

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 29
N° 3
Diciembre 2021

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

Sergio A. Saracco

Vicepresidente

Silvia Cortese

Secretaria

Horacio Trapassi

Tesorera

Jorge Zavatti

Vocales

Julieta Soledad Borello

Fernanda Simoniello

Patricia Lucero

Vocales suplentes

Ignacio Gallo

Gabriela Fiorenza

Alicia Loteste

Comité científico

Ricardo Fernández

Edda Villamil Lepori

Valentina Olmos

Susana García

Adriana Silvia Ridolfi

Tribunal de honor

José A. Castro

Marta Carballo

Elda Cargel

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, Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental.*

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.*

Julio A. Navoni, *Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.*

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 Paris, Francia.*

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

Heraldo Nelson Donnenwald, *Universidad Favaloro, Argentina.*

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

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

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Reporte de casos

Intoxicación severa por *Nicotiana glauca* (Palán Palán) con miocardio atontado.
Dozoretz, Daniel; Bertola, Octavio; Cano, Mauro Esteban; Cioffi, Rogelio; Cortez, Analía;
Damín, Carlos Fabián; Di Biasi, Beatriz; Morón Goñi, Fernando. 121

Intoxicación aguda con monóxido de carbono (ICO) secundaria a pipa de agua (Narguile). Reporte de un caso.
Cortez, Analía; Del Valle, Juan Pablo; Alba Abregu, Maria Sol; Di Biasi, Beatriz; Damín, Carlos Fabián. 127

Artículos Especiales

Guía de actuación y abordaje frente a intoxicación por dióxido de cloro/clorito de sodio, a partir de la experiencia de los CIAT de América Latina.
Aldo Sergio Saracco, Banny Zelada, Jorge Olivares, Marli Bettini, Diana Pava, Yezid Niño,
Viviana Ramos, Judith Venegas, Carolina Guzmán-Quilo, Magda Hernández, Estefanía González-Alvarez,
Hildaaura Acosta de Patiño, María Noel Tortorella, Mariano Madurga, Susana I. García,
Elda Cargnel, Horacio Trapassi. 133

La Digitalis. Una planta ligada al arte
Scarlatto, Eduardo; Werner Antonio. 147

Instrucciones para los autores 157

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

REPORTE DE CASOS

Intoxicación severa por *Nicotiana glauca* (Palán Palán) con miocardio atontado. Severe poisoning by *Nicotiana glauca* (Palán Palán) with stunned myocardium.

Dozoretz, Daniel^{1,2}; Bertola, Octavio^{1,2}; Cano, Mauro Esteban³; Cioffi, Rogelio³; Cortez, Analía^{1,2};
Damián, Carlos Fabián^{1,2}; Di Biasi, Beatriz^{1,2}; Morón Goñi, Fernando^{1,2}.

¹División Toxicología, Hospital J.A. Fernández. ²Cátedra 1 de Toxicología, Facultad de medicina, U.B.A. ³Servicio de Emergentología, Hospital J.A. Fernández.

* dozoretz@gmail.com

Recibido: 9 de julio de 2021

Aceptado: 7 de diciembre de 2021

Resumen. *Nicotiana glauca* también llamada Palán Palán, es un arbusto con hojas verdes azuladas y despulidas y una flor amarilla tubular pendulante que presenta alcaloides piridínicos, como nicotina, nornicotina, anatabina y anabastina (análogo estructural de la Nicotina). Se presenta el caso clínico de una paciente de 50 años con cuadro agudo de debilidad muscular generalizada que evoluciona con paro respiratorio, tras la ingesta accidental de una cantidad desconocida de hojas de *Nicotiana glauca*, cultivadas en una huerta hogareña mediante técnica de hidroponía y confundidas por su conviviente con espinaca. Presentó aumento de lactato y Troponina Ultra Sensible e Hipoquinesia Global de Ventrículo Izquierdo en el ecocardiograma, compatible con Atonamiento Miocárdico (AM), que evolucionó favorablemente. Si bien hay pocos reportes, se han informado muertes de animales y humanos, tras la ingesta accidental de *Nicotiana glauca*. El inicio del cuadro es rápido, con patrón bifásico, con vómitos y estímulo simpático, seguido por bloqueo ganglionar y neuromuscular, pudiendo presentar paro respiratorio, shock, convulsiones y coma. El AM es una disfunción miocárdica prolongada con retorno gradual de la actividad contráctil, posterior a un episodio breve de isquemia grave, puede ser asintomático, pudiendo presentar alteraciones en el electrocardiograma, enzimas cardíacas o ecocardiograma. Generalmente presenta pronóstico favorable, pudiendo presentar insuficiencia cardíaca ante patologías concurrentes o aumento de requerimientos de oxígeno.

Palabras claves: *Nicotiana Glauca*; Palán Palán; Miocardio Atontado.

Abstract. *Nicotiana glauca* is a shrub with bluish green leaves and a pendulous tubular yellow flower. It has pyridine alkaloids, such as nicotine, nornicotine, anatabine and anabastine (structural analog of Nicotine). We present the case of a 50 years old patient with acute generalized muscle weakness that evolves to respiratory arrest, after accidentally ingesting an unknown quantity of *Nicotiana glauca* leaves, grown in a home vegetable garden, using a hydroponic technique and confused by her cohabiting with spinach. She presented increased lactate and Ultra Sensitive Troponin and Left Ventricular Global Hypokinesia in the echocardiogram, compatible with Myocardial Stunned, that it evolved favorably. There are few reports, animal and human deaths have been reported following accidental ingestion of *Nicotiana glauca*. The onset of the symptoms is early, with a biphasic pattern, with vomiting and sympathetic stimulation, followed by ganglionic and neuromuscular blockage and may present respiratory arrest, shock, seizures and coma. Myocardial Stunned is a prolonged myocardial dysfunction with gradual return of contractile activity after a brief episode of severe ischemia, it can be asymptomatic, and it can present alterations in the electrocardiogram, cardiac enzymes or echocardiogram. Generally presents a benign prognosis, being able to present heart failure with concurrent pathologies or increased requirements.

Keywords: *Nicotiana Glauca*; Palán Palán; Stunned Myocardium.

Introducción

Nicotiana Glauca (Ng) es un arbusto con suaves ramificaciones verdes y sin pelo, hojas verdes azuladas y despulidas y una flor amarilla tubular pendulante, que forma parte de la maleza de numerosas regiones (Steenkampa *et al.* 2002; Furer *et al.* 2011).

Se caracterizan por la presencia de alcaloides piridínicos en raíces y hojas, los cuatro más abundantes

son nicotina, nornicotina, anatabina y anabastina, un análogo estructural de la Nicotina. Sus hojas son elípticas y lanceoladas u ovaladas, agudas, suaves, con una longitud de 5 a 25 centímetros. Se han reportado muertes de animales y humanos, posterior a ser confundida con vegetales comestibles como espinaca (Furer *et al.* 2011; Sercan *et al.* 2018).

Se presenta el caso clínico de una paciente con ingesta accidental de hojas de *Ng*, con cuadro posterior de intoxicación severa, presentando paro respiratorio con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica y disfunción miocárdica post-isquémica prolongada con retorno gradual de la actividad contráctil, luego de 1 mes de evolución.

Caso clínico

Paciente de 50 años de edad, con antecedentes de obesidad (Índice de Masa Corporal: 42) e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, que ingresa a la sala de emergencias por cuadro de debilidad muscular generalizada, que evoluciona con paro respiratorio, tras la ingesta accidental de una cantidad desconocida de hojas de *Ng* cultivadas en una huerta hogareña, con técnica de hidroponía, al ser confundidas por su conviviente con espinaca.

La paciente comienza, con una latencia desde la ingesta de 90 minutos, con cefalea, náuseas, mareos y temblores en aumento, asociado a sensación de pesadez en párpados, agregándose, a las 4 horas de la ingesta, dificultad para la sedestación, visión borrosa y disartria, que fue evaluada por personal médico en su domicilio con indicación de conducta expectante. A las 9 horas de la ingesta, se realiza una nueva evaluación, en la que se la observa somnolienta, globalmente orientada, con debilidad generalizada y dificultad respiratoria, motivo por el cual se traslada a nuestro centro asistencial.

Ingresa a la sala de Emergencias en paro respiratorio, por lo que requirió intubación orotraqueal y conexión a asistencia respiratoria mecánica, logrando extubarse a las 4 horas del ingreso. A su ingreso se realizan una serie de evaluaciones analíticas, encontrando: lactato de 8,7 mmol/l y Troponina Ultra Sensible de 5,324 ng/l, que alcanzó un pico de 10.160 mg/l a las 36 horas de la ingesta, con posterior descenso progresivo. No se realizaron determinaciones de anabastina en sangre y orina, por limitaciones de la aparatología hospitalaria.

Se realizó Ecocardiograma (EG) a las 72 horas de la ingesta que evidenció Hipoquinesia Global del Ventrículo Izquierdo (HGVI), con una Fracción de Eyección (FE) de entre 35 y 40% y control al 9° día con FE de 43%, lo que fue interpretado por el Servicio de cardiología, como miocardio atontado. La paciente aporta posteriormente, en una consulta de control, un EG fechado 6 meses previos al episodio con FE de 70%.

