general.

Ante esta problemática, la Red de Centros Toxicológicos de Centro América (REDCIATOX 2020) convocó a sus similares, en la Red de Toxicología de América Latina y el Caribe (RETOXLAC 2021), a reunir información sobre casos de intoxicación reportados con los citados productos químicos, a fin de ser analizados estadísticamente y de manera conjunta, integrar el trabajo en red.

El objetivo de este estudio fue caracterizar las consultas por exposición a dióxido de cloro/clorito de sodio, registradas en los centros toxicológicos en el periodo comprendido entre el 15 de marzo y el 30 de septiembre de 2020, a partir de la información reunida.

Dióxido de cloro y clorito de sodio

El dióxido de cloro y su precursor clorito de sodio son químicos comercializados como una Solución Mineral Milagrosa -Mineral Miracle Solution- o Suplemento Mineral Milagroso (MMS), también como Solución de Dióxido de Cloro (CDS) o solución purificadora de agua (WPS). Estas soluciones son promocionadas en redes sociales para tratar distintas enfermedades tan disímiles como el autismo, cáncer, VIH/SIDA, hepatitis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), malaria y gripe H1N1, entre otras, sumándose en el actual contexto de pandemia su uso para la prevención y tratamiento de la COVID-19 (FDA 2019).

Son preparados comercializados por fuera de los canales farmacéuticos, al no ser considerados medicamentos, por no estar aprobados por ninguna autoridad sanitaria en el mundo, debido a su probada toxicidad, falta de evidencia de sus beneficios y de su seguridad para el uso en humanos (AEMPS 2010; Ministerio de Justicia 2020). En ocasiones se utilizan los preparados potabilizadores de agua, cumpliendo requisitos europeos como biocidas, pero con fines presuntamente terapéuticos frente a la COVID-19.

Estas soluciones se promocionan en línea como

una alternativa terapéutica accesible y posible de preparar en domicilio, mezclando clorito de sodio al 25-35% disuelto en agua destilada (precursor), con un ácido, clorhídrico (4%) o cítrico (50%). Formulaciones que lejos están de ser accesibles y fáciles de preparar a nivel doméstico, pues al ser mezclado según instrucciones del vendedor, la reacción entre el clorito de sodio y un ácido, forma dióxido de cloro (ClO_2), un potente gas oxidante, que “no debe ser respirado”, por lo que sus promotores advierten a sus consumidores que deben mantener bien tapado el recipiente donde lo preparan. Estos productos son promocionados, para escapar de los controles sanitarios, como purificadores de agua, en formulaciones que contienen dióxido de cloro al 0,3% (3000 ppm), pero lo recomiendan diluido en agua, en diferentes proporciones según cada situación, pero sin ninguna base científica ni evidencia clínica de eficacia y seguridad.

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA), advirtió por primera vez a los consumidores sobre estos productos en 2010. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en 2010 una nota sobre la retirada del mercado al considerarlo “medicamento ilegal” pues se distribuía con indicaciones terapéuticas y no tenía registro sanitario de medicamento, acción que ha repetido en el 2020 (AEMPS 2010, 2020). En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2016, actuó de manera similar. Estos productos para ser comercializados con indicaciones terapéuticas, deberían previamente estar aprobados por estas administraciones nacionales de control, por lo que al carecer de esta habilitación la recomendación es no utilizarlos con fines medicinales. Sin embargo, muchos distribuidores independientes, pese a estas advertencias, han seguido promoviendo su uso a través de las redes sociales, y vendiendo en línea estos productos como un remedio para tratar disímiles patologías, sin contar con evidencia científica alguna que lo pruebe objetivamente (AEMPS 2010; FDA 2019; Ordóñez-Iriarte y Catillo-Lozano 2020; INVIMA 2020; RACIM 2020; AEMPS 2020; INTCF 2020; RETOXLAC 2021). Con motivo de la pandemia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Ministerios de Salud de varios países de América Latina, se han pronunciado con alertas y notas informativas, previniendo a la población sobre el riesgo del uso de estos productos ilegales y promoviendo la denuncia de quienes los comercialicen (OPS 2020).

En los diferentes escenarios de riesgo de intoxicación por exposición a estos químicos se ha identificado: la ingesta de dióxido de cloro/clorito de sodio, el uso externo de dióxido de cloro/clorito de sodio y la inhalación accidental del gas cloro, durante su preparación doméstica o industrial.

El clorito de sodio (NaClO_2) es una sustancia sólida, de color cristalino blanco. Se utiliza como precursor de dióxido de cloro para purificación del agua, blanqueador de pulpa de madera y textiles, grasas y aceites, desinfectante de uso veterinario. Es un fuerte oxidante y corrosivo en concentraciones al 25% (NCBI 2020a). Las soluciones preparadas en forma artesanal en domicilio a partir de clorito de sodio y un ácido, se asume que tienen concentraciones variadas, por ser difícil establecer las cantidades utilizadas de los precursores químicos y la concentración que alcanza en el agua de solución (EPA 2000). Existe poca información sobre su toxicidad específica en seres humanos. Estudios en animales y casos clínicos reportados muestran efecto irritativo- caustico y daño hematológico: metahemoglobinemia y hemólisis. Estos efectos conllevan complicaciones como coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal (NPIS 2020; Lin y Lim 1993; Romanovsky *et al.* 2013; TOXBASE 2020).

El dióxido de cloro (ClO_2) es un gas amarillo a rojizo o un líquido rojo-amarronado por debajo de 11°C , con un olor desagradable similar al cloro. El vapor concentrado de dióxido de cloro es potencialmente explosivo y no se encuentra en el mercado para usos domésticos. Este gas es muy irritante para los ojos y la vía respiratoria por su acción oxidante fuerte. Lo habitual es encontrar soluciones acuosas, que se usan en la industria para blanquear la pasta de papel, fibras textiles y desinfectar (NCBI 2020b). El dióxido de cloro es utilizado como agente antimicrobiano en soluciones acuosas para lavar frutas y verduras o en el agua de procesamiento de aves de corral a una concentración de 3 ppm de dióxido de cloro residual. Se utiliza también para potabilizar el agua, donde los valores permitidos por las agencias regulatorias en agua de beber, no debe superar los 0,8 mg/l (0,8 ppm) de dióxido de cloro (Patel y Wong 2000).

La inhalación del gas dióxido de cloro puede generar cuadros que van desde simples episodios de tos y disnea, hasta episodios agudos de broncoespasmo, edema de glotis, edema pulmonar, y en ocasiones neumonitis química. Pudiendo también causar irritación ocular, ardor nasal y es-

tornudos. Un síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias puede quedar como secuela (Patel y Wong 2000; TOXBASE 2020; POISINDEX 2020).

La ingesta de solución de dióxido de cloro preparada según las instrucciones del vendedor o de acuerdo a lo recomendado en tratamientos naturistas difundidos por internet, por su potente acción oxidante conlleva la presencia de manifestaciones clínicas locales, donde el ion clorito por transformación del ClO_2 , desnaturaliza las proteínas del epitelio digestivo (interacción con los grupos tiol) generando quemaduras químicas, traducido en la presencia de náuseas, vómitos intensos, diarreas severas, disfagia, intolerancia alimentaria, esofagitis cuadros de gastritis erosiva (TOXBASE 2020). A su vez, los iones de clorito pueden ser absorbidos por difusión pasiva hacia sangre, donde por su acción oxidante provocan hemólisis y generan metahemoglobinemia, además de insuficiencia hepatorenal y trastornos del ritmo cardíaco al prolongar el intervalo QT, entre otros trastornos (Hagiwara e Inoue 2015; Bathina *et al.* 2013). Por lo tanto, son los metabolitos y subproductos del dióxido de cloro (especialmente el clorito) los responsables de los efectos toxicológicos del dióxido de cloro ingerido (Patel y Wong 2000).

La exposición cutánea repetida puede ocasionar dermatitis irritativa, con presencia de piel seca, prurito y distrofia cutánea (TOXBASE 2020).

Materiales y Métodos

Este es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo donde se analizaron todas las consultas por exposición a dióxido de cloro/clorito de sodio, recibidas por los CIATs durante el período comprendido entre el 15 de marzo y el 30 de septiembre de 2020.

Se recopilaron dos tipos de información: casos y solicitudes de información.

Las solicitudes de información son aquellas donde el interlocutor plantea una pregunta relacionada con dióxido de cloro o clorito de sodio y su uso en COVID-19 como tratamiento o como profilaxis.

Los casos son aquellos donde el interlocutor plantea la necesidad de información o asesoramiento porque existe un paciente con historia de consumo de dióxido de cloro o clorito de sodio o derivados, tiene signos y síntomas de intoxicación, y solicita apoyo para el manejo adecuado abordaje del paciente.

Las solicitudes y los casos fueron recibidos por medio de llamadas telefónicas o mensajes a través de aplicaciones de mensajería electrónica para teléfonos inteligentes y medios digitales.

Tabla 1. Centros participantes

País	Centro de Información	Institución
Argentina	Centro Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT	Departamento de Toxicología, Ministerio de Salud Mendoza
Bolivia	Centro de Información Toxicológica, CIT	Departamento de Emergencia, Hospital Universitario Japonés de Santa Cruz de la Sierra
Chile	Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos CITUC	Pontificia Universidad Católica de Chile
Colombia	Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos, CISPROQUIM	Consejo Colombiano de Seguridad
Costa Rica	Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, CNCI	Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense de Seguro Social
Ecuador	Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CIATOX	Ministerio de Salud Pública
Guatemala	Centro de Información y Asesoría Toxicológica, CIAT	Departamento de Toxicología, Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala
Panamá	Centro de investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos	Facultad de Medicina, Universidad de Panamá
Uruguay	Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT	Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Los datos recopilados de los casos y las solicitudes son almacenados en diferentes sistemas de procesamiento de información. Esta información se obtiene desde los sistemas de registro IN-TOX DMS®, CITUC®SRL, EMERQUIM, EPI INFO (3.5.3), Microsoft Excel (Linux Mint WPS 2019) de los CIATs.

Las variables analizadas y los criterios de inclusión fueron: interlocutor, localización del interlocutor, circunstancia de la exposición, localización del incidente, tipo de exposición, agente involucrado, vías de exposición, sexo, edad, sintomatología, escala de severidad.

Con relación a la circunstancia de la exposición (IPCS 2000) y la escala de severidad de intoxicación (Persson *et al.* 1998) se utilizó la clasificación del Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS). El IPCS clasifica las circunstancias de exposición como intencional, no intencional y reacciones adversas. Las no intencionales se sub-clasifican en accidentales, ocupacionales, mal uso, ambientales, alimentaria, medicamento folklórico, accidente químico y otros. Las intoxicaciones intencionales son clasificadas como tentativa suicida, aborto, automedicación, homicidio/malicioso y otros (IPCS 2000).

El período de recopilación de la información fue desde el 15 de marzo al 30 de septiembre de 2020, plazo que incluyó la primera ola de contagios de COVID-19 en la región de América Latina.

Resultados

Los CIATs participantes en el registro compilaron 61 casos, de los cuales 56 cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados. Los 5 restantes correspondieron a pacientes asintomáticos. Los casos de intoxicación o exposición a dióxido de cloro o clorito de sodio según país se muestran en la *Tabla 2*. La mayoría de los casos presentados en los Centros se atribuyen a la intoxicación/exposición a productos a base de dióxido de cloro (91,1%) y el 8,9 % corresponde a clorito de sodio, con un activador ácido. El CIATOX registró el 50% de las intoxicaciones de este reporte, seguidos por el 10,7% del CITUC, el 8,9% el CIAT/Mendoza y CIT cada uno y el 5,35% registrados igual por CIAT, CISPROQUIM, CNCI, CIAT/Uruguay, cada uno.

La proporción de hombres y mujeres fue similar, como se indica en la *Tabla 3*.

En la *Tabla 4* puede observarse que el grupo etario más afectado corresponde a los rangos de edad entre 30-39 años y 40-49 años, constituyendo ambos el 50% de los casos (datos no mostrados) y 9% corresponde a adultos mayores que son

Tabla 2. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro/clorito de sodio, según país.

País	Número de casos	Dióxido de cloro	Clorito de sodio	Porcentaje (%)
Argentina	5	5		8,90
Bolivia	5	4	1	8,90
Chile	6	2	4	10,70
Colombia	3	3		5,35
Costa Rica	3	3		5,35
Ecuador	28	28		50
Guatemala	3	3		5,35
Uruguay	3	3		5,35
Total	56	51	5	
Porcentaje(%)		91,1	8,9	100

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Tabla 3. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro o clorito de sodio, según sexo.

Paciente				Casos	
Hombres		Mujeres		Total	Porcentaje
Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje (%)		
27	48,2	29	51,8	56	100

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Tabla 4. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro/clorito de sodio, según ciclo de vida.

Ciclo de vida de pacientes ⁽¹⁾	Número de casos	Porcentaje (%)
Pedriátrico	1	2
Adolescente	3	5
Adulto	46	82
Adulto mayor	5	9
Desconocido	1	2
Total	56	100

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

(1)Pedriátrico: 0 a 11 años
Adolescente: ≥12 - <18 años
Adulto: ≥18 - <65 años
Adulto mayor: ≥65 años

considerados dentro del grupo de pacientes de riesgo en COVID-19. Un 7% de los casos correspondió a niños (2%) y adolescentes (5%) entre 4 y 18 años. En todos los casos la circunstancia fue categorizada como "mal uso", la administración por parte de personas mayores, en algunos casos los padres.

En la *Tabla 5* puede observarse que los síntomas/signos gastrointestinales son los predominantes en los cuadros clínicos de los pacientes intoxicados, 73,2%. Estos fueron seguidos de alteraciones cardiovasculares y trastornos respiratorios. Según los reportes de los CIATs, debido a la falta de tecnologías en salud, no ha sido posible evaluar metahemoglobinemia en todos los casos, sin embargo, no se descarta que pudiese estar presente en los casos reportados. Puede observarse que en 5 de los pacientes se documentaron trastornos hemorrágicos y sólo en uno de los casos se pudo confirmar metahemoglobinemia (23,6%) y hemólisis.

Tabla 5. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro o clorito de sodio, según síntomas/signos.

Síntomas y signos	Número de pacientes que los presentaron	Porcentaje (%)
Gastrointestinal Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, intolerancia digestiva, dolor urente en epigastrio. Cardiovascular	41	73,2
Síncope, hipotensión.	14	25
Respiratorios Taquipnea, insuficiencia respiratoria, hiperventilación, dificultad para respirar, irritación de garganta, tos persistente, flemas, hipoxemia.	9	16,1
Malestar general.	7	12,5
Trastornos hemorrágicos Hematuria; TP 33%; hematemesis, melenas, sangrado digestivo.	5	8,9
Neurológicos Cefalea, somnolencia/letargia, temblores, midriasis, mareo/vértigo.	8	14,3
Deshidratación.	2	3,6
Diaforesis. Alteración del equilibrio ácido-base	2	3,6
Acidosis metabólica.	1	1,8
Hipotermia.	1	1,8
Irritación ocular.	1	1,8
Hipoglucemia.	1	1,8
Fallamultiorgánica - Shock séptico.	1	1,8
Trastornohematológico Metahemoglobinemia, hemólisis.	1	1,8

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

La principal vía de exposición, 95% de los casos, fue por vía oral y el 5% de los casos fue por vía inhalatoria como lo indica la *Tabla 6*. Para los pacientes que lo ingirieron, se reportaron diversas formas de preparación, uso y consumo. Desde la ingesta de volúmenes variados del producto directamente del frasco en poco tiempo, de manera constante, hasta diluciones ingeridas en dosis única o multidosis en tiempos inespecíficos. En el caso de la vía inhalatoria se incluyó dentro de las historias de los casos, algunas técnicas de uso como nebulizaciones, aplicándolo directamente en las mascarillas o inhalando del frasco que lo contenía.

Tabla 6. Intoxicaciones/exposiciones por dióxido de cloro o clorito de sodio, según vía de exposición

Vía de ingreso	Número de casos	Porcentaje (%)
Ingestión	53	95
Inhalación	3	5
Total	56	100

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Tabla 7. Intoxicaciones/exposiciones por dióxido de cloro/clorito de sodio, según Escala de Severidad de las Intoxicaciones IPCS/EAPCCT.