Presentó evolución favorable con recuperación progresiva de la fuerza muscular, en sentido distal

a proximal, logrando la sedestación al quinto día del inicio de los síntomas.

A las 12 horas del ingreso, un familiar trae las hojas de la planta ingerida, identificadas como hojas de *Ng*, hallazgo compatible con el cuadro clínico de la paciente.

Su conviviente, una mujer de 40 años que consumió la misma preparación, presentó luego de la ingesta, náuseas, visión borrosa y cefalea por lo que se autoprovochó el vómito en forma efectiva, con evolución favorable en pocas horas.

Discusión

El género *Nicotiana*, familia de las Solanáceas, se compone de cerca de 60 especies, solo 2 son de importancia toxicológica para los humanos (*N. glauca* y *N. tabacum*). *Nicotiana Glauca*, descrita por R. C. Graham en el año 1828, también llamada palán palán, tabaco salvaje (*wild tobacco*) o Árbol de Tabaco (*tree tobacco*), es un arbusto multiramificado, perenne, nativo de Argentina y Bolivia que puede llegar a medir 6 metros de altura, con suaves ramificaciones verdes, sin pelo, hojas glaucas (verdes azuladas y despulidas) y una flor amarilla tubular pendulante (Fotos A - F). Originaria de Sudamérica, ha sido naturalmente introducida y naturalizada en climas semiáridos, llegando a ser una planta de maleza en muchas regiones (Steenkampa *et al.* 2002; Furer *et al.* 2011; Sercan *et al.* 2018).

Las especies del género *Nicotiana* se caracterizan por la presencia de alcaloides piridínicos, en los tejidos de raíces y hojas, los cuatro más abundantes son nicotina, nornicotina, anabastina y anatabina. La anabastina (C₁₀H₁₄N₂), un análogo estructural de la nicotina, constituye un 98% de los alcaloides en solo unas pocas especies como la *Ng*, donde se encuentra predominantemente en raíces, acompañada de pequeñas concentraciones de nicotina (Furer *et al.* 2011). Dentro de la planta seca, esto puede llegar a ser entre el 1 y el 1,3% del peso (Burgstaller Chiarini 1994). Se la utiliza en medicina folklórica aplicada localmente como "madurativo" de lesiones pustulosas y forúnculos o para alivio de hemorroides. Se han reportado muertes de animales y humanos, descrito cuando la planta es confundida con vegetales comestibles como espinaca y es ingerida (Furer *et al.* 2011; Sercan *et al.* 2018).

La anabastina es un alcaloide nicotínico que ha sido utilizado en el pasado como insecticida y es responsable del efecto tóxico de la planta (Steenkampa *et al.* 2002; Sercan *et al.* 2018), actúa como agonista de los receptores nicotínicos causando aumento del influjo de sodio a través

de estos canales (Schep *et al.* 2009). Ejerce su efecto clínico en forma directa con una acción símil acetilcolina en ganglios del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), en placas neuromusculares y en músculo liso (Mellick *et al.* 1999). Paradójicamente, grandes dosis o exposiciones sostenidas pueden asociarse a bloqueo ganglionar, así como efectos similares a nivel central, pudiendo llevar a la hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria (Schep *et al.* 2009). Una acción similar ocurre en la unión neuromuscular, causando parálisis total de músculos esqueléticos, pudiendo afectar los músculos respiratorios, con la subsecuente falla respiratoria, principal causa de muerte. El sistema nervioso central puede afectarse inicialmente por estimulación, resultando en temblor y convulsiones, progresando luego hacia el coma. Los vómitos se describen como resultado de la estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo. Los pacientes que han sido expuestos a una cantidad significativa podrían llegar a presentar taquicardia e hipertensión, pudiendo esto ser seguido de colapso cardiovascular dependiendo de la cantidad ingerida. La estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula adrenal combinadas con la descarga de catecolaminas desde las terminaciones de los nervios simpáticos y tejidos cromafines de los diferentes órganos, son los responsables de los signos cardiovasculares (Furer *et al.* 2011).

Se describen concentraciones de anabastina, encontradas en un caso de intoxicación fatal, por ingesta, en 2 pacientes masculinos adultos, de 1,15 mg/l y 2,2 mg/l. Hay reportes de muertes por ingestas de 10 a 25 gramos de hojas lo que se asoció a concentraciones en sangre de entre 11 y 63 mg/l (Furer *et al.* 2011).

El inicio de los síntomas es rápido, pudiendo comenzar a los 15-30 minutos de la ingesta, con un patrón bifásico con vómitos y estímulo simpático, seguido por bloqueo ganglionar y neuromuscular (Furer *et al.* 2011). Los primeros síntomas suelen presentarse en el término de las primeras 4 horas, mientras que los tardíos suelen aparecer dentro de las primeras 9 horas. Los primeros síntomas descritos son náuseas, vómitos, dolor abdominal, sialorrea, aumento de secreciones bronquiales, taquipnea, taquicardia, hipertensión arterial, palidez, mareos, ataxia, miosis, confusión, temblores, fasciculaciones y convulsiones. Posteriormente se describe diarrea, parálisis muscular progresiva, debilidad, hipotonía, letargia, depresión respiratoria con disnea y apnea, bradicardia, hipotensión, arritmias, shock y coma. La debilidad, la depresión respiratoria y la parálisis muscular también

pueden aparecer dentro de las primeras 4 horas (Sercan *et al.* 2018)

El diagnóstico es principalmente clínico, debido a que se requiere Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC) para su confirmación bioquímica (Sercan *et al.* 2018).

Respecto al manejo del paciente que consulta por ingesta de este vegetal, si bien la absorción es rápida y uno de los síntomas iniciales son los vómitos, es importante considerar la decontaminación digestiva, de no mediar contraindicaciones. La inducción de la emesis tiene una eficacia variable, con riesgo de aspiración, por lo que no está recomendada, si bien en este caso pudo haber sido la razón por la cual la conviviente que ingirió la misma preparación con la paciente no evolucionó gravemente. La evidencia sobre el uso del carbón activado es limitada, pero su capacidad de adsorber la nicotina *in vitro* fue demostrada, por lo que suministrarlo dentro de la primera hora desde la ingesta, ayudaría a minimizar la absorción de sus principios activos. Ante exposiciones dérmicas es fundamental el lavado con jabón y abundante agua, para evitar mayor absorción. Una vez instalado el cuadro clínico debemos tener en cuenta que no hay antídoto para la intoxicación por sustancias colinérgicas nicotínicas. El tratamiento es de soporte y sintomático, dirigido a la protección de la vía aérea y ventilación, estabilización hemodinámica y manejo de eventuales convulsiones. Los vómitos y diarrea llevan a la deshidratación, por lo que es fundamental reponer fluidos y administrar adrenérgicos iniciales (taquicardia e hipertensión), debido a que puede agravar el cuadro en la siguiente fase (hipotensión) y progresar a un colapso cardiovascular. La hipotensión requiere manejo inicial con fluidos y eventualmente inotrópicos (dopamina o noradrenalina) en caso de que se encuentren adecuadamente precargados. La bradicardia, de la segunda fase, de ser necesario, debe ser tratada con atropina, la cual también es importante para el manejo del cuadro respiratorio (broncoespasmo y aumento de secreciones) para lo cual se recomiendan dosis iniciales de 0,5-1 mg o 0,02 mg/kg para niños, endovenosas repetidas cada 5-10 minutos hasta controlar los síntomas. Se debe iniciar asistencia respiratoria mecánica (ARM) en caso de deterioro de la función respiratoria (parálisis muscular). Las convulsiones y/o agitación deben ser tratadas con benzodiazepinas como lorazepam o diazepam y en caso de refractariedad se debe considerar fenobarbital como segunda línea. En presencia de rhabdomiólisis se debe garantizar un buen ritmo diurético (mayor de

100ml/h) con aporte de fluidos y eventualmente, en casos severos, la alcalinización urinaria sería de utilidad para prevenir el daño renal por mioglobinuria. En cuanto a las medidas de eliminación, la nicotina es una base débil, por lo que acidificar la orina aumentaría su eliminación, pero debido al riesgo de agravar la acidosis, las convulsiones, la rabdomiólisis y la necrosis tubular aguda, está contraindicada. No hay información de que la hemodiálisis o hemoperfusión sean efectivas (Schep *et al.* 2009). Hay pocos reportes de intoxicación por Ng en humanos, una posible explicación es debido a que la mayor parte de los casos son leves y no realizan la consulta médica y otros probablemente no son diagnosticados o incluso no reportados (Furer *et al.* 2011). Cerca del 40 % de los reportes en la literatura resultan en desenlace fatal (Sercan *et al.* 2018).