Escala de severidad	Número de casos	Porcentaje (%)
Fatal	3	5,4
Severa	8	14,3
Moderada	16	28,6
Leve	29	51,8
Total	56	100,0

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

La escala de severidad de las intoxicaciones de los casos reportados, como indica la *Tabla 7* nos presenta un 48,2% de casos entre fatales, severos y moderados.

Los 3 casos fatales, correspondieron a: un paciente masculino de 26 años que presentó falla multiorgánica, shock séptico y coagulación intravascular diseminada con historia de consumo en volumen desconocido de dióxido de cloro. Los otros dos pacientes, corresponden a adultos mayores, uno de 75 años que presentó vómitos, diarrea, hematuria, acidosis metabólica,

con historia de ingesta de MMS purificador de agua, en volumen desconocido y otro de 72 años con historia de ingesta de dióxido de cloro 2 ml en medio vaso de agua, cada día por diez días, presentó disnea, malestar general, taquipnea con comorbilidades.

La *Tabla 8* muestra la circunstancia de la exposición en los casos registrados. El 94,6% de los casos fueron por mal uso, uno de los casos fue intencional por intento de autoeliminación y dos de los casos fueron accidentales. El mal uso significa que ha sido utilizado de manera inapropiada o incorrecta por tratarse de un uso profiláctico o terapéutico de una sustancia no medicamentosa. Se dice que es no intencional porque la intoxicación no fue prevista o planeada por el paciente, como en el caso de las exposiciones intencionales.

Todos los casos documentados por los CIATs ocurrieron en el hogar (*Tabla 9*).

Las solicitudes corresponden a llamadas por consultas específicas o generales con relación a un producto químico, sus efectos en la salud o bien, sus usos. En el caso de la *Tabla 10*, se registran las llamadas o mensajes recibidos en los CIATs, relacionados con dióxido de cloro/clorito de sodio en COVID-19. Estas solicitudes correspondieron a satisfacer la necesidad de información del requirente. La mayoría de las solicitudes procedían de profesionales de la salud y el período de llamadas coincidió con el pico de la primera ola de la pandemia en los países de América Latina participantes en esta publicación.

Tabla 8. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro/clorito de sodio, según circunstancia de exposición.

Circunstancia	Número de casos	Porcentaje (%)
No intencional/Mal uso	53	94,6
No intencional/Accidental	2	3,6
Intencional Suicida	1	1,8
Total	56	100,0

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Tabla 9. Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro/clorito de sodio, según localización del incidente.

Localización del incidente	Número de casos	Porcentaje (%)
Hogar y sus alrededores	56	100

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Tabla 10. Solicitudes de asesoramiento sobre tratamiento alternativo en humanos, de dióxido de cloro/clorito de sodio en COVID-19.

País	Número de solicitudes	Tipo de información
Argentina	5	Solicitud de información sobre efectos del dióxido de cloro.
Bolivia	3	Solicitud de información sobre efectos del dióxido de cloro.
Costa Rica	8	Solicitud de información sobre efectos del dióxido de cloro.
Ecuador	4	Solicitud y denuncias por uso de dióxido de cloro.
Guatemala	25	Solicitud de información, alertas, estudios de toxicidad y efectos en la salud de dióxido de cloro.
Uruguay	6	Solicitud de información sobre dióxido de cloro.
Total	51	

Fuente: Elaboración propia con base a registros de CIATs.

Discusión

Los CIATs participantes en esta publicación recomiendan que se tome en cuenta las características de informalidad que existe en la comercialización de los productos de dióxido de cloro/clorito de sodio en los países. No siendo posible confirmar la identidad química o las concentraciones de los productos involucrados en los casos, salvo lo referido por los pacientes en la historia clínica. En este estudio se encontró una variabilidad importante de los nombres con que se comercializan estos productos químicos (CDS, MMS, Dióxido de cloro, Clorito de sodio), usos y forma de administración.

La población adulta joven, es la principalmente afectada, llevando consigo la responsabilidad de incluir a niños y adultos mayores. La circunstancia involucrada en los casos de exposiciones/intoxicaciones, fue el mal uso en las que estos productos químicos fueron utilizados para la prevención o tratamiento de la COVID-19.

Aunque el mayor porcentaje de los casos fueron leves, el 5% fue fatal, con 3 pacientes fallecidos, sin discriminación de edad.

Se incentiva a las autoridades sanitarias, ministerios de salud y entidades encargadas de inspección, vigilancia y control, a fortalecer las estrategias de toxicovigilancia y registro de casos, en conjunto con los CIATs a efecto de poder ampliar y mejorar el registro de estas intoxicaciones. En Ecuador, gracias a estas estrategias de toxicovigilancia, se pudo detectar e identificar a los productos involucrados y articular las acciones para que se

efectúe el post registro en las zonas afectadas, así como las acciones judiciales correspondientes. Las medidas de toxicovigilancia son necesarias en los países de la región, y para esto, los centros de intoxicaciones son aliados estratégicos para la detección temprana de estos casos y otros que se puedan presentar.

Se hace énfasis a las autoridades sanitarias sobre la importancia de la identificación de los compuestos químicos y/o adulterantes posiblemente involucrados en cada caso.

En la ingesta, inhalación o uso por otras vías de dióxido de cloro/clorito de sodio, se debe priorizar el manejo clínico del paciente, para lo cual se han elaborado pautas de atención médica frente a estas intoxicaciones (Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén 2020).

Y en los casos de intentos autolíticos e ingesta de producto puro, se deberá valorar además, el tiempo de exposición y la frecuencia, así como la identificación inequívoca del tóxico ingerido, su concentración y cantidad ingerida, que en estos casos supone una debilidad, para poder valorar si se trata de intoxicaciones agudas o crónicas, al desconocer habitualmente el origen de la solución, su concentración y la dosis ingerida o administrada.

Conclusiones

Se recopiló información de ocho centros toxicológicos de América Latina, identificándose 56 casos de intoxicaciones por dióxido de cloro/clorito de sodio, durante la pandemia de la COVID-19, en el período del 15 de marzo al 30 de septiembre de 2020.

La causa más común de intoxicaciones en los casos detectados fue el mal uso; todas las exposiciones ocurrieron en el hogar. El mayor porcentaje de pacientes intoxicados fueron adultos jóvenes comprendidos entre 30 y 49 años, sin diferencias significativas en cuanto a sexo, presentándose también casos en niños y adultos mayores.

El cuadro gastrointestinal se presentó en la mayoría de los pacientes intoxicados, con náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, intolerancia digestiva, dolor urente en epigastrio, seguidos por síntomas cardiovasculares: síncope, hipotensión; y respiratorios: taquipnea, insuficiencia respiratoria, hiperventilación, dificultad para respirar, irritación de garganta, tos persistente, flemas e hipoxemia.

Alrededor de la mitad de los casos fueron de severidad moderada, severa a fatal.

Se hace necesario que la comunidad en general consulte a los Centros de Información Toxicoló-

gica CIATs, para obtener información veraz y con respaldo científico, en especial en lo relacionado con sustancias químicas, dentro del contexto de la pandemia por la COVID-19.

Esta publicación pone de manifiesto que el aporte del trabajo en red de colaboración entre CIATs de los países de América Latina es un soporte fundamental para la salud pública. Por lo que es importante fortalecer y promocionar su trabajo, con el apoyo e incentivo de su labor diaria, lo cual repercute de manera directa en la salud de las personas.

Finalmente, las diferentes autoridades sanitarias deberían reforzar las estrategias de comunicación asertiva dirigidas a la comunidad y al talento humano en salud, en lo relacionado con la prevención de este tipo de intoxicaciones y la promoción de la salud.

Agradecimientos. A los equipos profesionales que integran los CIATs de América Latina participantes en este estudio y al personal de salud que ha atendido a los pacientes intoxicados.

Bibliografía

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Asunto: Alerta de medicamentos ilegales, N° 5/10. [Internet]. 2010; [citado el 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2010/docs/NI_MUH_Ilegales_05-2010.pdf?x91809.

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). LA AEMPS advierte de los riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS. [Internet]. 2020; [citado el 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-ICM_4_2020-MMS.pdf?x27133.

ATA (Asociación Toxicológica Argentina). 2020. Especialistas advierten sobre riesgos para la salud del consumo como medicamento de Dióxido de Cloro o clorito de sodio. Disponible en: <https://toxicologia.org.ar/alertan-sobre-el-consumo-de-dioxido-de-cloro-como-medimento-para-prevenir-el-covid-19/>.

Bathina G, Yadla M, Burri S, Enganti R, Prasad Ch R, Deshpande P, Ch R, Prayaga A, Uppin M. 2013. An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide poisoning. *Renal Failure*. 35(8): 1176-1178. doi: 10.3109/0886022X.2013.819711.

Castro R. 2020. Coronavirus, una historia en desarrollo. *Revista médica de Chile*. 148: 143-144. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>.

EPA (Environmental Protection Agency). 2000. Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite (CAS No. 10049-04-4 and 7758-19-2) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0496tr.pdf.

FDA (Food and Drug Administration). 2019. Warns consumers about the dangerous and potentially life-threatening side effects of Miracle Mineral Solution. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-consumers-about-dangerous-and-potentially-life-threatening-side-effects-miracle-mineral>.

Hagiwara Y, Inoue N. 2015. First case of methemoglobinemia caused by a ClO₂-based household product. *Pediatrics International*. 57: 1182–1183. doi:10.1111/ped.12708.

INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos). 2020. Alerta Sanitaria N. 081-2020 [Internet]; [citado el 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Mayo/Alerta%20No_%20%23081-2020%20-%20Dio%CC%81xido%20de%20Cloro_vff.pdf.

Lin J-L, Lim P-S. 1993. Acute Sodium Chlorite Poisoning Associated with Renal Failure. *Renal Failure*. 15: 645-648.

Ministerio de Justicia. 2020. El Instituto Nacional de Toxicología alerta de que la “Solución Mineral Milagrosa” es un compuesto tóxico nocivo para la salud In; 2020. [Internet]. [Citado el 15 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.mjusticia.gob.es/es/EIMinisterio/GabineteComunicacion/Documents/1292430887729-200907_NP_Servicio_de_Informaci%C3%B3n_Toxicolog%C3%ADa.pdf.

Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén. 2020. Pautas de atención médica frente a intoxicaciones con productos a base de dióxido de cloro/clorito de sodio. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gob.ar/wp-content/uploads/2020/08/MSaludNQN-Covid-19-Pautas-Atenci%C3%B3n-M%C3%A9dica-Di%C3%B3xido-de-Cloro.pdf>.

NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2020a. PubChem Compound Summary for CID 23668197, Sodium chlorite. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-chlorite>.

NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2020b. PubChem Compound Summary for CID 24870, Chlorine dioxide. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine-dioxide>.

NPIS (National Poisons Information Service). 2020. TOXBASE. Disponible en: <https://www.toxbase.org/>.

Ordóñez-Iriarte JM, Castillo-Lozano I. 2020. Derivados del cloro: riesgos para la salud. Disponible en: <https://www.cofm.es/recursos/docportal/2015/10/26/derivados-del-cloro-riesgos-para-la-salud35835.pdf>.

OIT (Organización Internacional del Trabajo). 2020. La COVID-19 y el sector de la salud. Disponible en: https://www.ilo.org/sector/Resources/publications/WCMS_745391/lang--es/index.htm

OPS (Organización Panamericana de la Salud). 2020. La OPS advierte contra el uso de productos de cloro como tratamientos para COVID-19. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/5-8-2020-ops-advierte-contra-uso-productos-cloro-como-tratamientos-para-covid-19>.

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Garbino JP. 1998. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 36: 205-213.25.

RACIM (Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos). 2020. Alertan sobre productos a base de Clorito de Sodio/ Dióxido de Cloro. Disponible en: <https://www.cofaer.org.ar/mvc/5/noticia.php?action=Noticia::main&id=4939>

RETOXLAC (Red de Toxicología de América Latina y el Caribe). 2021. Alerta sobre el peligroso uso del dióxido de cloro o clorito de sodio que se publicita para la prevención o tratamiento de COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.saludambiental.org/redartox-alerta-uso-dioxido-de-cloro/>.

Romanovsky A, Djogovic D, Chin D. 2013. A Case of Sodium Chlorite Toxicity Managed with

Concurrent Renal Replacement Therapy and Red Cell Exchange. *Journal of Medical Toxicology*. 9: 67-70.

REDCIATOX (Red de Centros de Información y Asesoría Toxicológica de Centroamérica). 2020. Alerta sobre riesgos para la salud del consumo como medicamento de dióxido de cloro ó clorito de sodio. [citado el 15 de septiembre del 2020].

Disponible en: <https://www.redciatox.org/alerta-sobre-riesgos-para-la-salud-del-consumo-como-medicamento-de-dioxido-de-cloro-o-clorito-de>.

WHO (World Health Organization). 2020. Coronavirus disease (COVID-19). *Weekly Epidemiological Update*. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200914-weekly-epi-update-5.pdf?sfvrsn=cf929d04_2.

ACTUALIZACIÓN

Toxinas Algales en el Mar Argentino: nuevos hallazgos, nuevos desafíos. Algal Toxins in the Argentine Sea: new findings, new challenges.

Montoya, Nora G.*; Carignan Mario O.; Mattera María Belén.

Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero (INIDEP). Paseo Victoria Ocampo N°1, Escollera Norte - Mar del Plata (B7602HSA), Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: +54 (223) 420-9100.

*nmontoya@inidep.edu.ar

Recibido: 24/08/2020

Aceptado: 11/02/2021

Resumen. Las floraciones de algas nocivas son un problema cada vez más frecuente a nivel mundial que ocasiona severos daños sobre la salud pública, pérdidas económicas en acuicultura, perjuicios al turismo y episodios de mortalidad de poblaciones naturales de peces, aves y mamíferos marinos. Las toxinas son producidas por el fitoplancton y se acumulan en moluscos bivalvos que se alimentan por filtración del agua siendo estos los principales vectores de intoxicación humana. En el Mar Argentino, se han reportado toxinas marinas de origen microalgal asociadas con cuatro síndromes de intoxicación por moluscos. Los síndromes más graves por su extensión, frecuencia, toxicidad y organismos afectados, son los originados por el dinoflagelado *Alexandrium catenella* responsable de la Intoxicación Paralizante por Moluscos la cual ha ocasionado numerosas muertes humanas. Seguidamente, la más leve, en cuanto a gravedad y frecuencia, ha sido la Intoxicación Diarreica por Moluscos. En contraste, el ácido domoico, conocido como toxina amnésica de moluscos, no ha producido hasta ahora intoxicaciones humanas. Recientemente, se amplió el rango de toxinas para la región al registrarse las toxinas y los dinoflagelados productores de la Intoxicación Azaspirácidos por Moluscos. Además, se han detectado las potencialmente tóxicas Yessotoxinas y Spirolidos, cuyos mecanismos de acción y toxicidad están siendo aún evaluados a nivel mundial. Estas toxinas emergentes para la región, representan un riesgo potencial para la salud e inconvenientes socioeconómicos por el cierre de los sitios de explotación de moluscos. Ciertamente presentan un nuevo desafío, pues la detección y cuantificación sólo puede realizarse por medio de métodos basados en HPLC - espectrometría de masas, lo cual dificulta el monitoreo en laboratorios regionales en el país. La herramienta clave de manejo es la prevención, a través de políticas, regulaciones y sistemas de monitoreo y control de cada grupo de toxinas. A través de estas mejoras, se anticipa que no sólo disminuirá el número de afectados por estas intoxicaciones, si no que se podrán realizar vedas más eficientes, asegurando un equilibrio que proteja tanto la salud pública como el desarrollo de la industria pesquera.

Palabras claves: Toxinas marinas; Fitoplancton tóxico; Argentina; Intoxicación por moluscos.

Abstract. Harmful algal blooms are an increasingly common problem worldwide, causing severe damage to public health, economic losses in aquaculture, damage to tourism and mortality events of natural populations of fish, birds and marine mammals. The toxins are produced by phytoplankton and accumulated in bivalve molluscs that feed on water filtration, being these main vectors of human intoxication. In the Argentine Sea marine toxins of microalgal origin have been reported associated with four shellfish poisoning syndromes. The most serious due to their extension, frequency, toxicity and affected organisms are those caused by the dinoflagellate *Alexandrium catenella* responsible for the Paralytic shellfish poisoning that has caused numerous human deaths. Then, the mildest, in severity and frequency, is the Diarrhetic shellfish poisoning. In contrast, domoic acid, known as Amnesic shellfish toxin, has not produced human intoxications yet. Recently, toxins and dinoflagellate species causing Azaspiracid shellfish poisoning have been recorded, expanding the range of toxins for the region. In addition, the potentially toxic Yessotoxins and Spirolides have been detected, whose mechanism of action and toxicity is still being evaluated worldwide. These emerging toxins represent a potential risk to public health and socioeconomic activities due to the eventual closure of mollusc exploitation sites. They certainly present a new challenge, since detection and quantification can only be carried out using methods based on HPLC - mass spectrometry, which makes monitoring in regional laboratories difficult. Prevention through policies, regulations, and monitoring and control systems of each toxin group is the key management tool. These preventive measures are expected to contribute to reducing the number of poisonings and to applying more efficient fisheries closures, ensuring a balance that protects both public health and the development of the fishing industry.

Keywords: Marine toxins; Toxic phytoplankton; Argentina; Shellfish poisoning.

Introducción

Las floraciones de algas nocivas (FAN) son fenómenos naturales causados por organismos fitoplanctónicos microscópicos, que en condiciones

ambientales favorables para su desarrollo, se multiplican y concentran produciendo efectos nocivos para los ecosistemas y la salud humana. El término

FAN, no es una clasificación científica, sino socio-económica, pues define cualquier proliferación de microalgas (independientemente de su concentración) que sea percibida como dañina para el hombre. Por lo tanto, una microalga de la misma especie puede resultar muy dañina en una parte del mundo y pasar totalmente inadvertida en otra si no afecta la salud de sus habitantes o a alguno de sus principales recursos pesqueros o naturales. De acuerdo con las especies de fitoplancton involucradas, los efectos nocivos pueden dividirse en dos grandes grupos. El primer grupo de fitoplancton no produce toxinas, pero causa efectos nocivos como la producción de metabolitos que afectan la calidad del ambiente o mortandad de organismos marinos por anoxia o daño físico a sus branquias (Hallegraeff 1995). El segundo grupo fitoplanctónico, más perjudicial, es el que produce potentes toxinas que pueden contaminar los alimentos de origen marino y poner en riesgo a la salud humana, ocasionando también la mortandad de organismos marinos por intoxicación. Los principales vectores de intoxicación humana son los moluscos filtradores bivalvos que pueden acumular y concentrar altas cantidades de toxina sin ser afectados. Como se mencionó, aunque la mayoría de estas toxinas tienen un origen fitoplanctónico, se bioacumulan principalmente dentro de los tejidos de moluscos bivalvos, esta es la razón por la cual se les conoce como "toxinas de moluscos". Además de los moluscos bivalvos pueden actuar como vectores de intoxicación gasterópodos marinos, crustáceos o ascidias (ejemplo: piure) (Farabegoli *et al.* 2018). Los factores que aumentan el riesgo de exposición humana (Pulido 2016) incluyen: 1) toxinas que son inodoras, insípidas y no se desactivan al cocinar; 2) inexistencia de antídotos; 3) densa población humana en las regiones costeras, sumado a la recolección recreativa de mariscos; 4) globalización del comercio de alimentos y la falta o ineficiencia de un sistema de monitoreo en muchas regiones del mundo; 5) los eventos de FAN son en términos generales impredecibles, si bien tienden a seguir las variaciones estacionales, oceánicas y climáticas (Hallegraeff 1995; Pulido 2016).

Los eventos de intoxicación por mariscos se clasifican según los síntomas que generan en los seres humanos luego de su ingesta, aunque en estudios recientes se ha cuestionado esta clasificación y los últimos síndromes identificados siguen otro criterio más descriptivo basado en la estructura química de las toxinas involucradas (Paredes 2011; FAO/WHO 2016; Esteves *et al.* 2019). Las biotoxinas marinas se pueden clasificar según su

solubilidad en hidrofílicas y lipofílicas. Las toxinas hidrofílicas incluyen a la Toxina Amnésica de Moluscos (TAM), la toxina paralizante de moluscos (TPM) y el envenenamiento por peces globo (Tetrodotoxinas). Las toxinas lipofílicas reguladas están asociadas con la intoxicación diarreica por mariscos (IDM) y la intoxicación por azaspirácido (IAZ), mientras que las toxinas no reguladas por peces ciguatera (CFP), las iminas cíclicas (IC) y la intoxicación neurotóxica por mariscos (INS) se consideran toxinas emergentes (Reguera *et al.* 2014). En nuestro país los eventos más problemáticos en términos de toxicidad y distribución geográfica son los ocasionados por los dinoflagelados del género *Alexandrium*, productor de Toxinas Paralizantes de Moluscos (TPM) (Montoya *et al.* 2018). Este grupo de toxinas fue el primero en ser detectado en el país en el año 1980 y desde entonces ha causado recurrentemente intoxicaciones severas, incluso letales. Es también el causante de la intoxicación más conocida y frecuente, por lo tanto, se ha generado un sistema de control y monitoreo eficiente.

Recientemente se han publicado revisiones sobre los organismos productores, la distribución y consecuencia de la presencia de TPM en el Mar Argentino (Krock *et al.* 2018; Montoya *et al.* 2018; Montoya 2019). Por lo tanto, esta revisión recopila los conocimientos recientes sobre los otros síndromes ocasionados por microalgas toxigénicas más desconocidos, cuyas especies fitoplanctónicas productoras ya han sido detectadas en nuestro país: la intoxicación amnésica por moluscos, la intoxicación diarreica por moluscos, la intoxicación por azaspirácido y por las toxinas iminas cíclicas (Tabla 1).

Monitoreo y control

El sistema de control y monitoreo de toxinas en Argentina surgió en el año 1980, luego de la intoxicación y muerte de dos pescadores por consumo de mejillones con TPM ocurrido en Península de Valdés (Elbusto *et al.* 1981; Carreto *et al.* 1986). El Servicio Nacional de Salud y Calidad Agroalimentaria (SENASA) es el responsable del monitoreo y control (Resolución SAGPyA 829/06) y coordina esta tarea con los gobiernos provinciales y regionales para la clasificación y control de zonas de extracción y producción en cuanto a toxinas legisladas y límites para su consumo. Mientras que las normas sanitarias para la exportación de los moluscos de Argentina son basadas en el Reglamento de la Unión Europea (CE) N° 853/2004. En consecuencia, el nivel máximo de TPM no debe sobrepasar 800 µg STX eq/kg de tejido comes-

tible, si es superado, el área en la que se detecta la toxicidad se cierra a la cosecha hasta que los mariscos hayan sido evaluados como seguros nuevamente. Las principales especies de interés comercial susceptibles de actuar como vectores de intoxicación en la Argentina son los mejillones comunes (*Mytilus platensis*), cholgas (*Aulacomya atra*), almejas (*Armeghinomya antiqua*), panopea (*Panopea abbreviata*), ostras (*Ostrea puelchana*), vieiras (*Aequipecten tehuelchus*, *Zygochlamys patagonica*), navajas (*Ensis macha*, *Solen tehuelchus*) y los gasterópodos o caracoles marinos (*Zidona dufresnei*; *Adelomelon beckii*) (Montoya 2019).

Tradicionalmente se ha utilizado el bioensayo en ratones (BR) para la detección de biotoxinas, que indica de manera rápida y segura la presencia de toxinas en moluscos bivalvos y otros productos pesqueros, sin embargo este método solo se considera adecuado para las TPM (FAO/WHO 2006; EFSA 2010). Nuevas metodologías de detección por medio de equipos de alta resolución como HPLC-MS dieron como resultado el descubrimiento de nuevos grupos de toxinas, cuya distribución mundial está actualmente bajo estudio (Paredes *et al.* 2011; FAO/WHO 2016). En la costa y plataforma marítima argentina en sucesivas etapas se han detectado especies de fitoplancton potencialmente productoras de nuevas toxinas lo que implica un desafío al monitoreo y control de los mariscos comerciales (Krock *et al.* 2018). El registro de nuevas toxinas pone en alerta a los sistemas de control en los lugares de producción de mariscos que en la actualidad no cuentan con la tecnología necesaria para su detección y control e implica un esfuerzo conjunto y la realización de trabajos multidisciplinarios.

Intoxicación Amnésica de Moluscos

La intoxicación amnésica de moluscos es causada por un potente neurotóxico: el ácido domoico (AD), también conocido como toxina amnésica de los moluscos (TAM). El primer evento de intoxicación humana por consumo de moluscos ocasionado por AD, ocurrió en 1987 en Prince Edward Island, Canadá, asociado al crecimiento extraordinario de una diatomea, *Pseudo-nitzschia multiseries* (Wright *et al.* 1989). El género de diatomeas marinas *Pseudo-nitzschia* tiene una amplia distribución en todo el mundo, y comprende 48 especies reconocidas; entre ellas al menos 23 han sido mencionados como posibles productores de AD (Bates *et al.* 2018). Esta neurotoxina se puede acumular en la red alimentaria marina, provocando la intoxicación amnésica de moluscos, un síndrome neurológico

con efectos letales en aves marinas, mamíferos marinos y humanos (Geraci *et al.* 1989; Sierra Beltran *et al.* 1997; Lefebvre y Robertson 2010). El AD (Figura 1) es estructuralmente similar al ácido glutámico y actúa como agonista. Esta toxina se fija fuertemente en los receptores del glutamato presentes en el tejido cerebral de la región del hipocampo evitando un funcionamiento normal en las sinapsis, produciendo la apertura de canales de calcio, lo que lleva a la necrosis neuronal por el exceso de este ion (Tabla 1). Los síntomas de la intoxicación amnésica de moluscos aparecen aproximadamente a las 48 hs de la ingesta: náuseas, vómitos, dolor estomacal y diarrea, seguidos por confusión, mareos, desvanecimiento, somnolencia, letargia, coma, arritmias cardíacas y pérdida permanente de la memoria (Alvarez-Falconí 2009). Esta toxina, de acuerdo a la dosis, puede ser letal, no posee antídoto y el tratamiento es sintomático. Debido al riesgo de convulsiones, el vómito no debe ser inducido y en casos severos y si la ingestión es reciente, se recomienda el lavado gástrico. Aunque el programa de monitoreo actual parece eficaz para prevenir el envenenamiento agudo en los humanos, se desconocen los efectos debidos a la exposición de largo plazo a concentraciones bajas de AD. En esta línea, se ha caracterizado un síndrome de toxicosis crónica en leones marinos que ha llevado a evaluar los potenciales efectos de exposición crónica en humanos (Lefebvre y Robertson 2010). El mayor riesgo de exposición a AD para humanos y la vida silvestre marina proviene del consumo de organismos marinos que se alimentan por filtración, tales como mariscos y peces planctónicos (Kvitek *et al.* 2008). Los mejillones y los peces planctívoros como la anchoíta, tienen una rápida velocidad de acumulación y depuración de AD. Se demostró que acumulan en sincronía con las floraciones tóxicas de *Pseudo-nitzschia* con niveles de AD que decrecen a niveles indetectables dentro de una semana de finalizada la floración (Ferdin *et al.* 2002; Lefebvre y Robertson 2010). Contrariamente, algunos bivalvos como almejas y vieiras pueden retener AD en sus tejidos durante meses (Bogan *et al.* 2006).

En Argentina no han ocurrido intoxicaciones humanas por TAM, aunque se han reportado nueve especies toxigénicas del género *Pseudo-nitzschia* (*P. australis*, *P. brasiliana*, *P. delicatissima*, *P. fraudulenta*, *P. multiseries*, *P. pseudodelicatissima*, *P. pungens*, *P. seriata*, y *P. turgidula*) (Almandoz *et al.* 2017). La presencia de AD se ha confirmado en algunos sectores del litoral argentino durante

los últimos años, pero en general los registros son escasos (Figura 2). El primer registro de AD en Argentina fue en el año 2000, frente a Mar del Plata asociado a la diatomea *Pseudo-nitzschia australis*. En ese evento, el máximo contenido de AD (76,6 $\mu\text{g/g}$) se detectó en muestras de tejido de vísceras de anchoíta (*Engraulis anchoíta*) mientras que en mejillones (*Mytilus edulis platensis*) fue menor (7,7 $\mu\text{g/g}$) (Montoya et al. 2000; Negri et al. 2002). En el año 2005, se detectó AD en muestras de plancton de Punta Pardelas y Bahía Camarones (Figura 2) (Sastre et al. 2007) y más recientemente en muestras de plancton en distintos sectores de la plataforma (Krock et al. 2018). La detección de AD en las heces de la ballena franca austral *Eubalaena australis* (Wilson et al. 2016; D'Agostino et al. 2017) en la región de la Península Valdés (Figura 2), proporciona evidencia del riesgo no solo para los humanos sino también para la fauna marina.

Para proteger a los consumidores, la legislación argentina al igual que la internacional, establece un límite apto para el consumo de 20 mg AD/kg de tejido de molusco (FAO/WHO 2006). Cuando el nivel excede este límite se clausura la zona de producción y se prohíbe la extracción y comercialización. Tradicionalmente, el bioensayo en ratones se utilizaba para determinación de toxicidad en moluscos para el consumo humano. Sin embargo, este método es altamente insensible y no proporciona una estimación confiable, por lo tanto la legislación establece la utilización de métodos basados en HPLC (FAO/WHO 2006).

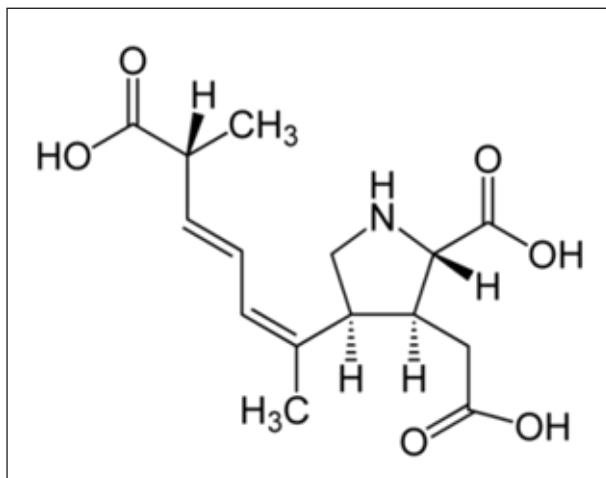


Figura 1. Estructura química del ácido domoico, toxina amnésica de moluscos.

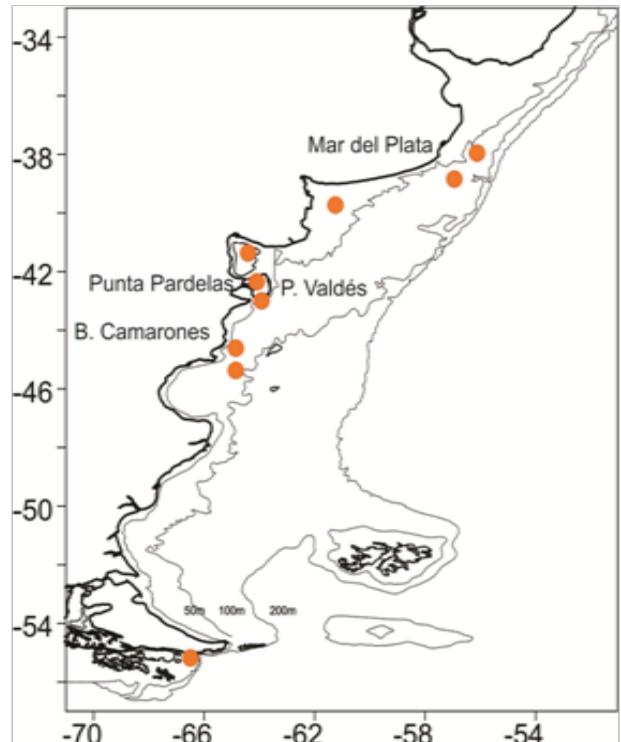


Figura 2. Distribución geográfica de plancton y/u organismos marinos con ácido domoico.

Toxinas lipofílicas de moluscos

Intoxicación diarreaica de moluscos.