La disfunción postisquémica, aturdimiento miocárdico, miocardio atontado o Atontamiento Miocárdico (AM), se define como una disfunción miocárdica prolongada con retorno gradual de la actividad contráctil después de un breve episodio de isquemia grave, persistiendo después de la reperfusión a pesar de la ausencia de daño irreversible y en ausencia de déficit primario de perfusión miocárdica (Bolli y Marba 1999). El término AM se acuñó en 1982, considerándose inicialmente una curiosidad de laboratorio y que progresivamente, en la década de 1980 y en mayor medida en la de 1990, se convirtió en un foco de interés, tanto entre los investigadores como entre los médicos. Fue demostrado inicialmente por Vatner en perros conscientes sometidos a breves oclusiones coronarias seguidas de reperfusión (Heyndrickx *et al.*, 1975; Bolli y Marba 1999; Ambrosio y Tritto 2001), posteriormente, otros experimentos demostraron la presencia de este fenómeno en distintos escenarios como perros con estenosis de la arteria coronaria, posterior a angina inducida por esfuerzo, aumento del consumo de oxígeno en miocardios hipertróficos, isquemia global o corazones aislados sometidos a isquemia global (Bashir *et al.* 1995). Desde el punto de vista clínico, se describe posterior a la reanimación exitosa de un paro respiratorio o posterior a cirugía cardíaca, trasplante cardíaco o paro cardíaco (Bashir *et al.* 1995). El denominador común es la exposición del miocardio a un episodio isquémico transitorio, que no es lo suficientemente largo como para causar una lesión miocárdica irreversible (Bolli y Marba 1999). La fisiopatología del AM no ha sido completamente dilucidada. Entre los numerosos mecanismos propuestos, tres han surgido como posibles facto-

res contribuyentes: 1) generación de radicales de oxígeno, 2) sobrecarga de calcio y 3) disminución de la capacidad de respuesta de los filamentos contráctiles al calcio. Las dos primeras son las de mayor aceptación, no siendo mutuamente excluyentes y probablemente representan diferentes facetas del mismo proceso fisiopatológico (Bolli y Marba 1999).

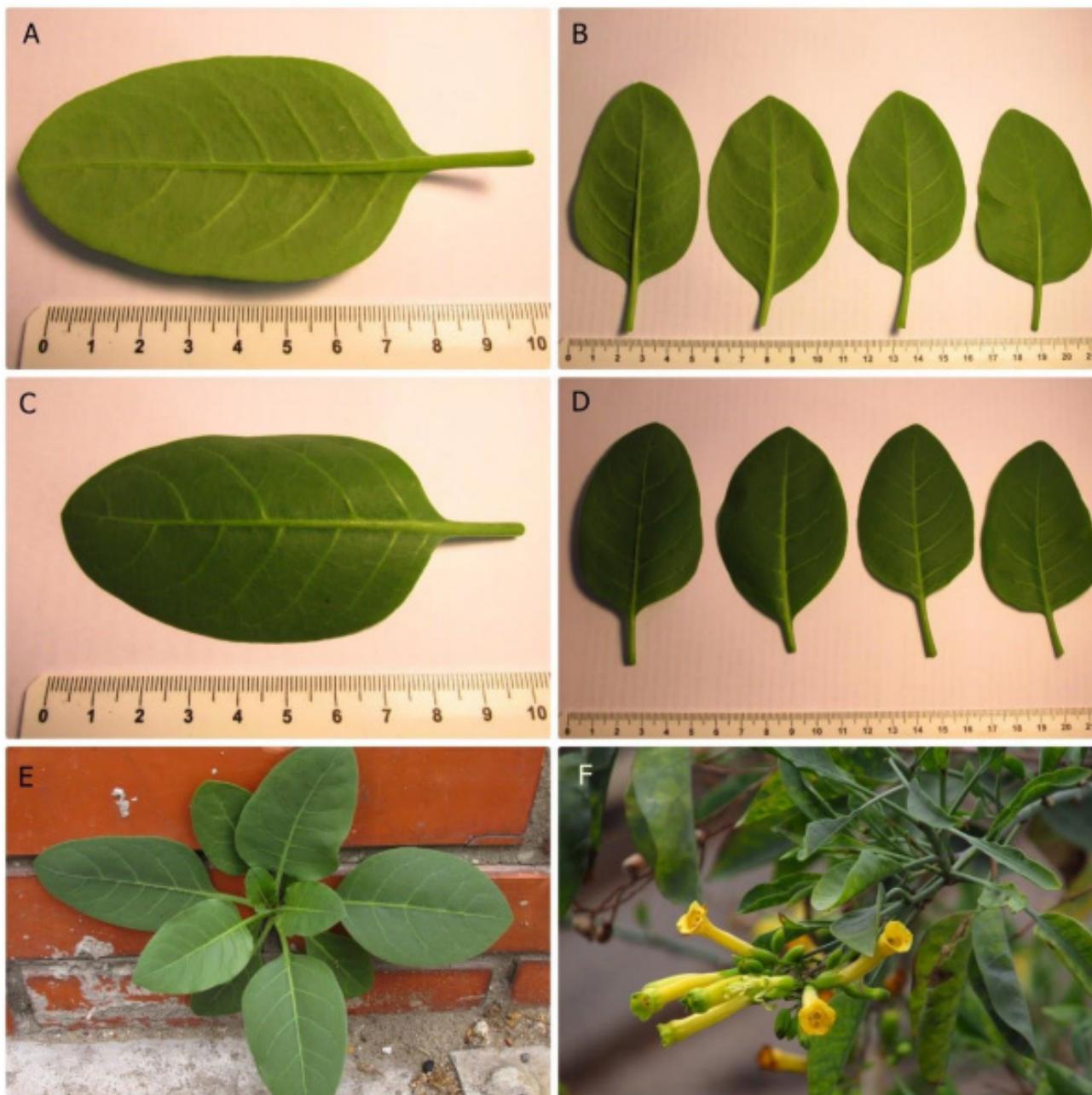
En pacientes sin enfermedad arterial coronaria preexistente, posterior a un evento que genere isquemia severa, puede no ser clínicamente evidente, presentando ocasionalmente alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como alteraciones del Punto J y de la onda T o aumento de las enzimas cardíacas, como la fracción cardíaca de la creatinina fosfoquinasa (CPK MB) y troponinas. En el ecocardiograma (EG) puede observarse hipokinesia ventricular con disminución de la fracción de eyección, pudiendo llegar a presentar signos de insuficiencia cardíaca en pacientes con patologías concurrentes o ante aumento de requerimientos de oxígeno. De no mediar interurrencias, el pronóstico es favorable, con normalización tanto de los niveles de enzimas, como de función miocárdica, evidenciables por ecocardiografía; siendo fundamental el reposo, la observación y seguimiento de estos pacientes para detectar cualquier signo de descompensación cardíaca.

Conclusión

Consideramos de gran importancia alertar sobre los riesgos de la intoxicación por Ng y la necesidad de incorporarla dentro de los diagnósticos diferenciales en los cuadros de debilidad muscular aguda de rápida evolución y paro respiratorio, así como la necesidad de realizar monitoreo cardiovascular y estudios de función cardíaca, cómo ECG, dosaje de enzimas cardíacas y EG, por la hipoxemia resultante.

Queremos mencionar, que la escasa interacción entre el humano y el cultivo de plantas en las ciudades, es una de las causas por las que se subestima la potencialidad tóxica de muchos vegetales silvestres. Es fundamental concientizar a la población sobre los riesgos de recolectar y consumir vegetales, sin tener conocimientos básicos de botánica, ya que, en muchas oportunidades, es fácil confundir vegetales tóxicos por comestibles. A su vez, es fundamental contar con una muestra del vegetal para su correcta identificación, si esto no hubiera sucedido, llegar al diagnóstico etiológico hubiera sido sumamente dificultoso.

Agradecimientos. Los autores agradecen por su ayuda en la identificación botánica a la Ingeniera Agrónoma Graciela Barreiro.



Fotos: A y B: Superficie abaxilar de hojas de ejemplar juvenil de *Nicotiana glauca*. / **C y D:** Superficie adaxilar de hojas de ejemplar juvenil de *Nicotiana glauca*. / **E:** Ejemplar juvenil de *Nicotiana glauca*. / **F:** Ejemplar adulto de *Nicotiana glauca* con sus flores características.

Bibliografía

Ambrosio G, Tritto I. 2001. Clinical manifestations of myocardial stunning. *Coronary artery disease* 12(5):357-361.

Bashir R, Padder F, Khan F. 1995. Myocardial stunning following respiratory arrest. *Chest* 108(5):1459-1460.

Bolli R, Marba E. 1999. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiological Review* 79(2):609-634.

Burgstaller Chiarini C.H. 1994. *La vuelta a los vegetales*. 15ª Ed. Buenos Aires (ARG): Edicial S.A.

Furer V, Hersch M, Silvetzki N, Breuer GS, Zevin S. 2011. *Nicotiana Glauca* (Tree Tobacco) Intoxication -Two Cases in One Family. *J. Med. Toxicol.* 7:47-51.

Heyndrickx GR, Millard RW, Mcritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. 1975. Regional Myocardial Functional and Electrophysiological Alterations after Brief Coronary Artery Occlusion in Conscious Dogs. *The Journal of Clinical Investigation* 56: 978-985.

Lopez JG, Kervégant M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. 2013. Intoxication modérée accidentelle par *Nicotiana Glauca*. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés 42:8-11.

Mellick B, Makowski T, Mellick GA, Borger R. 1999. Neuromuscular blockade after ingestion of tree

tobacco (*Nicotiana Glauca*). *Annals Of Emergency Medicine* 34(1):101-104.

Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley MG. 2009. Review: Nicotinic plant poisoning; *Clinical Toxicology* 47:771-781.