Inicialmente se incluyeron en el complejo de toxinas diarreaicas de moluscos en minúscula (TDM) a tres grupos de toxinas con diferentes estructuras moleculares (poliéter): el ácido okadaico (AO con sus congéneres, las dinofisistoxinas: DTXs), las pectenotoxinas (PTXs) y las yessotoxinas (YTXs) (Figura 3) (Reguera et al. 2014). Sin embargo, esta clasificación ha sido debatida, pues no todas producen diarreas por consumo. Históricamente, cuando el BR fue la única técnica disponible para la detección de biotoxinas marinas, todas las toxinas lipofílicas se consideraron como TDM porque a menudo ocurren en el mismo grupo de microplancton natural. Además, por su solubilidad en metanol son extraídas en forma conjunta y por lo tanto, se detectan juntas en los moluscos que se alimentan por filtración. Actualmente, está bien establecido que los tres grupos de toxinas tienen diferentes efectos biológicos y que solo el AO y sus congéneres son diarreaogénicos (FAO/WHO 2016). La intoxicación diarreaica por mariscos (IDM) es causada por el consumo de mariscos que contienen ácido okadaico (AO) y sus análogos, las dinofisistoxinas (DTX-1, DTX-2, DTX-4,

DTX-5 y DTX-3 por DTX-1, DTX-2, DTX-4, DTX-5 y el grupo DTX-3). Mientras que el AO, la DTX-2 y DTX-1 son producidos por dinoflagelados, el grupo DTX-3 incluye una amplia gama de derivados esterificados con ácidos grasos saturados e insaturados, productos de las transformaciones metabólicas que ocurren en los mariscos (Reguera *et al.* 2014). Este último grupo de análogos de AO poseen actividad tóxica después de la hidrólisis en el tracto gastrointestinal humano (Paredes *et al.* 2011). Los síntomas de intoxicación (Tabla 1) por toxinas diarreicas se caracterizan por diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, que comienza generalmente entre 3 a 12 horas luego de la ingestión del alimento contaminado (Dominguez *et al.* 2010). Además de estos efectos agudos, el AO podría tener algunos efectos crónicos por el consumo prolongado de mariscos contaminados. Se ha encontrado que estas toxinas son potentes promotores tumorales (Fujiki *et al.* 1999). Aunque las observaciones existentes de las poblaciones humanas no son concluyentes, hay evidencias epidemiológicas que asocian estas toxinas con cáncer digestivo (Suganuma *et al.* 1992, Cordier *et al.* 2000). Se demostró que AO y sus análogos son inhibidores potentes de la proteína serina / treonina fosfatasas 1 (PP1) y 2A (PP2A) (Fernández *et al.* 2002; Cruz *et al.* 2007). Se ha propuesto que AO puede inducir diarrea estimulando la fosforilación de aquellas proteínas que controlan la secreción de sodio de células intestinales o mediante la fosforilación de proteínas citoesqueléticas responsables del manejo de la permeabilidad de los solutos, perjudicando el balance de agua (Cohen *et al.* 1990). La fosforilación de estas fosfatasas también parece tener relación con el daño producido al ADN y la inestabilidad genómica en los procesos oncogénicos (Ten-Hage *et al.* 2000). El primer informe clínico de una enfermedad gastrointestinal asociada con el consumo de mejillones cocidos provino de los Países Bajos en 1961, pero el agente causal no fue identificado hasta años después, cuando dinoflagelados del género *Dinophysis* fueron identificados como toxigénicos (Reguera *et al.* 2014). A nivel mundial, solo las áreas de producción de mariscos que han implementado monitoreo pueden diferenciar las IDM de las producidas por contaminación bacteriana o viral. Además, los niveles de TDM que no causan enfermedades gastrointestinales, pero se encuentran próximos o incluso muy por encima de los límites regulatorios, son ignorados si no se ha establecido un control de estas toxinas. Por estas razones, cualquier mapa de distribución mundial actual de TDM y brotes relacionados subestima

la magnitud del problema (Reguera *et al.* 2014). Dos géneros de microalgas han sido identificadas como productores de toxinas diarreicas en Argentina: el dinoflagelado bentónico *Prorocentrum lima* y varias especies de dinoflagelados del género *Dinophysis*: *D. acuminata*, *D. caudata*, *D. fortii*, *D. norvegica*, y *D. tripos* (Gayoso *et al.* 2002; Gracia Villalobos *et al.* 2015). La presencia de estas especies en aguas argentinas está asociada con el AO, las DTXs, PTX-2 y PTX-2sa (Krock *et al.* 2018). El primer brote de IDM en Argentina ocurrió en marzo de 1999, causado por mejillones cosechados en el Golfo de San José y en el Golfo Nuevo (Figura 4). Este evento fue causado por el dinoflagelado bentónico *Prorocentrum lima* que produjo DTXs (Gayoso *et al.* 2002). No se registraron nuevas intoxicaciones hasta el año 2010, en que se produce el primer registro de IDM después de consumo de mariscos asociado con la presencia de especies de *Dinophysis* (*D. acuminata* y *D. caudata*) en Villa Gesell, Buenos Aires (Sar *et al.* 2010). A mediados de enero de 2010, funcionarios municipales de Bromatología reportaron varios intoxicados, con náuseas y vómitos luego de consumir almejas, (*Amarillodesma mactroides*) y berberechos (*Donax hanleyanus*) colectados en las playas. El análisis de los tejidos de los moluscos demostró que estaban contaminados con perfiles complejos de toxinas OA, DTX-1, Acil-AO y Acil-DTX-1, mientras que las muestras de plancton durante el evento contenían AO, DTX-1 y PTX-2 (Montoya *et al.* 2012; Sar *et al.* 2010). Turner y Goya (2015) realizan un análisis de biotoxinas marinas lipofílicas en mariscos cosechados en Argentina entre 1992 y 2012. Este estudio reveló la presencia de varias toxinas (AO, DTX-1, DTX-2, PTX-2 e YTX) en la plataforma bonaerense, en los golfos del norte de la Patagonia, el Golfo San Jorge y el Canal Beagle (Figura 4). En informes más recientes, se encontró PTX-2 en todo el Mar Argentino (Figura 4), asociado con varias especies de *Dinophysis* (Gracia Villalobos *et al.* 2015; Krock *et al.* 2015; Fabro *et al.* 2016) y PTX-2 asociada a *D. tripos* en el área norte (Fabro *et al.* 2016; Negri *et al.* 2019). En la actualidad AO, PTX y YTX pueden analizarse por métodos analíticos y de acuerdo con las directivas europeas están regulados individualmente aunque, los resultados de estudios sobre el efecto no tóxico de las PTX y las YTX en ratones mediante administración oral, han llevado a un grupo de expertos a recomendar la desregulación de estos dos grupos de toxinas (FAO/WHO 2006). Se sabe relativamente poco acerca de los efectos de las PTX, casi todo el conocimien-

toxicológico se ha obtenido de experimentos controlados *in vitro* e *in vivo*. PTX-2 no es tóxica en roedores cuando se administra por vía oral, incluso a dosis altas (Miles *et al.* 2004; FAO/WHO 2016), mientras que la toxicidad por inyección intraperitoneal (ip) es alta. Se han determinado las DL_{50} para PTX-1 y PTX-2 siendo éstas 250 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal respectivamente (Tabla 1) (Munday 2008a). No hay informes de intoxicación humana por PTX. El síndrome IDM es una preocupación frecuente de las pesquerías de mariscos en pequeña escala en Argentina, porque puede causar el cierre prolongado de las áreas de captura y prohibiciones en la venta de mariscos de las áreas afectadas (Turner y Goya 2015). El monitoreo de toxinas lipofílicas se realiza actualmente en el país siguiendo el Procedimiento Operativo Estándar para la detección de toxinas lipofílicas por BR (Resolución SAGPyA 829/06). Sin embargo, por su pobre especificidad y por razones éticas, no se considera éste un método adecuado. Actualmente, en Argentina solo el BR se utiliza para el control de rutina de toxinas lipofílicas, y por lo tanto hay muy pocos datos disponibles sobre la identidad de las toxinas responsables. La legislación establece que el contenido total máximo permitido de toxina expresada como el análogo de referencia para AO, dinofisistoxinas y pectenotoxinas, es 160 μg de AO eq/kg y para yessotoxinas, es 3.75 mg YTX eq/kg (Resolución

SAGPyA 829/06). Recientemente, la Unión Europea ha legislado sobre métodos de análisis reconocidos para la detección de biotoxinas lipofílicas, rechazando el BR y recomendando la utilización de técnicas HPLC-MS (FAO/WHO 2006; Domínguez *et al.* 2010; FAO/WHO 2016), sin embargo esta metodología no ha sido legislada ni es de uso corriente en los programas de monitoreo nacional.

Yessotoxinas

Históricamente, las yessotoxinas (YTX) se incluyeron en el síndrome de intoxicación diarreaica (IDM), sin embargo los síntomas producidos por la ingestión de YTX en humanos son desconocidos, debido a que a la fecha no hay casos informados de intoxicación. Los estudios toxicológicos disponibles son ensayos basados en la administración oral e i.p. a ratones, observándose una alta toxicidad i.p. (Ogino *et al.* 1997). Los síntomas observados son disnea, saltos involuntarios, temblores, calambres (Tubaro *et al.* 2003). Por el contrario, la YTX no resultó letal para ratones luego de la administración oral de hasta 10 mg/kg (Tubaro *et al.* 2003), ni se registraron daños en los órganos digestivos ni diarrea (Satake *et al.* 1997), solo se observaron alteraciones conductuales a dosis altas (Aune *et al.* 2007). Se ha registrado una alta variabilidad en la DL_{50} para intoxicación ip con valores que van desde los 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta los 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (FAO/WHO 2016).

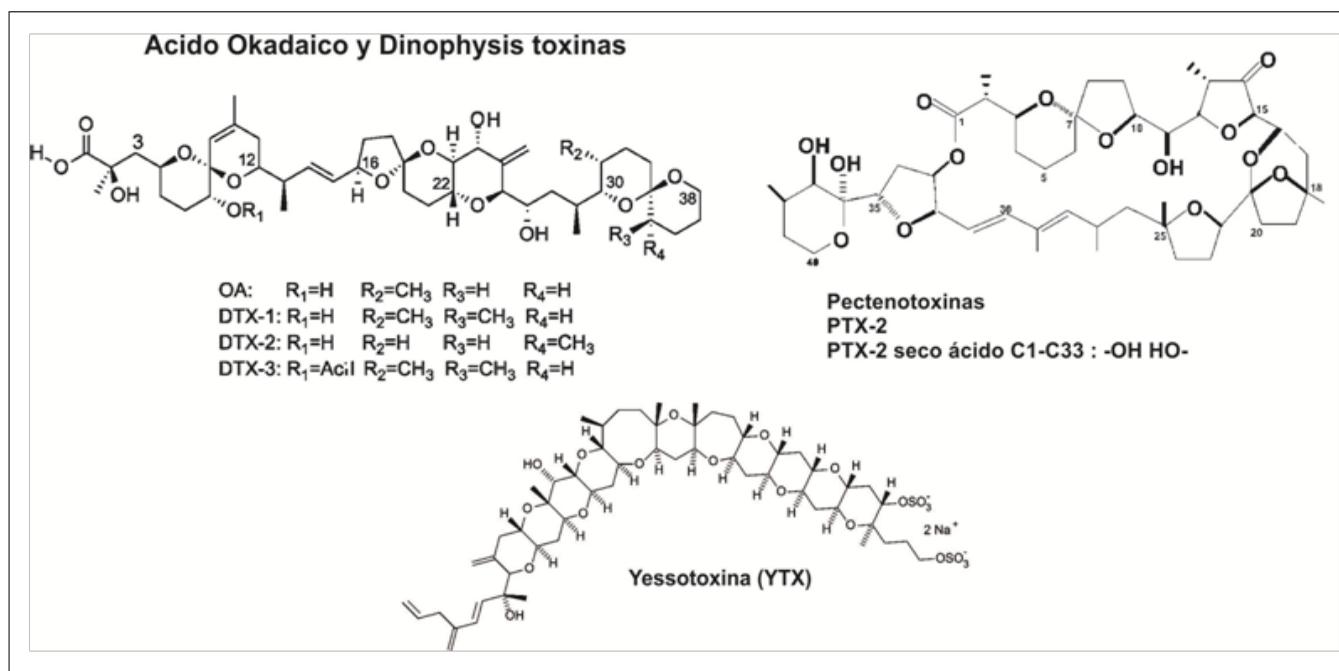


Figura 3. Estructura química de las toxinas más importantes del grupo diarreaicas para la región de estudio a) ácido okadaico y dinophysis toxinas 1, 2 y 3; b) pectenotoxina 2 y pectenotoxina 2 seco-ácido; c) Yessotoxina.

Las YTX al igual que las TDM son moléculas poliéter, pero consisten casi por completo en anillos de éter condensado, por los que también se denominan toxinas "marco de escalera" (Figura 3). En comparación con OA, DTX y PTX, tienen pesos moleculares más altos (> 1000 Da) y una gran variabilidad con más de 90 congéneres, lo que dificulta su identificación y cuantificación (Miles *et al.* 2004). Los tres dinoflagelados productores de YTX que se han registrado en aguas argentinas corresponden a los géneros *Gonyaulax spinifera*, *Lingulodinium polyedra* y *Protoceratium reticulatum* (Krock *et al.* 2018). Akselman *et al.* (2014) describen los perfiles YTX de dos aislados de *P. reticulatum* del Golfo San Jorge, compuestos por $> 95\%$ de YTX y algunas variantes de ésta en cantidades menores. Dado que solo pueden ser detectados por métodos HPLC-MS, no hubo registros de YTX en mariscos hasta el año 2015 que se detectó en vieiras de las provincias de Buenos Aires (muestra correspondientes al año 2001) y Golfo San Jorge (muestra correspondientes al año 2007) (Figura 4) (Turner y Goya 2015).

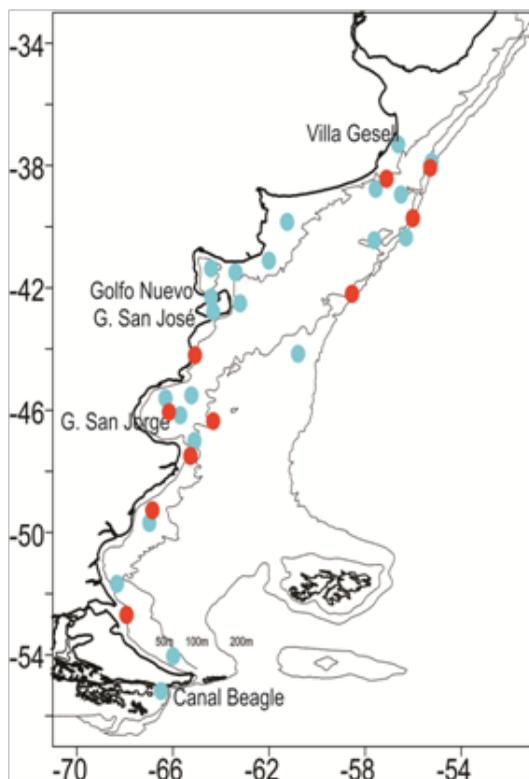


Figura 4. Distribución geográfica de los dinoflagelados tóxicos productores de toxinas diarreicas (*Dinophysis*) y de la presencia de ácido okadaico, dinophysis toxinas y pectenotoxinas en puntos celestes. En puntos rojos distribución de *P. reticulatum* y yessotoxinas.

Azaspirácidos

La intoxicación azaspirácida por consumo de moluscos (IAZ) es la más recientemente descrita. El primer evento documentado ocurrió en los Países Bajos en 1995, cuando ocho personas se intoxicaron después del consumo de mejillones provenientes de Irlanda (McMahon y Silke 1996). En los años siguientes, se identificó AZA1 como el compuesto causante (Satake *et al.* 1998) y posteriormente se detectaron más variantes de AZA (Figura 5) en mariscos producidos por el dinoflagelado *Azadinium* (Ofuji *et al.* 1999). Los síntomas observados en humanos después del consumo de mariscos contaminados (Tabla 1) aparecen a las pocas horas e incluyen náuseas, vómitos y diarrea que persisten por 2 o 3 días observándose una recuperación total del paciente en los casos conocidos (McMahon y Silke 1996). No se conoce aún la existencia de efectos a largo plazo, aunque es posible que contribuyan a trastornos crónicos en el tracto gastrointestinal (Twiner *et al.* 2008, 2014). La intoxicación por AZA presenta una gran similitud con la intoxicación diarreica de moluscos y dada la desaparición rápida de los síntomas y la evolución favorable, es posible que a nivel mundial haya un sub registro de los casos de intoxicación.

Al igual que muchas toxinas de dinoflagelados, los azaspirácidos (AZA) son grandes anillos poliéter en el rango de masa 700 a 900 Da (Figura 5), reportándose hasta la fecha, más de 50 variantes de AZA. Se sabe que los azaspirácidos prevalentes en los mejillones son AZA1, AZA2 y AZA3 (Twiner *et al.* 2008, 2014; Furey *et al.* 2010). Desde su primer descubrimiento en mejillones irlandeses, el desarrollo de métodos HPLC-MS sensibles y selectivos ha resultado en el descubrimiento de AZA en otros países y en otras especies (Twiner *et al.* 2008, 2014). El mecanismo de acción de la toxina es desconocido, por lo que se requieren mayores estudios para poder dilucidarlo. Casi toda la información sobre la toxicología de esta toxina se ha obtenido al realizar experimentos *in vitro* e *in vivo*. Estudios en ratones a los que se les inyectó intraperitonealmente AZA mostraron la aparición de síntomas compatibles con intoxicación por neurotoxinas, con la aparición de dificultades respiratorias, espasmos, parálisis progresiva y muerte dentro de los 20-90 minutos (Satake *et al.* 1998), observándose una dosis letal mínima de 74 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de AZA1 (FAO/WHO 2016). Se estudió también la toxicidad en ratones por vía oral, a una dosis 6 veces mayor a la dosis letal mínima, resultando en la super-

vivencia de todos los ratones testeados y sin la aparición de signos clínicos después de 24 hs (Ito *et al.* 1998). Ratones inyectados con la toxina que no sobrevivieron y fueron sometidos a autopsia, evidenciaron diversos signos de daño gastrointestinal, como acumulación de líquido en el íleon y necrosis de células epiteliales de las microvellosidades. Estos estudios indican que esta clase de toxina puede causar lesiones graves en los tejidos, especialmente en el intestino delgado, y la exposición crónica puede aumentar la probabilidad de desarrollo de enfermedades como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, y tumores en el sistema digestivo (Twiner *et al.* 2008). Los estudios también muestran que la recuperación del tejido es muy lenta después de la exposición. Estas observaciones sugieren que los AZAs son más peligrosos que las otras clases conocidas de toxinas diarreas de mariscos. En consecuencia, para proteger a los consumidores humanos es muy importante la evaluación adecuada y el control regulatorio de los mariscos y otras especies afectadas. La regulación actual de la Unión Europea solo incluye AZA1-3 (Furey *et al.* 2010; FAO/WHO 2016), ya que fueron los principales análogos identificados en los mejillones en 2001 cuando se formuló la primera regulación específica para toxinas y fijó el límite regulatorio actual de 160 µg equivalente AZA1/kg de carne de mariscos.

En Argentina, la primera documentación de la presencia del dinoflagelado *Azadinium*, fue reportada en plataforma bonaerense en el área de El Rincón (Figura 6), acompañado por una intensa marea roja que ocurrió en dos años consecutivos, 1990 y 1991 (Akselman *et al.* 2014). Varias especies de dinoflagelados de la familia Amphidomataceae, que causan IAZ, se han reportado en la Argentina: *Amphidoma languida*, *Azadinium dexteroporum*, *Az. luciferelloides*, *Az. poporum*, y *Az. Spinosum* (Krock *et al.* 2018). A pesar de este potencial de formación de elevadas concentraciones celulares y la alta diversidad de *Amphidomataceae* en el área, la producción de AZA es aún poco conocida. *A. spinosum* es el productor de AZA más importante en aguas europeas, sin embargo las cepas aisladas en el área de El Rincón, revelaron por primera vez la presencia de un ribotipo no toxigénico de esta especie (Tillmann *et al.* 2019). Por otra parte, en cultivo, varias cepas de *Azadinium poporum* aisladas en la plataforma bonaerense cerca del área de El Rincón producen AZA-2 y AZA-2-fosfato (Tillmann *et al.* 2016), mientras que no se detectó ningún derivado de AZA conocido pa-

ra *Amphidoma parvula* aislada de la plataforma argentina (Tillmann *et al.* 2018). Solo trazas de AZA-2 fueron detectados en bivalvos: en almejas amarillas (*Mesodesma mactroides*) de Santa Teresita y en mejillín (*Brachidontes rodriguezii*) de San Clemente, Provincia de Buenos Aires (Figura 6), ambas muestras del año 2008 reportadas en 2015 (Turner y Goya 2015).

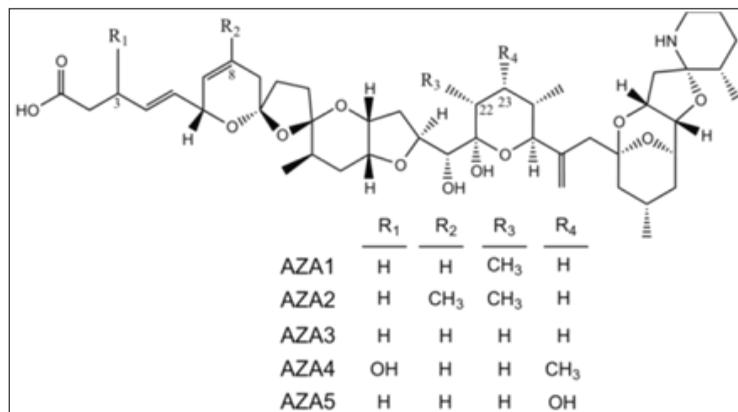


Figura 5. Estructura química de las principales toxinas del grupo azaspirácidos.

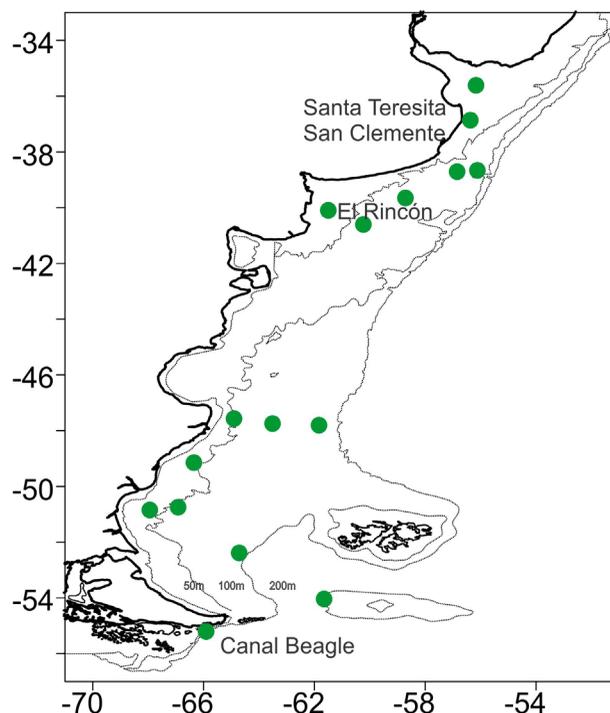


Figura 6. Distribución geográfica del dinoflagelado *Azadinium* y de las toxinas azaspirácidos.

Iminas cíclicas

Las iminas cíclicas son consideradas toxinas emergentes, pues han sido recientemente detectadas por medio de equipos de alta complejidad (HPLC-MS), estando su distribución mundial actualmente bajo estudio (EFSA 2010; Stivala *et al.* 2015; Molgo *et al.* 2017). Sin embargo, hasta el momento no se han registrado intoxicaciones humanas por este tipo de toxinas en el mundo. Estas incluyen los siguientes subgrupos (*Figura 7*): espirólidos (SPX), gymnodiminas (GYM), pinnatoxinas (PnTX), pteriatoxinas (PtTX), prorocontrolides y espiroprorocentriminas (EFSA 2010; Molgo *et al.* 2017; Stivala *et al.* 2015). Existe una mayor atención en las autoridades reguladoras de la Unión Europea por los tres primeros subgrupos, porque a diferencia de los tres últimos, aquellos ya se han detectado en Europa o hay pruebas sólidas que respaldan su presencia (EFSA 2010). Las GYM son producidas principalmente por el dinoflagelado *Karenia selliformis* y en menor medida, algunos análogos son producidos por *Alexandrium peruvianum* y *A. ostenfeldii* (Van Wagoner *et al.* 2011; Miles *et al.* 2000). Las PnTX son producidas por un dinoflagelado recientemente descrito del nuevo género *Vulcanodinium* spp. (Rhodes *et al.* 2011). Dentro de este grupo, las toxinas más estudiadas son los SPX conocidos como “toxinas de rápida acción” por su rápido efecto letal en bioensayos en ratones (EFSA 2010). Son producidos por el dinoflagelado *Alexandrium ostenfeldii*, especie asociada también a la producción de las muy letales TPM, presentando una gran variabilidad en la producción de ambos grupos de toxinas de acuerdo a su localización geográfica (Cembella *et al.* 2000). La primera detección de SPX fue reportada en 1990, en moluscos bivalvos colectados en Nova Scotia, Canadá, cuando se observó un síndrome inusual en los ratones empleados para el bioensayo, con síntomas neurológicos y muerte rápida (Hu *et al.* 1996). En la actualidad existen registros de su presencia en mejillones y microalgas en varios lugares del mundo (citadas en EFSA 2010). Según las estimaciones de exposición a SPX realizados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria estas toxinas suponen un riesgo bajo de intoxicación aguda para los consumidores, pero es recomendable su monitoreo preventivo (EFSA 2010).

Aunque no hay información suficiente sobre la distribución geográfica de las iminas cíclicas, el hecho de que se hayan detectado en múltiples ocasiones en aguas europeas, en combinación con su toxicidad aguda antes mencionada en ratones después de la administración por inyec-

ción intraperitoneal, las ha posicionado al menos dentro de la UE, como un tema de investigación científica (Molgo *et al.* 2017). Poseen una toxicidad parenteral más potente que la oral. En ratones la toxicidad de SPX es ip: 40 µg/kg y oral: 1 mg/kg (EFSA 2010; FAO/WHO 2016). Las iminas cíclicas son neurotóxicas (*Tabla 1*), actuando posiblemente como antagonistas competitivos del receptor muscarínico de la acetilcolina en el sistema nervioso central (EFSA 2010; Munday *et al.* 2012). El conocimiento limitado sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción en animales y en humanos, sumado al hecho que no se registran intoxicaciones humanas por su consumo (Stirling y Survey 2001; Gueret *et al.* 2010), hace que aún no exista un criterio de legislación unificado para establecer los límites máximos permitidos para su concentración en mariscos. Tampoco se ha designado ningún método de referencia para su detección y cuantificación. En Nueva Zelanda, que fue el primer país en detectar la presencia de GYM en los mariscos, las autoridades reguladoras decidieron que los mariscos contaminados con GYM no representan un riesgo de intoxicación humana, ya que, según sus datos epidemiológicos, no hubo intoxicaciones después de consumir mariscos durante un incidente de contaminación (Stirling y Survey 2001; EFSA 2010). Además, en Rangaunu Harbour, Nueva Zelanda, donde se detectaron PnTX en ostras en concentraciones considerables, no se han observado efectos adversos para la salud en los consumidores (Munday 2008b).

En Argentina, la información sobre las especies que producen toxinas iminas cíclicas es muy escasa y siguiendo la tendencia de la Unión Europea no se encuentran en la lista de toxinas legisladas. Se demostró que cepas de *A. ostenfeldii* aisladas del Canal Beagle producen SPX y análogos (Almandoz *et al.* 2014). En moluscos, SPX-1 ha sido detectado en concentraciones muy bajas a lo largo de toda la costa argentina, desde Buenos Aires hasta Tierra del Fuego (Turner y Goya 2015), lo que sugiere una amplia distribución de este dinoflagelado (*Figura 8*). Recientemente, se ha informado de *A. ostenfeldii* en aguas costeras y en la plataforma abierta del Mar Argentino asociada con la producción las mismas variantes de SPX producidas por los aislamientos del Canal Beagle (Fabro *et al.* 2017; Almandoz *et al.* 2014). A pesar de que los GYM están ampliamente distribuidos a nivel mundial, hasta la fecha solo se detectó la presencia de trazas de GYM en una oportunidad, en el agua del Golfo San Jorge (*Figura 8*) (Fabro *et al.* 2018).

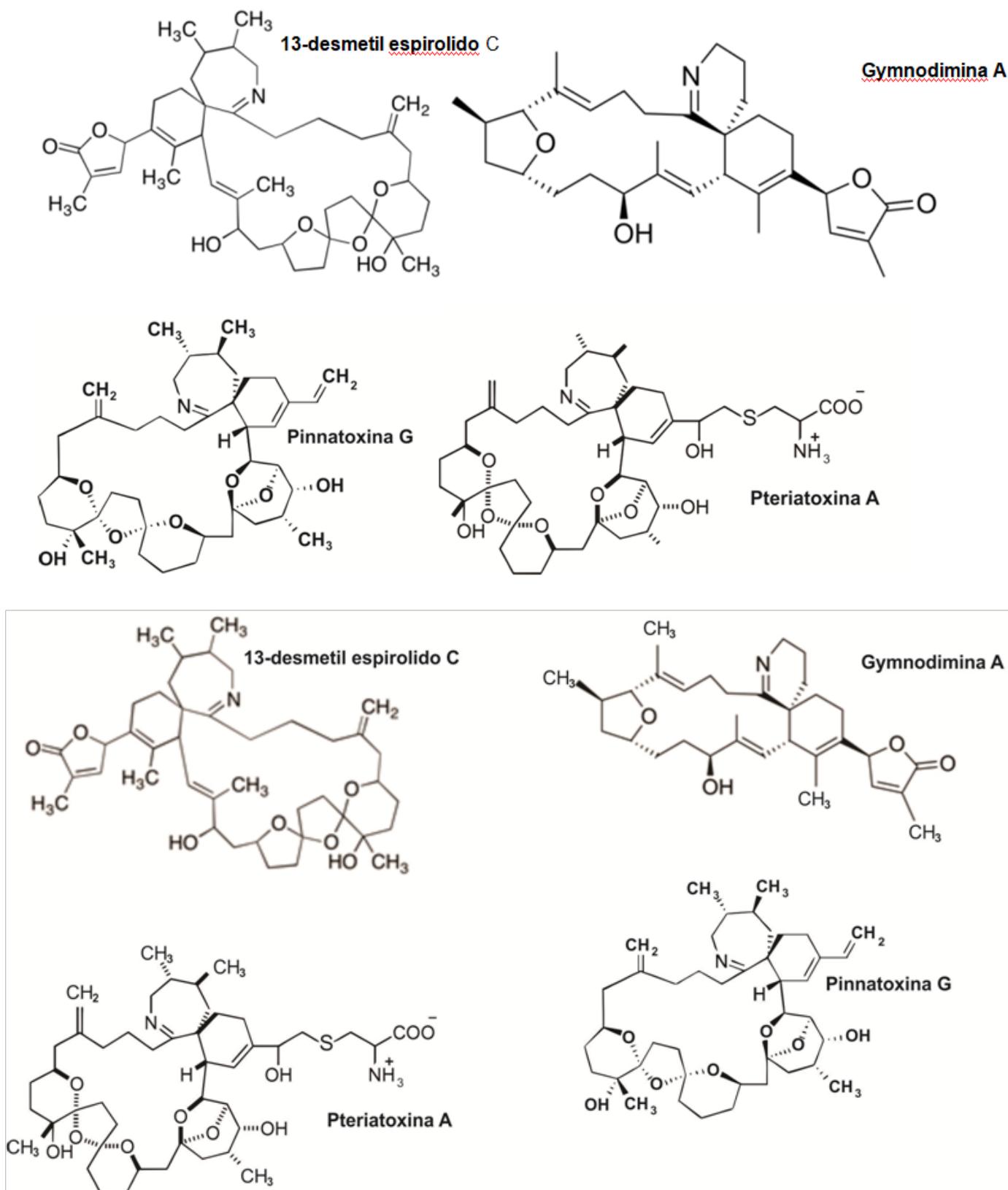


Figura 7. Estructura química de las principales iminas cíclicas, 13-desmetil espirolido C, Gymnodimina, Pinnatoxina G y Pteriatoxina A.