Sercan YI, Selahattin KG. 2018. Respiratory Failure Due To Plant Poisoning: *Nicotiana Glauca Graham*. *The Journal of Emergency Medicine* 55(3):e61-e63.

Steenkampa PA, van Heerdenb FR, van Wykc BE. 2002. Accidental fatal poisoning by *Nicotiana Glauca*: identification of anabasine by high performance liquid chromatography/ photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Science International* 127(3):208-217.

Intoxicación aguda con monóxido de carbono (ICO) secundaria a pipa de agua (Narguile). Reporte de un caso. Carbon monoxide poisoning caused by water pipe smoking (Narghile). A case report.

Cortez, Analia^{1,2}; Del Valle, Juan Pablo^{1,2}; Alba Abregu, Maria Sol¹; Di Biasi, Beatriz^{1,2}; Damin, Carlos Fabián^{1,2}

¹División Toxicología, Hospital "J.A. Fernández". CABA. ²Cátedra 1 de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, CABA.

*acortez@fmed.uba.ar

Recibido: 23 de octubre de 2021.

Aceptado: 29 de diciembre de 2021.

Resumen. Dentro de las formas alternativas de consumo de tabaco, se describe el uso de pipas de agua (también llamadas hookah, shisha o narguile) como implementos de uso. Esta forma de uso es una forma emergente en nuestro medio, con uso en estudiantes universitarios y secundarios. Debido a que utiliza carbón para quemar el tabaco, junto a largos períodos de uso, presenta riesgo de intoxicación por monóxido de carbono, especialmente si se utiliza en ambientes cerrados. En este artículo presentamos el caso de una paciente femenina de 19 años, quién fue traída al hospital con una intoxicación grave por monóxido de carbono secundaria a uso de pipa de agua, requiriendo tratamiento con oxígeno en cámara hiperbárica. Realizamos una revisión de la bibliografía.

Palabras claves: Narguile; Monóxido de Carbono; Gases Tóxicos.

Abstract. Amongst the alternative ways of tobacco use, water pipes (also called hookah, shisha or narghile) have been used as implements. This type of use is an emergent one in our environment, being used by high school and college students. Due to the use of charcoal as a way to burn the tobacco, and the long using times it presents, the users are at risk of being poisoned by carbon monoxide, especially if they smoke in enclosed spaces. In this paper, we present the case of a 19-year-old female patient, who was brought to the hospital with a severe case of carbon monoxide poisoning, requiring treatment with oxygen in a hyperbaric chamber. We make a review of the literature.

Keywords: Narghile; Carbon Monoxide; Toxic Gases.

Introduction

Se presenta el caso clínico de una paciente joven que presentó un cuadro de intoxicación aguda con monóxido de carbono (ICO) grave, con síntomas neurológicos, requerimiento de oxigenoterapia hiperbárica y buena evolución con el tratamiento instaurado.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 19 años de sexo femenino, que presenta antecedentes de asma, consumo ocasional de alcohol y marihuana. Refirió consumo de tabaco en pipa de agua por períodos de 4 horas con frecuencia semanal (de 1 a 2 veces por semana) desde los 16 años. Ingresa a la guardia del Departamento de Urgencias presentando un cuadro de deterioro del sensorio y temblor generalizado, al que se agregan al interrogatorio dirigido cefalea y palpitations. Las personas acompañantes refieren haber consumido de manera grupal tabaco fumado en pipa de agua (narguile) en un ambiente cerrado durante por lo

menos 5 horas. La paciente ingresa con un tiempo de latencia de 6 hs. Al examen físico se constatan signos vitales: TA 130/80 mmHg, FC 130 lpm, FR 24 pm, T° 36,5 °C; saturación de oxígeno: 98% con una FIO₂ al 0,21%. Al ingreso la paciente se encontraba sin foco motor, signos meníngeos, sin náuseas ni vómitos, con temblor fino, globalmente orientada, bradipsíquica, con pupilas isocóricas y reactivas, refiriendo intensa cefalea. En el laboratorio se observó una Carboxihemoglobinemia (COHb%): 24,4%; PH 7,39; PCO₂: 41,7 mmHg; PO₂: 28 mmHg; HCO₃: 25 mg/dl; lactato: 1,69 mg/dl. Hematocrito: 34,5%; Hb: 11,5 g/dl; recuento de plaquetas: 228.000; Bilirrubina Total: 0,3 mg/dl; GOT: 20 mg/dl; GPT: 14 mg/dl; FAL: 88 mg/dl; glucemia: 106 mg/dl; Urea: 23 mg/dl; Creatinina: 0,2 mg/dl; Sodio: 143 meq/l; Potasio: 3,4 meq/l; Cloro: 104 meq/l; Creatinfosfokinasa (CPK) total: 62 mg/dl. Se realizó Alcholeemia y screening de drogas en orina con resultados negativos para las sustancias dosables, además un test de embarazo

en sangre negativo. Se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones sin particularidades. La paciente se interna en guardia y se inicia oxígeno terapia al 100% por máscara con reservorio recirculante. Debido a un cuadro clínico de intoxicación grave por monóxido de carbono, se realiza una sesión de oxígeno en cámara hiperbárica sin complicaciones y con mejoría de las manifestaciones clínicas. Laboratorio posterior: COHb%: 1%, PH: 7,35; PCO₂: 43,6 mmHg; HCO₃⁻: 24 mg/dl; CPK: 57 mg/dl. La paciente se retira de alta con buena evolución, continúa el control por consultorios externos, no habiéndose observado secuelas hasta el mes de seguimiento.

Discusión

En Argentina según el Ministerio de Salud de la Nación mueren alrededor de 200 personas anualmente por ICO (Ministerio de Salud 2016). En Argentina se ha reportado que un 27,21% de los estudiantes encuestados había probado esta forma de consumo de tabaco (Cabeza 2018; Verra *et al.* 2002).

En países como España y Estados Unidos, las intoxicaciones con ICO por consumo de tabaco en pipas de agua también se encuentran en lento aumento presentando también cuadros (Clarke *et al.* 2012).

El CO se genera a partir de la mala combustión del oxígeno, su acumulación y exposición en espacios cerrados y confinados (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019).

Sin embargo, hacen referencia a las intoxicaciones provocadas por fuentes que son en su mayor porcentaje hogareñas tales como calefón, braseiros y estufas con mal funcionamiento o equipos defectuosos (Facultad de Medicina 2019).

Además de estas fuentes se reportan intoxicaciones producto de incendios a partir del humo generado en los mismos, en estos casos se producen exposiciones que tienen consecuencias graves como el Síndrome de Inhalación con Humo (SIH), secundarias a las altas temperaturas de los vapores y gases tóxicos presentes en el humo (Neira *et al.* 2005).

Pipas de agua

En diferentes series de casos se observaron características similares presentadas por los pacientes, como niveles de COHb% elevados y cuadros graves de intoxicación con indicación de tratamiento con oxígeno hiperbárico (Clarke *et al.* 2012; Nguyen *et al.* 2020).

Las pipas de agua son conocidas como “narguiles” o “shishas” (Figura 1) y se utilizan como medio

para fumar el tabaco junto a otros compuestos que pueden ser aromatizadores filtrado por agua. En su utilización se aplica un carbón que a través de un tubo genera el humo que se inhala (WHO 2015). En nuestro medio, su uso por parte de adolescentes se ha popularizado por su accesibilidad en diferentes medios de venta, la falsa percepción de bajo riesgo en su utilización, y su uso como medio para socializar (Othman *et al.* 2019). Sin embargo, existen numerosos estudios comparativos comparando el humo de pipas de agua, tanto de primera como de segunda mano y el humo de cigarrillo (Losardo 2016). La composición del humo es compleja, fundamentalmente son partículas del carbón y gases tóxicos que junto a las altas temperaturas provocan daño e intoxicación por monóxido. Además, en su composición, se reportaron alrededor de 300 compuestos químicos y 27 xenobióticos cancerígenos, tal como es de esperar con el cigarrillo se encuentran presentes: hidrocarburos poli aromáticos, compuestos heterocíclicos, componentes fenólicos, propilenglicol, metales pesados (níquel, cadmio, plomo, etc.) y nitrosaminas (Shihadeh *et al.* 2015). Sin dejar



Figure 1. Fotografía de una pipa de agua. Fuente: Wikimedia Commons (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hookah_Portrait.png)

de lado la nicotina, el componente que genera la adicción y perpetúa el consumo en todas las formas de tabaco. Luego de ser inhalada pasa al torrente sanguíneo y llega al sistema nervioso central donde produce el refuerzo positivo, con liberación de neurotransmisores que producen gratificación ante el consumo. Es un potente estimulante y la sustancia que produce una de las adicciones más complejas de tratamiento y las más altas tasas de recaída.

Se observó también que el uso de pipa de agua emite una concentración 4 veces mayor de estos hidrocarburos aromáticos carcinogénicos y aldehídos volátiles, 30 veces mayor de CO y 3 veces mayor de fenoles que el cigarrillo (López *et al.* 2012; El-Zaatari *et al.* 2015).