Tabla 1. Síntesis de la información sobre las toxinas marinas producidas por fitoplancton: síndromes, efectos para la salud humana, toxicidad y legislación. Referencias en el texto.

Grupo de toxina	Vector	Mecanismo/acción/efectos	Síntomas	Síndrome	Prognosis	DL50 (ip: inyección intraperitoneal en ratones) Legislación Argentina (L: Máximo permitido)
Saxitoxinas y análogos (STX)	Moluscos bivalvos, Caracoles, Crustáceos Marinos.	Se produce un bloqueo reversible de los canales de sodio de las células nerviosas, las fibras de músculo esquelético y músculo cardíaco.	Sensación de adormecimiento, hormigueo en la boca y en las extremidades, náuseas, mareo y cefaleas. Rigidez muscular. Debilidad general. Taquicardia. Casos severos: parálisis muscular severa, dificultad respiratoria, muerte.	Intoxicación paralizante por moluscos.	La muerte puede ocurrir dentro de las 24 horas luego de la ingesta. Si el paciente sobrevive, cuenta con excelentes probabilidades de una recuperación rápida y completa.	ip: 10 µg/kg L: 800 µg equiv. STX/kg
Ácido domoico (AD)	Moluscos bivalvos, Crustáceos, peces planctónicos.	Por su estructura similar al ácido glutámico actúa como agonista, fijándose en forma irreversible a los receptores de glutamato en la región del hipocampo, lo que lleva a una apertura de los canales de calcio que impide la sinapsis normal y provoca necrosis neuronal.	Aparecen a las 48 hs de la ingesta: vómitos, diarrea, mareos, confusión, taquicardia, arritmia. Pérdida de la memoria que puede ser permanente y dependiente de la dosis letal.	Intoxicación amnésica por moluscos.	Letal. Potencial riesgo a sufrir problemas neurológicos por la exposición crónica a dosis bajas.	ip: 3.6 mg/ kg L: 20 mg AD/kg
Ácido Okadaico y dinofisistoxinas (AO y DTXs)	Moluscos bivalvos.	Inhibe la actividad de las fosfatases PP1 y PP2A serina/treonina. La diarrea se produce por la fosforilación de las proteínas que controlan la secreción de sodio de células intestinales y/o de las proteínas del citoesqueleto que manejan la permeabilidad de los solutos.	Aparecen durante las primeras horas de ingestión: diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.	Intoxicación diarreaica por moluscos.	La intoxicación no es letal. Se observa una recuperación completa a los 3 días de realizar tratamiento de soporte para evitar los efectos de la deshidratación. Efecto crónico: el consumo prolongado de mariscos contaminados con AO podría promover la formación de tumores en el sistema gastrointestinal.	ip: OA: 225 µg/kg ip: DTX: 230-610 µg/kg (varía según el análogo) L: 160 µg equiv. AO/kg (para todo el grupo AO, DTX y PTX)
Pectenotoxinas (PTX)	Moluscos bivalvos.	Mecanismo desconocido. Estudios en ratones no demostraron toxicidad por vía oral, incluso a altas dosis.	Datos bioensayo por vía ip con ratones: congestión y sangrado del hígado. Promotor tumoral y citotóxico	No se registraron intoxicaciones en humanos.	No se registraron intoxicaciones en humanos.	ip: 250 µg /kg PTX-1 ip: 200 µg /kg PX-2
Yessotoxinas (YTXs)	Moluscos bivalvos.	Mecanismo desconocido. No aparecieron síntomas por administración oral.	No diagnósticas. En ratones por vía ip a dosis bajas se observó: disnea, saltos involuntarios, temblores, calambres.	No se registraron intoxicaciones en humanos. Asociado a la intoxicación diarreaica de moluscos.	No se registraron intoxicaciones en humanos. Asociado a la intoxicación diarreaica de moluscos.	ip: 80-750 µg/kg (varía según los estudios). L: 3,75 mg equiv. YTX/kg
Azaspíricos y análogos (AZAs)	Moluscos bivalvos.	Mecanismo desconocido.	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Similar a intoxicación por toxinas diarreaicas de moluscos.	Intoxicación azaspírica por consumo de moluscos.	La recuperación del paciente es total luego de la intoxicación aguda. La exposición crónica puede favorecer el desarrollo de enfermedades gastrointestinales.	ip: 74-170 µg/kg (varía según el análogo). L: 160 µg equiv. AZA1/kg
Iminas cíclicas: Espirilidos (SPXs), Gymnodiminas (GYMs), Pinnatoxinas (PnTXs), Pteriatoxinas (PTXs)	Moluscos bivalvos.	Se cree que actúan como antagonistas competitivos del receptor muscarínico de acetilcolina en el Sistema Nervioso Central.	Bioensayo en ratones con SPX por vía ip se observaron síntomas neurológicos y muerte rápida. GYM por vía ip: hiperactividad, saltos, seguido de parálisis. Insuficiencia respiratoria sin respuesta a estímulos.	No se registraron intoxicaciones en humanos.	No se registraron intoxicaciones en humanos.	ip: 80 µg/kg GYM B ip: 800 µg/kg Gym A ip : 40 µg/kg SPX No se encuentran aún legisladas.

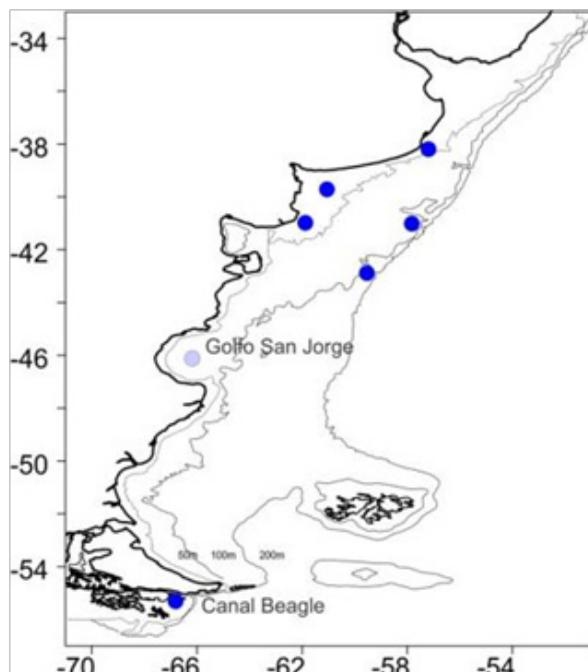


Figura 8. Distribución geográfica del dinoflagelado *Alexandrium ostenfeldi* y de las toxinas espirolidos en puntos azules, en celeste trazas de la toxina gymnodimina.

Comentarios finales

Las toxinas marinas y los efectos asociados a la salud humana son un problema de salud pública en todo el mundo. El objetivo de esta revisión es dar a conocer las nuevas toxinas halladas en el Mar Argentino y plantear los desafíos que implican no solo para el monitoreo y control, sino también dentro del sector sanitario. Una visión integral del riesgo para la salud humana de las toxinas marinas requiere una colaboración multidisciplinaria: información epidemiológica, datos sobre el consumo, información detallada sobre los niveles de contaminación de los productos del mar, control de los alimentos importados y estrategias políticas de mitigación y ayuda a laboratorios regionales para el control de sus productos pesqueros y a los pescadores artesanales afectados. La herramienta clave de manejo es la prevención, a través de política, regulaciones y sistemas de monitoreo y control de cada grupo de toxinas. Es necesario profundizar los conocimientos locales de organismos productores de toxinas emergentes y el medio ambiente que favorece su síntesis, cuales son los posibles vectores de contaminación al hombre, la toxicología, efectos crónicos y sinérgicos. Por otra parte, hay muy poca información sobre la transferencia trófica de estas toxinas dentro de los organismos marinos y como afec-

tan a la biota. Es necesario mejorar la detección de toxinas no solo en los sectores de producción de mariscos, sino también los que permitan diagnósticos y una vigilancia más precisa de las intoxicaciones y la epidemiología. Ciertamente presentan un nuevo desafío, pues la detección y cuantificación solo puede realizarse por medio de métodos basados en HPLC- espectrometría de masas, lo cual dificulta el monitoreo en laboratorios regionales. Además, un desafío adicional es el desarrollo de tratamientos contra la acción fisiológica en humanos de estas biotoxinas. Estas toxinas, emergentes para la región, representan un riesgo potencial para la salud e inconvenientes socioeconómicos por el cierre de los sitios de explotación de moluscos. A través de estas mejoras, se anticipa que no solo se disminuirá el número de afectados, sino que se podrán realizar vedas más eficientes, asegurando un equilibrio que proteja tanto la salud pública como el desarrollo de la industria pesquera.

Bibliografía

- Akselman R, Negri RM, Cozzolino E. 2014. *Azadinium* (*Amphidomataceae*, *Dinophyceae*) in the Southwest Atlantic: *in situ* and satellite observations. *Rev Biol Mar Oceanogr.* 49:511–526.
- Almandoz GO, Fabro E, Ferrario ME, Tillmann U, Cembella AD, Krock B. 2017. Species occurrence of the potentially toxigenic diatom genus *Pseudo-nitzschia* and the associated neurotoxin domoic acid in the Argentine Sea. *Harmful Algae.* 63:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2017.01.007>.
- Almandoz GO, Montoya NG, Hernando MP, Benavides HR, Carignan MO, Ferrario ME. 2014. Toxic strains of the *Alexandrium ostenfeldii* complex in southern South America (Beagle Channel, Argentina). *Harmful Algae.* 37:100–109. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2014.05.011>.
- Alvarez-Falconí PP. 2009. Ácido domoico e intoxicación amnésica por moluscos en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 26(4):505–516.
- Aune T, Larsen S, Aasen JAB, Rehmann N, Satake M, Hess P. 2007. Relative toxicity of dinophysistoxin-2 (DTX-2) compared with okadaic acid, based on acute intraperitoneal toxicity in mice *Toxicon.* 49:1–7.
- Bates SS, Hubbard KA, Lundholm N, Montresor M, Leaw CP. 2018. *Pseudo-nitzschia*, *Nitzschia*, and domoic acid: new research since 2011. *Harmful Algae.* 79:3–43.

- Bogan YM, Kennedy D, Harkin AL, Gillespie J, Hess P, Slater JW. 2006. Comparison of domoic acid concentration in king scallops *Pecten maximus* from seabed and suspended culture systems. *J Shellfish Res.* 25:129–135.
- Carreto JI, Benavides HR, Negri RM, Glorioso PD. 1986. Toxic red-tide in the Argentine Sea. Phytoplankton distribution and survival of the toxic dinoflagellate *Gonyaulax excavata* in a frontal area. *J Plankton Res.* 8:15–28. <https://doi.org/10.1093/plankt/8.1.15>.
- Cembella AD, Lewis NI, Quilliam MA. 2000. The marine dinoflagellate *Alexandrium ostenfeldii* (Dinophyceae) as the causative organism of spirolide shellfish toxins. *Phycologia.* 39:67–74.
- Cohen P, Holmes CFB, Tsukitani Y. 1990. Okadaic acid: a new probe for the study of cellular regulation. *Trends Biochem Sci.* 15:98–102.
- Cordier S, Monfort C, Miossec L, Richardson S, Belin C. 2000. Ecological analysis of digestive cancer mortality related to contamination by diarrhetic shellfish poisoning toxins along the coasts of France. *Environ Res.* 84:145–150.
- Cruz PG, Daranas AH, Fernandez JJ, Norte M. 2007. 19-epi-Okadaic acid, a novel protein phosphatase inhibitor with enhanced selectivity. *Org Lett.* 9:3045–3048.
- D'Agostino VC, Degradi M, Sastre AV, Santinelli NH, Krock B, Krohn T, Dans SL, Hoffmeyer MS. 2017. Domoic acid in marine food web: Exposure of southern right whales *Eubalaena australis* in Península Valdés, Argentina. *Harmful Algae.* 68:248–257. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2017.09.001>.
- Dominguez HJ, Paz B, Daranas A, Norte M, Franco JM, Fernández JJ. 2010. Dinoflagellate polyether within the yessotoxin, pectenotoxin and okadaic acid toxin groups: characterization, analysis and human health implications. *Toxicon.* 56:191–217.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010. Scientific opinion on marine biotoxins in shellfish: Cyclic imines (spirolides, gymnodimines, pinnatoxins and pteriattoxins). *EFSA J.* 8:1628. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1628>.
- Elbusto CA, Ballabene AC, Campero C, Ramírez E, Villanueva C. 1981. Toxina paralizante de los moluscos del Mar Argentino. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 15:447–456.
- Esteves P, Castro D, Pequeño-Valtierra A, Giraldez J, Gago-Martinez A. 2019. Emerging Marine Biotoxins in Seafood from European Coasts: Incidence and Analytical Challenges. *Foods.* 8:149. <https://doi.org/10.3390/foods8050149>.
- Fabro E, Krock B, Torres AI, Papparazzo FE, Schloss IR, Ferreyra GA, Almandoz GO. 2018. Toxigenic dinoflagellates and associated toxins in San Jorge Gulf, Argentina. *Oceanography.* 31(4):145–153. <https://doi.org/10.5670/oceanog.2018.417>.
- Fabro E, Almandoz GO, Ferrario ME, John U, Tillmann U, Toebe K, Krock B, Cembella A. 2017. Morphological, molecular and toxin analysis of field populations of *Alexandrium* genus from the Argentina Sea. *J Phycol.* 53(6):1206–1222. <https://doi.org/10.1111/jpy.12574>.
- Fabro E, Almandoz GO, Ferrario ME, Tillmann U, Cembella A, Krock B. 2016. Distribution of Dinophysis species and their association with lipophilic phycotoxins in plankton from the Argentine Sea. *Harmful Algae.* 59:31–41. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2016.09.001>.
- FAO/WHO. 2006. Joint FAO/WHO Food Standards Programme CODEX Committee on Fish and Fishery Products. CX/FFP 06/28/6-Add.1. Circular Letter CL 2006/45-FFP; FAO: Rome, Italy.
- FAO/WHO. 2016. Toxicity Equivalency Factors for Marine Biotoxins Associated with Bivalve Molluscs [Internet]. Rome: FAO/WHO; [citado el 1 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/i5970e/i5970e.pdf>.
- Farabegoli F, Blanco L, Rodríguez LP, Vieites JM, García Cabado A. 2018. Phycotoxins in Marine Shellfish: Origin, Occurrence and Effects on Humans. *Mar Drugs.* 16:188. doi:10.3390/md16060188.
- Ferdin ME, Kvitek RG, Bretz CK, Powell CL, Doucette GJ, Lefebvre KA, Coale S, Silver MW. 2002. *Emerita analoga* (Stimpson) possible new indicator species for the phycotoxin domoic acid in California coastal waters. *Toxicon.* 40: 1259–1265.
- Fernandez JJ, Candenias ML, Souto ML, Trujillo MM, Norte M. 2002. Okadaic acid, useful tools for studying cellular processes. *Curr Med Chem.* 9:229–262.

- Fujiki H, Suganuma M. 1999. Unique features of the okadaic acid activity class of tumor promoters. *J Cancer Res Clin Oncol.* 125:150–155.
- Furey A, O'Doherty S, O'Callaghan K, Lehane M, James KJ. 2010. Azaspiracid poisoning (AZP) toxins in shellfish: Toxicological and health considerations. *Toxicon.* 56:73–190.
- Gayoso AM, Dover S, Morton SL, Busman M, Moeller PDR, Fulco VK, Maranda L. 2002. Diarrhetic shellfish poisoning associated with *Prorocentrum lima* (Dinophyceae) in Patagonian Gulfs (Argentina). *J Shellfish Res.* 21:461–463.
- Geraci JR, Anderson DM, Timperi RJ, St. Aubin DJ, Earj Y, Prescott JL, Mayo CA. 1989. Humpback whales (*Megaptera novaeangliae*) fatally poisoned by dinoflagellate toxin. *Can J Fish Aquat Sci.* 46:1895–1898.
- Gracia Villalobos L, Santinelli NH, Sastre AV, Krock B, Esteves JL. 2015. Dinophysis species associated with diarrhetic shellfish poisoning episodes in North Patagonian Gulfs (Chubut, Argentina). *J Shellfish Res.* 34:1141–1149. <https://doi.org/10.2983/035.034.0339>.
- Guéret SM, Brimble MA. 2010. Spiroimine shellfish poisoning (SSP) and the spirolide family of shellfish toxins: Isolation, structure, biological activity and synthesis. *Nat Prod Rep.* 27:1350–1366.
- Hallegraeff GM. 1995. Harmful algal blooms: A global overview. En: Hallegraeff GM, Anderson DM, Cembella AD, editores. *Manual on Harmful Marine Microalgae.* Paris: IOC-UNESCO. p. 1–24.
- Hu T, Curtis JM, Walter JA, Wright JLC. 1996. Characterization of biologically inactive spiroptides E and F: identification of the spirolide pharmacophore. *Tetrahedron Lett.* 37:7671–7674.
- Ito E, Terao K, McMahon T, Silke J, Yasumoto T. 1998. Acute pathological changes in mice caused by crude extracts of novel toxins isolated from Irish mussels. En: Reguera B, Blanco J, Fernandez ML, Wyatt T, editores. *Harmful Algae.* Santiago de Compostela: Xunta de Galicia and Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO. p. 588–589.
- Krock B, Ferrario ME, Akselman R, Montoya NG. 2018. Occurrence of marine biotoxins and shellfish poisoning events and their causative organisms in Argentine marine waters. *Oceanography.* 31:132–134. <https://doi.org/10.5670/oceanog.2018.403>.
- Krock B, Borel CM, Barrera F, Tillmann U, Fabro E, Almandoz GO, Ferrario ME, Garzón Cardona JE, Koch BP, Alonso C, Lara R. 2015. Analysis of the hydrographic conditions and cyst beds in the San Jorge Gulf, Argentina, that favor dinoflagellate population development including toxigenic species and their toxins. *J Marine Syst.* 148:86–100. <https://doi.org/10.1016/j.jmarsys.2015.01.006>.
- Kvitek RG, Goldberg JD, Smith GJ, Doucette GJ, Silver MW. 2008. Domoic acid contamination within eight representative species from the benthic food web of Monterey Bay, California, USA. *Mar Ecol Progr Series.* 367:35–47.
- Lefebvre K A, Robertson A. 2010. Domoic acid and human exposure risks: A review. *Toxicon.* 56:218–230.
- Mc Mahon T, Silke J. 1996. West coast of Ireland: Winter toxicity of unknown aetiology in mussels. *Harmful Algae News.* 14:2.
- Miles CO, Wilkins AL, Stirling DJ, MacKenzie AL. 2000. New analogue of gymnodimine from a *Gymnodinium* species. *J Agric Food Chem.* 48:1373–1376.
- Miles CO, Wilkins AL, Munday R, Dines MH, Hawkes AD, Briggs LR, Sandvik M, Jensen DJ, Cooney JM, Holland PT, Quilliam MA, MacKenzie AL, Beuzenberg V. 2004. Isolation of pectenotoxin-2 from *Dinophysis acuta* and its conversion to pectenotoxin-2 seco acid, and preliminary assessment of their acute toxicities. *Toxicon.* 43:1–9.
- Molgo J, Marchot P, Aráoz R, Benoit E, Iorga BI, Zakarian A, Taylor P, Bourne Y, Servent A. 2017. Cyclic imine toxins from dinoflagellates: a growing family of potent antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurochem.* 142:41–51. doi:10.1111/jnc.13995.
- Montoya NG. 2019. Toxinas paralizantes de moluscos en el mar argentino: impacto, transferencia trófica y perspectiva. *Marine and Fishery Sciences.* 32:47–69.
- Montoya NG, Carignan MO, Carreto JI. 2018. *Alexandrium tamarense/catenella* blooms in Southwestern South America. Paralytic Shellfish Toxins production and its trophic transference. En:

Hoffmeyer MS, Sabatini ME, Brandini FP, Calliari D, Santinelli NH, editores. Plankton Ecology of the Southwestern Atlantic, from Subtropical to the Subantarctic Realm. Cham (DE). Springer. p. 453-476.

Montoya NG, Negri RM, Carreto JI. 2000. Primera detección de toxina amnésica de moluscos en el Mar Argentino asociado a un florecimiento de la diatomea *Pseudo-nitzschia australis* en la Zona Común de Pesca Argentino-Uruguayo. XV Simposio Científico Tecnológico de la Comisión Técnica Mixta del Frente Marítimo Argentino-Uruguayo. p. 67, Montevideo, Uruguay.

Montoya NG, Carignan M, Benavides HR. 2012. Toxinas emergentes: spirolidos en mejillones, fitoplancton y en cultivo de *Alexandrium ostenfeldii* del Canal de Beagle. Informe de investigación INIDEP N° 116/2012.

Munday R, 2008 a. Toxicology of the pectenotoxins. In: Seafood and Freshwater toxins: Pharmacology, Physiology and Detection, 2nd edition. CRC Press (Taylor and Francis Group), Botana LM (ed), Boca Raton, Florida, pp. 371-380.

Munday R. 2008b. Toxicology of cyclic imines: gymnodimine, spirolides, pinnatoxins, pteriattoxins, prorocentrolide, spiro-prorocentrimine, and symbiomines. En: Botana LM, editor. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection. 2nd edition. New York: CRC Press. p. 582-594.

Munday R, Quilliam MA, LeBlanc P, Lewis NI, Gallant P, Sperker SA, Ewart HS, MacKinnon S. 2012. Investigations into the toxicology of spirolides, a group of marine phycotoxins. Toxins. 4:1-14. <https://doi.org/10.3390/toxins4010001>.

Negri R, Silva R, Montoya N, Carignan M. 2019. Distribución diferencial de los dinoflagelados tóxicos *Dinophysis acuminata* y *D. tripos* en la Estación Permanente de estudios Ambientales (EPEA) en el período 2000-2019: una señal del cambio climático? XVIII Congreso Latinoamericano de Ciencias del Mar-COLACMAR, 4-8 Noviembre 2019, Mar del Plata, Argentina pag. 231.

Negri RM, Montoya NG, Carreto JI, Akselman R, Inza D. 2004. *Pseudo-nitzschia australis*, *Mytilus edulis*, *Engraulis anchoita*, and domoic acid in the Argentine Sea. En: Steidinger KA, Landsberg JH, Tomas CR, Vargo GA, editores. Harmful Algae.

2002. St. Petersburg, Florida, USA: Florida Fish and Wildlife Conservation Commission, Florida Institute of Oceanography and Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO. p. 139-141.

Ofuji K, Satake M, McMahon T, Silke J, James KJ, Naoki H, Oshima Y, Yasumoto T. 1999. Two analogs of azaspiracid isolated from mussels, *Mytilus edulis*, involved in human intoxication in Ireland. Natural Toxins. 7:99-102.

Ogino H, Kumagai M, Yasumoto T. 1997. Toxicologic evaluation of yessotoxin. Natural Toxins. 5:255-259.

Paredes I, Rietjens IMCM, Vieites JM, Cabado AG. 2011. Update of risk assessments of main marine biotoxins in the European Union. Toxicon. 58(4):336-354.

Pulido MO. 2016. Phycotoxins by harmful algal blooms (HABS) and human poisoning: an overview. Int Clin Pathol J. 2(6):145-152.

Reguera B, Riobó P, Rodríguez F, Díaz PA, Pizarro G, Paz B, Franco JM, Blanco J. 2014. Dinophysis Toxins: Causative Organisms, Distribution and Fate in Shellfish. Mar Drugs. 12:394-461. doi:10.3390/md12010394.

Rhodes L, Smith K, Selwood A, McNabb P, Munday R, Suda S, Molenaar S, Hallegraef G. 2011. Dinoflagellate *Vulcanodinium rugosum* Nézan et Chomérat newly identified as the causative organism of pinnatoxins in Australia, New Zealand and Japan. Phycologia. 50:624-628.

Sar EA, Sunesen I, Lavigne AS, Goya AB. 2010. *Dinophysis* spp. asociadas a detección de toxinas diarreicas (DSTs) en moluscos y a intoxicación diarreica en humanos (Provincia de Buenos Aires, Argentina). Rev Biol Mar Oceanogr. 45:451-460. <https://doi.org/10.4067/S0718-19572010000300010>.

Sastre AV, Santinelli NH, Marino G, Solís M, Pujato L, Ferrario ME. 2007. First detection of domoic acid produced by *Pseudo-nitzschia* species, Chubut coastal waters, Patagonia, Argentina. Harmful Algae News. 34:12.

Satake M, Tubaro A, Lee JS, Yasumoto T. 1997. Two new analogs of yessotoxin, homoyessotoxin and 45-hydroxyhomoyessotoxin, isolated from mussels of the Adriatic Sea. Natural Toxins. 5:107-110.

- Satake M, Ofuji K, Naoki H, James KJ, Furey A, McMahon T, Silke J, Yasumoto T. 1998. Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels *Mytilus edulis*. J Amer Chem Soc. 120:9967-9968.
- Sierra-Beltran AP, Palafox-Urbe A, Grajales-Montiel J, Cruz-Villacorta A, Ochoa JL. 1997. Sea bird mortality at Cabo San Lucas, Mexico: evidence that toxic diatom blooms are spreading. Toxicon. 35: 447-453.
- Stirling DJ. 2001. Survey of historical New Zealand shellfish samples for accumulation of gymnodimine. New Zeal J Mar Fresh. 35:851-857.
- Stivala CE, Benoit E, Aráoz R, Servent D, Novikov A, Molgó J, Zakarian A. 2015. Synthesis and biology of cyclic imine toxins, an emerging class of potent, globally distributed marine toxins. Nat Prod Rep. 32:411-435.
- Suganuma M, Tatematsu M, Yatsunami J, Yoshizawa S, Okabe S, Uemura D, Fujiki H. 1992. An alternative theory of tissue specificity by tumor promotion of okadaic acid in glandular stomach of SD rats. Carcinogenesis. 13:1841-1845.
- Ten-Hage L, Delaunay N, Pichon V, Coute A, Puiseux-Dao S, Turquet J. 2000. Okadaic acid production from the marine benthic dinoflagellate *Prorocentrum arenarium* Faust (Dinophyceae) isolated from Europa Island coral reef ecosystem (SW Indian Ocean). Toxicon. 38:1043-1054.
- Tillmann U, Borel M, Barrera F, Lara R, Krock B, Almandoz G. 2016. Trefault N. *Azadinium poporum* (Dinophyceae) from the South Atlantic off the Argentinean coast produce AZA-2. Harmful Algae. 51:40-55.
- Tillmann U, Gottschling M, Guinder V, Krock B. 2018. *Amphidoma parvula* (Amphidomataceae), a new planktonic dinophyte from the Argentine Sea. Eur J Phycol. 53:14-28.
- Tillmann U, Gottschling M, Krock B, Smith KF, Guinder V. 2019. High abundance of Amphidomataceae (Dinophyceae) during the 2015 spring bloom of the Argentinean Shelf and a new, non-toxic ribotype of *Azadinium spinosum*. Harmful Algae. 84:244-260.
- Tubaro A, Sosa S, Carbonatto M, Altinier G, Vita F, Melato M, Satake M, Yasumoto T. 2003. Oral and intraperitoneal acute toxicity studies of yes-sotoxin and homoyessotoxins in mice. Toxicon. 41:783-792.
- Turner AD, Goya AB. 2015. Occurrence and profiles of lipophilic toxins in shellfish harvested from Argentina. Toxicon. 102:32-42. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.05.010>.
- Twiner MJ, Rehmann N, Hess P. 2008. Doucette G.J. Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts. Mar Drugs. 6:39-72.
- Twiner MJ, Hess P, Doucette GJ. 2014. Azaspiracids: Toxicology, pharmacology, and risk assessment. En: Botana L, editor. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection. 3rd edition. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group. 14. p. 823-856.
- Van Wagoner RM, Misner I, Tomas C, Wright JLC. 2011. Occurrence of 12-methylgymnodimine in a spirolide-producing dinoflagellate *Alexandrium peruvianum* and the biogenetic implications. Tetrahedron Lett. 52:243-246. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.137>.
- Wilson AC, Sastre V, Hoffmeyer M, Rowntree VJ, Fire S, Santinelli NH, Díaz Ovejero S, D'Agostino V, Marón CF, Doucette JC, Broadwater MH, Wang WZ, Montoya NG, Seger J, Adler FR, Sironi M, Uhart MM. 2016. Southern right whale (*Eubalaena australis*) calf mortality at Peninsula Valdes, Argentina: are harmful algal blooms to blame?. Mar Mam Sci. 32(2):423-451.
- Wright JLC, Boyd RK, de Freitas ASW, Falk M, Foxall RA, Jamieson WD, Laycock MV, McCulloch AW, McInnes AG, Odense P. 1989. Identification of domoic acid, a neuroexcitatory amino acid, in toxic mussels from eastern Prince Edward Island. Can J Chem. 67:481-490. <https://doi.org/10.1139/v89-075>.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Integra, desde el año 2007, el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través de SciELO Argentina.

Acta Toxicológica Argentina tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, imágenes, resúmenes de tesis, cartas al editor y noticias.

Los artículos originales son trabajos de investigación completos y deben presentarse respetando las siguientes secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados y Discusión (que pueden integrar una sección conjunta).

Los reportes de casos son descripciones de casos clínicos que por sus características signifiquen un aporte importante a la Toxicología.

Las comunicaciones breves son trabajos de menor extensión pero con connotación toxicológica novedosa y que signifiquen un aporte al campo toxicológico.

Las revisiones o actualizaciones comprenden trabajos en los cuales se ha realizado una amplia y completa revisión de un tema importante y/o de gran interés actual en los diferentes campos de la toxicología.

Los artículos de divulgación y artículos especiales son comentarios de diversos temas de interés toxicológico.

Las notas técnicas son descripciones breves de técnicas analíticas o dispositivos nuevos avalados por trabajos experimentales concluyentes.

Las imágenes en Toxicología pueden corresponder a imágenes relacionadas con la toxicología, desde lo artístico a los aspectos biológicos: plantas tóxicas, hongos tóxicos, animales venenosos, animales ponzoñosos, floraciones algales, químicos, alteraciones ambientales, casos clínicos, diagnóstico por imágenes (radiografía, electrocardiogramas, ecografías, angiografía, tomografía, resonancia magnética, microscopía óptica o electrónica, etc.).

El objetivo de la Sección Imágenes en Toxicología es la publicación de imágenes originales

(1-2 figuras de alta calidad) o clásicas interesantes o hallazgos inusuales que faciliten el diagnóstico clínico, de laboratorio o eco-epidemiológico de causas con origen toxicológico. Las imágenes pueden no ser excepcionales, pero sí ilustrativas.

El título debe ser corto y descriptivo. Si la imagen es una imagen clínica, el texto debería ser una descripción de la presentación del paciente seguida por puntos relevantes explicativos y el diagnóstico final. Las imágenes deberían incluir una leyenda descriptiva. Si la imagen corresponde a otros puntos de la toxicología, se debe incluir una breve descripción del contexto de la misma en el texto.

Por favor, utilice flechas o signos para identificar los puntos de interés en la imagen. En los casos clínicos remueva cualquier información de identificación del paciente.

El máximo de palabras recomendado es: resumen 200, texto 1000 y no más de 12 referencias.

Se aceptará un máximo de 3 autores por imagen.

En caso que la imagen no sea original, debe acompañarse de la autorización del propietario o de quien posea los derechos de la misma, lo que debe estar indicado en la nota que se presente al Comité Editorial de *Acta Toxicológica Argentina*.

Los resúmenes de tesis: son resúmenes ampliados que describen tesis de Maestría o Doctorales aprobadas. Estas deben incluir copia de la aprobación de la tesis con la declaración jurada del autor y su director. El texto no debe superar los 1000 caracteres.