La mayor parte tanto del CO como de los otros componentes tóxicos son productos de la combustión del carbón utilizado. Además, su utilización es más prolongada en el tiempo, las sesiones duran aproximadamente entre 30 a 45 minutos (en comparación con los 5 – 10 minutos que puede durar 1 cigarrillo) por lo que los volúmenes totales del humo son mayores. Una sesión habitual equivale a 100- 200 inhalaciones, durante un tiempo aproximado de 30-60 minutos; mientras que un tabaquista severo puede fumar hasta 30 – 40 cigarrillos con 20 inhalaciones por cada cigarrillo en 24 horas (Lee *et al.* 2013; WHO 2005). El volumen total es subestimado por el tiempo en el que se inhala, en el caso del narguile se realiza en corto tiempo, lo que podría simular una intoxicación aguda.

Mecanismo de acción del CO

El deterioro del sensorio, síncope y coma son formas de presentación de los cuadros graves por ICO. La afectación del sistema nervioso central tiene su fundamento en la hipoxia anémica e histotóxica generada por el CO (Weaver 2009; Ministerio de Salud 2016). El mecanismo de acción del CO provoca daño por combinación del gas con la hemoglobina, desplazando el oxígeno disponible y evitando la unión de nuevas moléculas a la proteína (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). Esto provoca una hipoxia anémica que genera daño en los tejidos hipoperfundidos. Además, el CO genera daño a través de otros mecanismos tales como la liberación de óxido nítrico, con la consecuente vasodilatación secundaria que lleva a la hipertensión endocraneana. Asimismo, se produce la generación de especies reactivas de oxígeno que provocan daño celular directo con apoptosis celular y la falta de reconocimiento de la proteína

básica de la mielina, que genera daño de la vaina que recubre los nervios a nivel central y periférico (Weaver 2009; Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). Otro de los mecanismos implicados es la unión a la mioglobina cardíaca, generando la cardiotoxicidad característica. Existe además aumento del ácido láctico con acidosis metabólica y anión gap aumentado (Alonso *et al.* 2003; Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019).

Cuadro clínico de la ICO

Las formas de presentación de esta intoxicación son variadas, en general se las clasifica en formas leves, moderadas y graves (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). En las formas leves se presentan síntomas como cefalea holocraneana pulsátil, náuseas y vómitos. En las presentaciones moderadas a los síntomas previos se agregan palpitaciones, síncope, dolores musculares. Cuando los niveles de exposición son elevados o los tiempos de exposición prolongados, en algunos casos de pacientes con antecedentes de enfermedades preexistentes se pueden ver cuadros graves con deterioro del sensorio, que puede presentarse desde estupor hasta el coma, infarto agudo de miocardio, inestabilidad hemodinámica, paro cardiorrespiratorio (Bartolomé Navarro *et al.* 2010; Nelson *et al.* 2011). En el caso de las intoxicaciones informadas con pipa de agua, la mayoría de las series de casos presentan síntomas de intoxicaciones graves (Arziman *et al.* 2011; Von Rappard *et al.* 2014; Supervía *et al.* 2021).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta intoxicación requiere una alta sospecha del profesional, asociando el cuadro clínico, el tipo de exposición y los resultados de laboratorio específicos. La confirmación siempre se realiza con el valor de la carboxihemoglobina en muestra de sangre venosa o arterial determinada por cooxímetro en jeringa con heparina sin cámara de aire (3 ml de sangre entera) (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). En algunos centros de urgencias cuando se encuentre disponible, se podrá realizar la cooximetría portátil, con equipos que detectan el porcentaje de COHb en el sitio donde se encuentra el intoxicado y permiten estimar el grado de intoxicación mientras se realiza el triage y posterior traslado del paciente al centro para recibir la atención correspondiente. Una vez ingresado en la urgencia y luego de realizar la evaluación inicial de la vía aérea y signos vitales; se colocará una vía periférica

y se tomarán los laboratorios complementarios: hemograma (leucocitosis), función renal (urea y creatinina), creatin fosfoquinasa (CPK) total y su fracción MB, enzimas hepáticas (GOT, GPT), amilasa, Troponinas, glucemia, ionograma, estado ácido base y ácido láctico. Además, se requiere realizar un electrocardiograma y radiografía de tórax complementaria en casos que requieran oxígeno hiperbárico y siempre en los casos de SIH. Deberían también realizarse imágenes de cerebro (TAC o RMN) cuando el cuadro lo amerite, en casos de signos de foco neurológico o cambios del sensorio (Weaver 2009; Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). En pacientes con antecedentes de tabaquismo, como puede ser en los fumadores de narguiles, se debe considerar que presentan exposiciones crónicas al tabaco, con niveles que pueden rondar entre 7 - 10% de COHb% habitualmente (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019).

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, la ICO requiere un rápido aporte de oxígeno de forma normobárica o hiperbárica que dependerá del cuadro clínico y niveles de COHb%. En el caso de cuadros de intoxicaciones leves, siempre administrar Oxígeno Normobárico, de manera rápida y continua, lo más cercano a una FIO₂ 100%, si hay disponibilidad de máscara no recirculante con reservorio a alto flujo (10 - 12 l/min), durante por lo menos 6 horas (Weaver 2009; Nelson *et al.* 2011; Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019).

En el caso de intoxicaciones moderadas y graves deberá valorarse la indicación de Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) a través de una sesión de cámara hiperbárica. En la misma, recibe oxígeno al 100% con presión absoluta mayor de 1,4 atmósferas, por un periodo de 90 - 120 minutos de duración (Weaver 2009; Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). Actualmente se indica por consenso una sesión en intoxicaciones agudas pudiendo en segunda instancia, luego de evaluar el cuadro y en intoxicaciones crónicas, realizarse más sesiones (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019). Se deberá considerar la disponibilidad del centro y traslado del paciente en estos casos. Las indicaciones se encuentran establecidas en estudios previos. La Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones por monóxido de carbono (Ministerio de Salud 2016) refiere como indicaciones de OHB: niveles de carboxihemoglobina mayores al 25%, síncope, cardiopatía, trastornos neurológicos como pérdida

transitoria o prolongada de la conciencia, hasta el coma, convulsiones y signos focales. En esto concuerda con Weaver *et al.* (2000; 2002) y Thom (2008). Además, está indicada si se observa una exploración cardiovascular o neurológica claramente anormal y/o acidosis grave, si el paciente presenta una exposición ≥ 24 horas (incluyendo la exposición intermitente) o un nivel de COHb ≥ 25 % (Ministerio de Salud 2016).

Una nueva revisión del 2019 de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, recomienda OHB con un nivel de COHb ≥ 20 % (Facultad de Medicina 2019). La paciente de este caso tenía indicación de OHB según los criterios de ambas guías.

Consumo asociado con otras sustancias psicoactivas

El uso de tabaco se combina en ocasiones con otras sustancias, en pacientes con trastorno por consumo de sustancias psicoactivas, pueden incorporarse marihuana, cocaína, opiáceos y el alcohol (Von Rappard *et al.* 2014; Leavens *et al.* 2020). En tales casos se debe tener en cuenta que estas sustancias pueden generar deterioro del sensorio potenciando el cuadro de intoxicación. Además, estas sustancias pueden ser causa de errores diagnósticos. Se deberá tener en cuenta esto para optimizar las medidas de diagnóstico y tratamiento implementadas en la urgencia. Así como los tratamientos específicos si los hubiera. Entre las recomendaciones de la Guía del Ministerio de Salud (Ministerio de Salud 2016) y Universitaria (Facultad de Medicina 2019) se menciona además realizar alcoholemia, screening de sustancias y dosaje de psicofármacos, para descartar la asociación con alcohol, benzodiacepinas y otros psicofármacos, además de realizar una interconsulta con el equipo de salud mental (Ministerio de Salud 2016; Facultad de Medicina 2019).

Otros daños que provoca

El humo de segunda mano que provoca esta forma de exposición puede afectar a los acompañantes y a personas que se expongan laboralmente en los salones o bares (Akl *et al.* 2010; Zhou *et al.* 2017). El consumo de tabaco con pipa de agua se asocia con enfermedades respiratorias, cardiovasculares y periodontales, cáncer de pulmón, cáncer urogenital, cáncer de tracto gastrointestinal y bajo peso al nacer en hijos de madres expuestas (Montazeri *et al.* 2017).

Medidas de prevención

En 2012 el CDC (Center for Disease Control and

Prevention) emitió algunas pautas sobre las medidas de prevención del consumo de tabaco con pipa de agua en los jóvenes. Dichas medidas requieren de políticas que puedan incluir las ya utilizadas para el cigarrillo, tales como el cambio en el etiquetado y venta teniendo en cuenta la publicidad como fuente de subvaloración del riesgo. Medidas de tipo impositivas con aumento de costos, adecuado etiquetado de los productos, control sobre los saborizantes del tabaco, iguales condiciones de reglamentación para su uso en espacios como lugares cerrados y espacios comunes y control en las ventas de estos productos (CDC 2012; Morris *et al.* 2012).

Conclusiones

Consideramos que esta fuente de intoxicación debe ser incluida en cuadros de sospecha diagnóstica de los cuadros con deterioro del sensorio y uso recreativo de pipas de agua. Las concentraciones plasmáticas de COHb% son elevadas en los pacientes expuestos y presentan en la mayoría de las series manifestaciones clínicas compatibles con cuadros graves. El tratamiento específico de estos casos debe ser el aislamiento de la fuente, administración de oxigenoterapia con máscara de reservorio y considerar la oxigenoterapia hiperbárica en casos que presentan concentraciones elevadas de COHb% asociadas o no al deterioro del sensorio, otros síntomas neurológicos como el síncope, coma y trastornos cardiovasculares siempre que se encuentre disponible. Las secuelas reportadas en otros cuadros de ICO pueden presentarse en los usuarios de pipa de agua, por lo que el rápido diagnóstico y tratamiento puede evitar el síndrome neurológico tardío. Existen riesgos secundarios al consumo de tabaco en pipa de agua asociados a los hidrocarburos y otros compuestos altamente tóxicos. El personal de salud debe incorporar la sospecha de ICO en los pacientes atendidos en la urgencia. Consideramos importante incluir en las campañas de prevención de tabaco esta modalidad de consumo en aumento.

Bibliografía

Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. 2010. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 39(3):834-57.

Alonso JR, Cardellach F, López S, Casademont J, Miró O. 2003. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol.* 93(3):142-146.

Arziman I, Acar YA, Yildirim, AO, Cinar O, Cevik E, Eyi YE, Kaldirim U. 2011. Five Cases of Carbon Monoxide Poisoning Due to Narghile (Shisha). *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 18:254-257.

Bartolomé Navarro MT, Valenciano Amores P, Cuesta Vizcaíno E, Gallego Giménez N. 2010. Intoxicación por Monóxido de Carbono. *Rev Clín Med Fam.* 3(3):220-222.

Cabeza MA. 2018. Pipa de agua y tabaquismo. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 131(1): 32-36.

CDC (Centros de Control y Prevención de Enfermedades). 2012. Prevención del consumo de tabaco entre jóvenes y adultos jóvenes: un informe del Cirujano General. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.

Clarke SF, Stephens C, Farhan M, Ward P, Keshishian C, Murray V, Zenner D. 2012. Multiple patients with carbon monoxide toxicity from water-pipe smoking. *Prehosp Disaster Med.* 27:612-614.

El-Zaatari ZM, Chami HA, Zaatari GS. 2015. Health effects associated with waterpipe smoking. *Tob Control* 24 (Suppl 1):i31-i43. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051908>.

Facultad de Medicina. 2019. Consenso Universitario de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Intoxicaciones por Monóxido de Carbono. 2019. [Internet]. [citado el 1 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-08/C%C3%A1mara%20hiperb%C3%A1rica%202019_actualizacion%20agosto%202019.pdf

Leavens ELS, Morgan TL, Brett EI, Patzkowsky K, Son J, Molina N, Eissenberg T, Shihadeh A, Leffingwell TR, Wagener TL. 2020. Concurrent Alcohol Use and Waterpipe Tobacco Smoking: Smoking Topography, Toxicant Exposure, and Abuse Liability. *Nicotine Tob Res.* 6 22(2):280-287. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz032>.

Lee YO, Mukherjea A, Grana R. 2013. Hookah steam stones: smoking vapour expands from electronic cigarettes to water pipes. *Tobacco Control* 22(2):136-137.

López JR, Somsamouth K, Mounivong B, Sinclair R, Singh PN. 2012. Carbon monoxide levels in

water pipe smokers in rural Laos PDR. *Tob Control* 21(5):517-518.

Losardo RJ. 2016. Tabaquismo: adicción y enfermedades. Un desafío mundial y nacional. *Rev. Asociación Médica Argentina* 129(4):36-38.

Ministerio de Salud de la Nación. 2016. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones por monóxido de carbono. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones [Internet]. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/salud/wp-content/uploads/sites/16/2016/01/Gu%C3%ADa-Mon%C3%B3xido-de-Carbono-2016.pdf>

Montazeri Z, Nyiraneza C, El-Katerji H, Little J. 2016. Waterpipe smoking and cancer: systematic review and meta-analysis. *Tob Control* 26(1):92-97.

Morris DS, Fiala SC, Pawlak R. 2012. Opportunities for Policy Interventions to Reduce Youth Hookah Smoking in the United States. *Prev Chronic Dis.* 9: E165. <https://doi.org/10.5888/pcd9.120082>

Neira J, Ceraso D, San Vito N, Aguilera S, Peralta H, San Martín G, Ferrero J, Triantafilo H, García H. 2005. Grupo de consenso científico intersocietario para el asesoramiento, la evaluación y la respuesta médica en situaciones de víctimas en masa - Síndrome de lesión por inhalación de humo (SLIH) Parte I – [Internet]. [citado el 1 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/05/HUMO-vicmasa.pdf>

Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. 2011. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 ed. Mc Graw-Hill Companies.

Nguyen V, Salama M, Fernández D, Sperling JD, Regina A, Rivera R, Wang J, Friedman BW, Smith SW. 2020. Comparison between carbon monoxide poisoning from hookah smoking versus other sources. *Clin Toxicol (Phila)* 58(12):1320-1325.

Othman M, Aghamohammadi N, Nik Farid ND. 2019. Determinants of shisha use among secondary school students in Sudan. *BMC Public Health* 19(1):1390. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7748-3>.

Shihadeh A, Schubert J, Klaiany J, El Sabban

M, Luch A, Saliba NA. 2015. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tobacco Control* 24:i22-i30. http://tobaccocontrol.bmj.com/content/24/Suppl_1/i22.

Supervía A, De La Paz Picornell R, Córdoba F, Gallardo P, Pallás O, Cirera I. 2021. Intoxicación por monóxido de carbono en usuarios de pipas de agua. *Emergencias* 33:320-324.

Thom SR. 2008 Carbon monoxide pathophysiology and treatment. In: Neuman T, Thom S.R, editors. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. p. 321-347.

Verra F, Zabert G, Ferrante D, Morello P, Virgolini M. 2009. Consumo de tabaco en estudiantes de educación secundaria de Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 25(3):227-333.

Von Rappard J., Schönenberger M, Bärlocher L. 2014. Carbon monoxide poisoning following use of a water pipe/hookah. *Deutsches Arzteblatt International* 111(40):674-679.

Weaver LK. 2009. Carbon Monoxide Poisoning. *The New England Journal of Medicine* 360:1217-1225.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH. 2002. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 347(14):1057-1067.

Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. 2000. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*. 117(3):801-808.

WHO (World Health Organization). 2005. Tobacco Regulation Advisory Note. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. Tobacco Free Initiative. Geneva (CH): World Health Organization [internet]. [citado el 15 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/717347/retrieve>

Zhou S, Behrooz L, Weitzman M, Pan G, Vilcasim R, Mirowsky JE, Breysee P, Rule A, Gordon T. 2017. Secondhand hookah smoke: an occupational hazard for hookah bar employees. *Tob Control* 26(1):40-45.

ARTÍCULOS ESPECIALES

Guía de actuación y abordaje frente a intoxicación por dióxido de cloro/ clorito de sodio, a partir de la experiencia de los CIAT de América Latina Guidelines for action and approach to chlorine dioxide/sodium chlorite poisoning based on the experience of the CIATs in Latin America

Aldo Sergio Saracco^{1*}, Banny Zelada², Jorge Olivares², Marli Bettini³, Diana Pava⁴, Yezid Niño⁴, Viviana Ramos⁵, Judith Venegas⁶, Carolina Guzmán-Quilo⁷, Magda Hernández⁷, Estefanía González-Alvarez⁷, Hildauro Acosta de Patiño⁸, María Noel Tortorella⁹, Mariano Madurga¹⁰, Susana I. García¹¹, Elda Cargnel¹², Horacio Trapassi¹³

¹Centro Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT, Departamento de Toxicología, Ministerio de Salud. ²Centro de Información Toxicológica, CIAT, Departamento de Emergencia, Hospital Universitario Japonés de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. ³Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos, Pontificia Universidad Católica de Chile, CITUC, Santiago de Chile. ⁴Consejo Colombiano de Seguridad - Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos CISPQUIM -Bogotá Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, Bogotá, Colombia. ⁵Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, CNCI, Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica. ⁶Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central de Ecuador, 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. Ciudad de Guatemala, Guatemala. ⁸CIIMET Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá, Provincia de Panamá, República de Panamá. ⁹CIAT, Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. ¹⁰Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España. ¹¹Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental SIBSA, CABA, Argentina. ¹²Unidad de Toxicología Hospital de Niños R. Gutiérrez. CABA, Argentina. ¹³Departamento de Salud Ambiental. Ministerio de Salud Neuquén, Neuquén Capital, Argentina.
***toxicologia@mendoza.gov.ar**

Recibido: 4 de noviembre de 2021

Aceptado: 30 de diciembre de 2021

Resumen. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud, declaró la pandemia a nivel mundial por la COVID-19. Ante este escenario, los centros de información y asesoramiento toxicológico (CIAT) de América Latina comenzaron a recibir consultas por exposición/intoxicación a dióxido de cloro/clorito de sodio y sus compuestos relacionados, por desvío de uso, destinado a la prevención y/o tratamiento de la COVID-19 sin aval científico alguno ni contar con registro sanitario para ese fin. A través de la Red de Toxicología de América Latina y el Caribe (RETOXLAC), se comprobó que no eran hechos aislados, sino que se estaba produciendo el mismo fenómeno en toda la región y que existían antecedentes de intoxicaciones con dichos productos y alertas desde hace más de una década, con indicaciones no aprobadas, para el tratamiento de distintas patologías como SIDA, cáncer, esclerosis lateral amiotrófica ELA, malaria, autismo, entre otras, sin evidencia. Ante esta realidad, los CIAT presentan una revisión de los signos y síntomas observados según la vía de ingreso, basados en la comunicación de riesgo en salud; proponiéndose pruebas de apoyo al diagnóstico, algoritmo de tratamiento para las intoxicaciones y modelo de ficha clínica para la vigilancia epidemiológica de los casos atendidos. Recomendamos a las autoridades y organismos responsables, reforzar las acciones tendientes a la vigilancia, control y prevención de este tipo de intoxicaciones, producto del mal uso de un desinfectante no autorizado para fines terapéuticos/médicos.