Acta Toxicológica Argentina (en adelante *Acta*), publicará contribuciones en español, portugués y/o inglés. Todas serán evaluadas por al menos dos revisores; la selección de los mismos será atributo exclusivo de los editores. Este proceso determinará que el mencionado Comité opte por rechazar, aceptar con cambios o aceptar para su publicación el trabajo sometido a su consideración. La identidad de autores y revisores se mantendrá en forma confidencial.

Envío de manuscritos

El envío de manuscritos se realizará a través del Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) del Centro Argentino de Infor-

mación Científica y Tecnológica (CAICYT). En la página web del PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> se encuentran las instrucciones para los autores.

Gratuidad de las publicaciones

El envío, revisión, edición y publicación de cualquier tipo de material técnico científico o de divulgación aceptado por Acta Toxicológica Argentina es totalmente gratuito para los autores, no debiendo estos abonar ningún tipo de costo para su publicación ni para ninguna de las etapas previas.

Derechos de autor

Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de autor y garantizan a la revista el derecho de ser la primera publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho sobre sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, HYPERLINK "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Derechos de publicación

Los autores retienen los derechos de publicación. Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de publicación y garantizan a la revista el derecho de ser el primer sitio de publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho para publicar sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Aspectos generales en la preparación del manuscrito para artículo original

Los manuscritos deberán redactarse con pro-

cesador de texto (Microsoft Word versión 2003 o superior), a doble espacio (incluso los resúmenes, referencias y tablas) con un tamaño mínimo de letra Arial en 12 puntos. Las páginas deberán numerarse desde la portada. Las letras en negrita o itálica se usarán sólo cuando corresponda.

En la primera página se indicará: título del trabajo, nombres y apellidos completos de todos los autores; lugar de trabajo (nombre de la institución y dirección postal); de haber autores con distintos lugares de trabajo se colocarán superíndices numéricos -no encerrados entre paréntesis- junto a los nombres, de manera de identificar a cada autor con su respectivo lugar de trabajo; fax y/o correo electrónico del autor responsable de la correspondencia (que se indicará con un asterisco en posición de superíndice ubicado junto al nombre).

En la segunda página se incluirá el título en inglés y el resumen en el idioma del artículo y en inglés, seguido cada uno de ellos de una lista de tres a seis palabras clave, en el idioma correspondiente. Si el trabajo estuviese escrito en inglés, deberá tener un resumen en español. Las palabras clave iniciarán con mayúscula e irán separadas por punto y coma.

Introducción. Incluirá antecedentes actualizados acerca del tema en cuestión y los objetivos del trabajo definidos con claridad.

Materiales y métodos. Contendrá la descripción de los métodos, aparatos, reactivos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente para permitir la reproducción de los experimentos.

Consideraciones éticas. En todos los estudios clínicos se deberá especificar el nombre del Comité de Ética e Investigación que aprobó el estudio y que se contó con el consentimiento escrito de los pacientes. En todos los estudios con organismos no humanos, se deberán especificar los lineamientos éticos con respecto al manejo de los mismos durante la realización del trabajo.

Análisis estadístico. Se deberán informar las pruebas estadísticas con detalle suficiente como para que los datos puedan ser verificados por otros investigadores y fundamentar el empleo de cada una de ellas. Si se utilizó un programa estadístico para procesar los datos, éste deberá ser mencionado en esta sección.

Resultados. Se presentarán a través de una de las siguientes formas: en el texto, o mediante tabla/s y/o figura/s. Se evitarán repeticiones y se destacarán sólo los datos importantes. Se

dejará para la sección Discusión la interpretación más extensa.

Las **tablas** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos, con las leyendas y/o aclaraciones que correspondan al pie. Las llamadas para las aclaraciones al pie se harán empleando números arábigos entre paréntesis y superíndice. Sólo los bordes externos de la primera y la última fila y la separación entre los títulos de las columnas y los datos se marcarán con línea continua. No se marcarán los bordes de las columnas. Asegúrese que cada tabla sea citada en el texto. Las **figuras** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos. Los dibujos deberán estar en condiciones que aseguren una adecuada reproducción. Los gráficos de barras, tortas o estadísticas deberán tener formato GIF. Los números, letras y signos tendrán dimensiones adecuadas para ser legibles cuando se hagan las reducciones necesarias. Las referencias de los símbolos utilizados en las figuras deberán ser incluidas en el texto de la leyenda.

Las **fotografías** deberán ser realizadas en blanco y negro, con buen contraste, en papel brillante y con una calidad suficiente (mínimo 300 dpi) para asegurar una buena reproducción. Los dibujos originales o las fotografías tendrán al dorso los nombres de los autores y el número de orden escritos con lápiz.

Las fotos para la versión electrónica deberán ser realizadas en el formato JPEG o GIF, con alta resolución. Tanto las figuras como las fotografías deberán ser legibles. El tamaño mínimo será media carta, es decir, 21 x 15 cm, a 300 dpi. En todos los casos se deberá indicar la magnificación utilizada (barra o aumento).

Los epígrafes de las figuras se presentarán exclusivamente en una hoja aparte, ordenadas numéricamente y deberán expresar específicamente lo que se muestra en la figura.

Abreviaturas. Se utilizarán únicamente abreviaturas normalizadas. Se evitarán las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Unidades de medida. Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deberán expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los editores podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Nomenclatura. En el caso de sustancias químicas se tomará como referencia prioritaria a las normas de la IUPAC. Los organismos se denominarán conforme a las normas internacionales, indicando sin abreviaturas el género y la especie en itálica.

Discusión. Se hará énfasis sobre los aspectos del estudio más importantes y novedosos y se interpretarán los datos experimentales en relación con lo ya publicado. Se indicarán las conclusiones a las que se arribó, evitando la reiteración de datos y conceptos ya vertidos en secciones anteriores.

Agradecimientos. Deberán presentarse en letra Arial con un tamaño de 10 puntos y en un sólo párrafo.

Bibliografía

Parte 1: citas en texto

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

Este reclamo fue refutado más tarde (Jones 2008).

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

Jones (2008) luego refutó esta afirmación.

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

En 2008, Jones refutó esta afirmación.

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

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

Más de un autor

Si un documento tiene dos autores, incluya

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

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

Múltiples obras de diferentes autores.

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

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

Múltiples obras del mismo autor publicadas en el mismo año.

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

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

Citando una fuente secundaria o indirecta

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

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

Organizaciones como autores

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

... (FAO 2006).

Parte 2: lista de referencias

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

Componentes de referencias en la lista de referencias.

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

Libros y otras monografías.

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

Artículos de revistas y periódicos.

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

Autor (es) o Editor (es)

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

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

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

Macdonald MB, Kaufman LG, editores.

Más de diez autores.

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

Autor (es) secundario (s)

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

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

Organizaciones como autores

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

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

Título

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

Libro: Cultivo de células vegetales: métodos esenciales

Revista: Canadian Journal of Animal Science

Designador de contenido

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

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

Designador medio

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

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

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

Lugar de publicación y editorial

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

Paginación

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

Serie

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

Parte 3: ejemplos (impresos)

Artículo de revista

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

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

Libro

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

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

Capítulo en un libro

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

pags. Páginas del capítulo.

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

Libro editado

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

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

Capítulo o artículo en un libro editado

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

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

Artículo en un diccionario o enciclopedia.

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

Libro en serie

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

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

Tesis o disertación

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

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

Documentos de conferencia o actas

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

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

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

Parte 4: ejemplos (electrónicos)

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

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

Artículo electrónico en formato PDF.

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

Artículo electrónico en formato HTML o de texto.

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

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

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

Libro electrónico

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

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

Artículo en un diccionario electrónico o enciclopedia.

Cita como lo harías con un artículo en un libro electrónico

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

Sitio web

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

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

Documento en línea

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

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

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) is the official publication for scientific promotion of the *Asociación Toxicológica Argentina*. It is a member of the *Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas* (Basic Core of Argentinean Scientific Journals) since 2007. Full articles can be accessed through SciELO Argentina electronic library.

The goal of *Acta Toxicológica Argentina* is to publish articles concerning all areas of Toxicology, including original articles, case reports, short communications, revisions, popularization of science articles, technical notes, images, thesis summaries, letters to the editor and relevant news.

Original articles must detail complete research and should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion (the last two can be combined into one section).

Case reports include description of clinical case studies which represent a contribution to the field of Toxicology.

Short communications are brief, concise articles that contribute to the respective area of Toxicology.

Revisions or updates comprise studies where an extensive revision of a topic of current importance and/or interest has been carried out.

Articles concerned with popular science and special articles can comment on a broad range of toxicological topics.

Technical notes should briefly describe new devices or analytical techniques validated by conclusive experimental studies.

Images in Toxicology may be images related with Toxicology from the artistic to the biological and medical aspects: toxic plants, toxic fungi, venomous animals, poisonous animals, algal bloom, chemicals, environmental ecotoxicological alterations, clinic cases, diagnostic images (radiograph, electrocardiogram, echography, angiography, tomography, magnetic resonance Image, optic or electron microscopy, etc).

The objective of the Section of Images in Toxicology is the publication of original images (1-2 high quality figures) of classic, interesting or unusual findings that facilitate the clinical, laboratorial or eco-epidemiological diagnosis of toxicological origin.

Such images should be not necessarily exceptional, but illustrative.

The title should be short and descriptive. If the image is a clinic image, text should be a description of the patient presentation, followed by relevant explicative points and the final diagnosis. Images should include a descriptive legend. If the image is of other fields of the toxicology, a brief description of the context should be included in the text.

Please use labels and arrows to identify points of interest on the image. In clinical cases remove any identifying patient information.

Maximum word guidance: abstract 100 words, text 1000 words. The number of references should not be over 12.

No more than three authors may be listed.

If the image is not original, the authorization of the author or whom poses the copyright must be added in the presentation letter to be presented to the Editorial Committee of *Acta Toxicológica Argentina*.

Thesis summaries are sufficiently detailed abstracts of approved doctoral or magisterial thesis. They must include a copy of acceptance and a sworn statement by the author and director, and should not exceed 1,000 characters.

Articles can be submitted to *Acta Toxicológica Argentina* (henceforth *Acta*) in Spanish, Portuguese or English. All submissions will be evaluated by at least two independent reviewers, selected by the editors. The Editorial board will base its decision to reject, accept with changes or accept for publication the submitted article on these reviews. The identity of authors and reviewers will not be disclosed throughout this process.

Submission of manuscripts

Submission of manuscripts will be made through the Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) of the Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT). Instructions for authors will be found at the *Acta-PPCT-CAICYT* web page <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata>

Free publishing costs

The submission, reviewing, editing and publishing of any kind of scientific or technical material or of any disclosure material accepted by

Acta Toxicological Argentina is totally free for authors, not having to pay any cost for its publication or for any of the previous stages.

Copyright

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain copyright on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the rights of their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (always recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of its reproduction for commercial purposes, according to this kind of CC license.

Publishing rights

Acta Toxicológica Argentina is a open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain the license of their article and the publication rights on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the license and rights to their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License <http://creativecommons.org/licenses/bync/2.5/ar/>. They can freely share their work (recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of reproduction of the work published for commercial purposes, according to this kind of CC license.

General guidelines in the preparation of manuscripts for original articles

Articles must be written using a word processor (Microsoft Word 2003 or higher) with double-spacing throughout (including abstract, references and tables), and a minimum letter size of Arial 12. Manuscripts must contain page numbers on each page from the first page. The use of bold and italic letters must be limited to the bare minimum necessary.

First page should contain the article title, full name and affiliations of all authors, workplace (name of institution and postal address; if it differs between authors, numerical superscripts, not in parentheses, next to each author should be used to identify it); fax and/or e-mail address of the corresponding author (signaled by a subscript asterisk next to the name).

Second page must include an English title and the abstract, both in the language of submis-

sion and in English, each followed by three to six keywords in the corresponding language. If the article is written in English, then the abstract in Spanish must be provided. Keywords must be headed by capital letters and separated by semicolons.

Introduction. It should include updated background references and clearly stated study goals.

Materials and methods. This section should describe the methods, devices, reagents and procedures used, sufficiently detailed to enable the experiments to be reproduced.

Ethical considerations. All clinical studies must specify the name of the Ethics and Research Committee responsible for the approval of the study, as well as the patients' written consent. Studies involving non human experimental subjects must give assurance that ethical guidelines for the protection of animal handling and welfare were followed.

Statistical analysis. The statistical tests employed should be properly explained and justified to allow verification by other researchers. If statistical software was used to process data, it should be mentioned.

Results can be showed through one of the following formats: text, tables or figures. Authors should avoid repetition, and only the relevant data should be presented. An extensive interpretation of the results should be left for the Discussion section.

Tables must be typed in separate pages and numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Legends or explanations should be included as footnotes. Marks for footnotes must be superscript Arabic numerals in parentheses. Continuous lines may be only used for the outer borders of the first and last row and to separate columns and data titles, not for outer borders of columns. Please make sure that each table is cited in the text.

Figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and presented in separate pages. Drawings must be of good enough quality to ensure adequate reproduction. Bar, pie or statistical charts must be prepared in GIF format. Numbers, letters and signs within figures must be of the appropriate size to be legible when the final sizing takes place. All signs used must have a reference in the figure caption.

Black-and-white only **photographs** should have proper contrast and a minimum resolution of 300 dpi. Submit all original drawings and

photographs in glossy paper with the authors' name and figure number written in pencil in the back. For the electronic submission, photographs should be in high resolution JPEG or GIF formats. Both figures and photographs must be clearly legible. The minimum size for figures is half-letter paper size (21 x 15 cm) at 300 dpi. Magnification must be indicated whether by a scale bar or the magnification number. Present figure captions in a separate page, accordingly numbered. Only the elements visible in the corresponding figure must be included in the caption.

Abbreviations. Authors should only use conventional abbreviations, avoiding their use in the title and abstract. When an abbreviation is first introduced in the text it must be preceded by the full term, except in the case of unit measures.

Unit measures. Length, size, weight and volume measures should be expressed according to the metric system (meter, kilogram, liter or their decimal multiples). Temperatures will be provided in degrees Celsius; blood pressure in millimeters of mercury.

All hematological and biochemical parameters should follow the metric system, according to the International System of Units (SI). However, editors could require that alternate units be provided before publication.

Nomenclature. For chemicals, authors should primarily adhere to IUPAC norms. Designate organism names according to international norms by stating the unabbreviated genus and species in italic.

Discussion. Emphasis should be placed on the most relevant and novel aspects of the study. Interpret experimental data in terms of previous published findings. Include conclusions without repeating data and concepts stated elsewhere.

Acknowledgements. Limit to a single paragraph, using Arial 10 lettering.

References.

Part 1: in-text citations

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

This claim was later refuted (Jones 2008).

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

Jones (2008) later refuted this claim.

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

In 2008, Jones refuted this claim.

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

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

More than one author

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

... (Andrews and Gray 1995).

... (Gomez et al. 2003).

Multiple works by different authors

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

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

Multiple works by the same author published in the same year

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

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

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

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

Citing a secondary or indirect source

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

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

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

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

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

Macdonald MB, Kaufman LG, editors.

Organizations as authors

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

... (FAO 2006).

Part 2: reference list

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

Components of references in the reference list

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

Books and other monographs

Author(s) or Editor(s)

Year of publication

Title

Content or medium designator

Edition

Secondary author(s)

Place of Publication

Publisher

Pagination

Series

Journal and newspaper articles

Author(s)

Year of publication

Article title

Content or medium designator

Journal or newspaper title

Volume

Issue

Pagination

Author(s) or Editor(s)

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

More than ten authors

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

Secondary author(s)

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

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

Organizations as authors

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

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

Title

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

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

Content designator

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

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

Medium designator

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

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

Place of publication and Publisher

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

Pagination

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

Series

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

Part 3: examples (print)

Journal article

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

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

Book

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

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

Chapter in a book

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

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

Edited book

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

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

Chapter or article in an edited book

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

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

Article in a dictionary or encyclopedia

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

Book in a series

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

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

Thesis or dissertation

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

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

Conference papers or proceedings

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

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

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

Part 4: examples (electronic)

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

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

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

Electronic article in PDF format

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

Electronic article in HTML or text format

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

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

Electronic book

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

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

Article in an electronic dictionary or encyclopedia

Cite as you would an article in an electronic book

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

Website

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

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

Online document

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

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