Palabras claves: Clorito de sodio; Dióxido de cloro; Intoxicación; Diagnóstico; Manejo clínico; Tratamiento.

Abstract. On March 11th, 2020, the World Health Organization declared a global pandemic due to COVID-19. Faced with this scenario, the Poison Control Centers (CIATs for its initials in Spanish) in Latin America began to receive consultations for exposure/poisoning to chlorine dioxide/sodium chlorite and its related compounds for their use aimed to prevent or treat COVID-19 without any scientific endorsement or having a sanitary registry for that purpose. It was found through the Toxicology Network of Latin America and the Caribbean (RETOXLAC) that they were not isolated events but rather that the same phenomenon was occurring throughout the region and that there has been a history of poisoning and alerts with these products for more than a decade with unapproved indications for the treatment of different pathologies such as AIDS, cancer, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), malaria, autism, among others, without evidence. In the light of this situation, the CIATs present a review of the signs and symptoms observed according to the route of exposure based on health risk communication; proposing tests to support the diagnosis, an algorithm for poisoning treatment, and a model of a clinical record for the epidemiological surveillance of the assisted cases.

We recommend to the authorities and responsible organisms reinforce the actions aimed at surveillance, control, and prevention of this type of poisoning due to the misuse of an unauthorized disinfectant for therapeutic or medical purposes.

Key words: Sodium chlorite; Chlorine dioxide; Poisoning; Diagnostic; Clinical care; Treatment.

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 (CEPAL 2020).

Muchos servicios y atenciones de salud han sido interrumpidos en todo el mundo debido a la limitación de los recursos y a la aprehensión general a la hora de hacer uso de los servicios de salud por miedo a contagiarse con la COVID-19 (FDA 2019).

Junto con la pandemia COVID-19, hemos experimentado un fenómeno nunca antes visto llamado "infodemia", por el que ha circulado una cantidad excesiva de información -en algunos casos correcta, en otros no- que dificulta que las personas encuentren fuentes confiables y orientación fidedigna, cuando las necesitan, con relación a la prevención y cura de COVID y otras enfermedades. Esto ha incrementado no solo la aparición de intoxicaciones con diversos productos, sino también el malestar psicofísico de las personas y la pérdida de confianza en el personal sanitario (Zarocostas 2020; OPS 2020a).

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 advirtiendo de sus riesgos (FDA 2019; Ordoñez 2020; REDCIATOX 2020; INVIMA 2020; RACIM 2020; AEMPS 2010; AEMPS 2020; Ministerio de Justicia 2020).

El dióxido de cloro (ClO_2 , CAS No. 10049-04-4) es una sustancia química que no aparece espontáneamente en la naturaleza. Es un gas de color amarillo rojizo, o un líquido rojo-amarronado por debajo de 11°C con característico olor a cloro picante, inestable y altamente reactivo (un agente fuertemente oxidante) y explosivo. No se encuentra en el mercado para uso doméstico. Es soluble en agua, y bastante estable si se mantiene en lugares frescos y en oscuridad. Se puede originar a partir de la reacción química de su precursor (el clorito de sodio) con un ácido

(ejemplo, ácido clorhídrico o ácido cítrico). Por su peligro explosivo, el ClO_2 se prepara en el lugar en que será utilizado (RETOXLAC 2021).

Usos

Este gas es muy irritante para los ojos y la vía respiratoria por su poder fuertemente oxidante, que es 2.5 veces mayor al del cloro. Lo habitual es encontrar soluciones acuosas, que se usan en la industria para blanquear la pasta de papel, fibras textiles y desinfectar (NCBI 2021a). 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, con valores permitidos por las agencias regulatorias, de dióxido de cloro para agua de beber en concentraciones no mayores de 0,8 mg/L (0,8 ppm) (Patel y Wong 2000).

El clorito de sodio (NaClO_2 , N° CAS: 7758-19-2 es una sustancia sólida, de color cristalino blanco. Se utiliza como precursor de dióxido de cloro para purificación de 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 2021b). 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.

Existe poca información sobre su toxicidad específica en seres humanos. Estudios en animales y casos clínicos reportados muestran efecto irritativo-cáustico y daño hematológico: metahemoglobinemia (MetHb) (oxidación de la hemoglobina) y hemólisis (depleción del glutatión eritrocitario). Estos efectos conllevan complicaciones como coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal (Lin y Lim 1993; Romanovsky *et al.* 2013; NPIS 2020; IBM 2021). Desde cambios en la morfología de eritrocitos (equinocitos y acantocitos), hasta metahemoglobinemia y hemólisis (Couri *et al.* 1982).

La promoción del uso de dióxido de cloro y clorito de sodio para tratamiento y prevención de la COVID-19 en varios países, ha generado un incremento en el número de consultas relacionadas con el uso de dichos productos. Ante esta problemática, la Red de Centros Toxicológicos de Centro América (REDCIATOX) consultó a sus similares, en América del Sur, si existían casos

reportados con los citados productos químicos, como muestra del trabajo en red.

Debido a esta situación, los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) de América Latina, han registrado consultas en donde el dióxido de cloro/clorito de sodio estaban involucrados en casos de intoxicaciones agudas (Saracco *et al.* 2020).

Ante esta realidad, es evidente la necesidad de generar recomendaciones para la atención de los pacientes que se presentan a los servicios de emergencia, con antecedentes del consumo de estos compuestos químicos, sin advertir el riesgo potencial de daños sobre la salud.

Dióxido de cloro, clorito de sodio o productos relacionados

Generalidades

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA), en 2010 advirtió por primera vez a los consumidores sobre los productos MMS, ClO₂ y Clorito de sodio (FDA 2019). En 2010, en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota sobre la retirada del mercado al considerarlo “medicamento ilegal” pues se distribuía con indicaciones terapéuticas y no tenía registro sanitario de medicamento y una nota similar ha sido ratificada en el 2020 y en Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2016 y en el 2021, actuó de manera similar ya que, por sus indicaciones, debería ser considerado un medicamento, pero que para ello previamente deberían ser evaluados y aprobados por estas administraciones de control, por lo que recomiendan abstenerse de utilizarlos con fines medicinales; pero 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 (FDA 2019; Ordoñez-Iriarte y Castillo-Lozano 2020; REDCIATOX 2020; INVIMA 2020; RACIM 2020; AEMPS 2010; AEMPS 2020; ANMAT 2021). Con motivo de la pandemia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y los Ministerios de Salud 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 2020b).

Epidemiología

El dióxido de cloro está autorizado como biocida y desinfectante en Estados Unidos, en la Unión Europea (UE) y América Latina sólo para uso en superficies inertes, y no está autorizado su uso oral con fines terapéuticos. Esto podría explicar por qué en los casos en los que su ingestión causa efectos tóxicos, se pueda optar por notificar los signos y síntomas clínicos a los sistemas de farmacovigilancia y centros de información toxicológica. Estos son los motivos por los que conviven diferentes terminologías y conceptos en los sistemas de vigilancia, como efectos secundarios, colaterales o indeseables, reacciones tóxicas, reacciones adversas, efectos tóxicos. Todos en general se refieren a los efectos nocivos y no intencionados con sustancias farmacológicamente activas, con potencial tóxico. En algunos países los profesionales de la salud han remitido a sus sistemas de vigilancia las comunicaciones de casos con efectos tóxicos por la utilización de dióxido de cloro/clorito de sodio. Y esta información ha permitido que se publiquen advertencias y prohibiciones desde las autoridades sanitarias reguladoras de medicamentos, aunque estos tóxicos no se hayan autorizado como medicamentos.

Para reunir información epidemiológica del dióxido de cloro y clorito de sodio se han revisado diversas fuentes de información: las bases de datos de farmacovigilancia de las agencias reguladoras de medicamentos y productos químicos, en las que se han notificado casos de efectos secundarios, reacciones adversas e intoxicaciones con estos preparados, así como los informes y alertas de la red de centros toxicológicos de América Latina, Estados Unidos y España.

De la revisión de los casos notificados en los sistemas de farmacovigilancia y toxicovigilancia consultados, se ha encontrado que, a pesar de que dichos compuestos químicos no corresponden a productos medicinales, ni autorizados como medicamentos en ningún país del mundo, hay notificaciones en los sistemas internacionales de registro correspondientes a farmacovigilancia (Tabla 1).

En esa tabla, se reúnen todos los casos identificados en las diferentes fuentes que se han revisado. Así, bases de datos de los sistemas nacionales de farmacovigilancia que ofrecen las autoridades reguladoras de medicamentos, como Australia (TGA, Therapeutic Goods Administration), Canadá (Health Canada), Reino Unido (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), así

Tabla 1. Casos de reacciones tóxicas notificados a los sistemas de 10 países

País	Producto	Año	Gravedad	Signos y síntomas descritos en las notificaciones	Fuente
N-S	ClO ₂	2005	Sí	Cáncer de colon; problema de calidad del producto; metástasis a los pulmones	AERS
US	ClO ₂	2012	Sí	Boca seca; disgeusia	AERS
US	ClO ₂	2017	Sí (1,2)	Falla renal aguda	AERS
US	ClO ₂	2019	Sí (1)	Trastorno del comportamiento; aparente evento que amenaza la vida; pérdida de peso	AERS
JA	ClO ₂	2019	Sí	Anemia hemolítica; recuento de glóbulos blancos disminuidos	AERS
CO	ClO ₂	2020	No	Tic; ansiedad; sensación de sentirse anormal; sensación de quemarse; escalofríos; dolor de cabeza; pruebas de laboratorio anormales; estado de confusión	AERS
N-S	MMS	2011	Sí	Ototoxicidad; neuritis vestibular	AERS, VB
N-S	MMS	2014	Sí	Deshidratación; vómitos; diarrea; dolor abdominal superior	AERS, VB
US	MMS	2017	Sí	Vómitos; eritema; escalofríos; pirexia; sensación de ardor en la piel; dosis incorrecta administrada; náusea	AERS, VB
US	MMS	2018	Sí	Contaminación física del producto; problemas de material de manufactura; olor anormal del producto; diarrea; vómitos; quejas de producto; producto utilizado en indicación no aprobada	AERS, VB
US	MMS	2018	Sí (1)	Dolor abdominal superior; exfoliación de mucosa gastrointestinal; abuso físico; proctalgia; producto utilizado en indicación no aprobada; dolor en genitales; erupción; dolor; gritos; agresión	AERS, VB
US	MMS	2020	No	Diarrea	AERS, VB
US	MMS	2020	Sí	Hipertensión; malestar; olor anormal del producto; vómitos; disnea	AERS, VB
AU	MMS	2015	Sí	Fatiga; temblor; ansiedad; dolor esofágico; pérdida de la conciencia; diarrea; molestias anorrectales; dolor abdominal superior; irritación de garganta; mareo; irritación ocular; malestar oral; malestar abdominal	TGA, VB
AU	MMS	2010	Sí	Quemadura química en la piel; celulitis; reacción en el sitio de aplicación	TGA, VB
CA	MMS	2007	No	Dolor abdominal; diarrea; náusea; vómitos	HC, VB
CA	MMS	2008	Sí	Daño renal agudo; aumento de bilirrubina conjugada; aumento de creatinina en sangre; diarrea; hemoglobinuria; anemia hemolítica; metahemoglobinemia; náusea; intoxicación; vómitos	HC, VB
CA	MMS	2010	Sí	Dolor abdominal; astenia; disminución del apetito; diarrea; mareo; eructo; dolor de cabeza; náusea; dolor en extremidades; dolor renal; vómitos	HC, VB
CA	MMS	2012	No	Malestar	HC, VB
CA	MMS	2012	Sí	Dolor abdominal superior; alopecia; dolor de espalda; mareo; piel seca; náusea; onicoclasia; palidez; prurito; distrofia cutánea	HC
CA	MMS	2016	No	Diarrea; náusea; prueba de función renal; vómitos	HC, VB
CA	MMS	2018	Sí	Daño renal agudo; desequilibrio electrolítico; gota	HC, VB
CH	MMS	2010	Sí	Gastritis erosiva; dolor abdominal; vómitos	VB
CH	MMS	2014	Sí	Bicitopenia; anemia; anemia aplásica; agranulocitosis	VB
BR	MMS	2013	Sí	Disfagia; tos; broncoespasmo; somnolencia	VB
UY	ClO ₂	2018	Sí (mortal)	Falla respiratoria	VB
UY	ClO ₂	2020	Sí (mortal)	Disminución de tiempo de protombina; incremento en bilirrubina en sangre; perforación intestinal; disminución de hemoglobina	VB
UY	ClO ₂	2020	No	Producto utilizado en indicación no aprobada	VB
UY	ClO ₂	2020	Sí	Dolor abdominal; esofagitis; duodenitis erosiva	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí	Mediastinoscopia anormal; tos; enfisema subcutáneo; dificultad respiratoria	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí	Intoxicación	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí	Intoxicación	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí	Hemorragia gastrointestinal	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí (mortal)	Hemorragia gastrointestinal	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí	Síncope; temblor; temperatura corporal elevada	VB
PE	ClO ₂	2020	Sí (mortal)	Síncope; sopor; hiperoxia	VB
UK	ClO ₂	2009	Sí	Asma	VB

(1): casos de alteraciones del espectro del autismo; (2): caso grave de niña de 7 años con autismo, reportada en informe de la red de CIAT de EUA.

Fuente: elaboración propia con base en los registros de bases de datos: AERS: Adverse Events Reporting System; AU: Australia; BR: Brasil; CA: Canadá; CH: Confederación Helvética, Suiza; CO: Colombia; HC: Health Canada; JA: Japón; N-S: no especificado; TGA: Therapeutic Goods Administration; US: Estados Unidos de América; UY: Uruguay; VB: VigiBase.

como la base de datos global VigiBase, del programa internacional de farmacovigilancia (PIDM, Programme for International Drug Monitoring)

de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se reúnen (a fecha 01 febrero 2021) más de 24,5 millones de notificaciones de sos-

pechas de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) con todo tipo de medicamentos y productos terapéuticos, que remiten los 145 países miembros del PIDM.

En las redes o sistemas nacionales de toxicovigilancia, se han publicado casos de intoxicaciones relacionados con ClO_2 y MMS. Así, según la American Association of Poison Control Centers (AAPCC 2021), desde 2014, los centros de control de intoxicaciones de EUA han gestionado más de 16.000 casos de intoxicación por dióxido de cloro, incluidos aproximadamente 2.500 casos de niños menores de 12 años, muchos de los cuales sufrieron efectos tóxicos secundarios graves (U.S. Attorney's Office 2020).

En España, el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF) publicó el 7 de septiembre de 2020 un informe del Servicio de Información Toxicológica, en el que se ha atendido, consultas telefónicas relacionadas con intoxicaciones por consumo de MMS, sustancia que promocionan los grupos negacionistas del SARS-CoV-2, lo que supone un incremento significativo de este tipo de intoxicaciones en España durante la pandemia (Ministerio de Justicia 2020).

En América Latina, centros toxicológicos han notificado casos y consultas relacionados con mal uso de dióxido de cloro/clorito de sodio para la prevención y/o tratamiento de la COVID-19. (Tabla 2 Casos de intoxicación/exposición por dióxido de cloro/clorito de sodio según país) (Saracco *et al.* 2020).

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

País	Número casos	Dióxido de cloro	Clorito de sodio	Porcentaje (%)
Argentina	5	5		8,9
Bolivia	5	4	1	8,9
Chile	6	2	4	10,7
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 CIAT (Saracco, 2020).

Manifestaciones clínicas

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 tracto respiratorio es el más sensible órgano blanco de toxicidad, donde la exposición a los gases del dióxido de cloro puede generar cuadros que van desde simples episodios de irritación local con presencia de ardor nasal, estornudos, tos y disnea, a lesiones cáusticas graves de nariz, boca, faringe, árbol traqueobronquial con episodios agudos de broncoespasmo, sofocación, edema de glotis, edema pulmonar, distrés respiratorio y en ocasiones neumonitis química. Puede quedar como secuela un síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (IBM 2021).

También puede causar irritación ocular, edema conjuntival y lesión corneal acompañado de epífora y fotofobia (Patel y Wong 2000; NPIS 2020; IBM 2021).

La ingesta de solución de dióxido de cloro preparada según las instrucciones del vendedor o de acuerdo a lo recomendado en tratamientos engañosamente llamados naturistas difundidos por internet, por su potente acción oxidante y no oxigenante como promocionan, conlleva la presencia de manifestaciones clínicas locales, donde el ión clorito por transformación del ClO_2 , desnatura las proteínas del epitelio digestivo (interacción con los grupos tiol) generando lesiones gastrointestinales de distinta gravedad, que van desde cuadros de irritación local en boca, faringe y a nivel retroesternal con presencia de disfonía, disfagia, sialorrea, pirosis, edema de glotis con estridor y ronquera. Se puede observar al examen, eritema local, náuseas, vómitos, diarreas severas con intolerancia alimentaria, esofagitis y cuadros de gastritis erosiva (NPIS 2020; IBM 2021).

Los vómitos junto a diarreas, en ocasiones severas, pueden ocasionar colapso cardiovascular. A su vez, los iones de clorito pueden ser absorbidos por difusión pasiva hacia sangre, donde por su acción oxidante provocan alteraciones en la membrana de eritrocitos - eritrocitos espiculados que pueden objetivarse en frotis de sangre periférica - hasta metahemoglobinemia y hemólisis además de insuficiencia hepática aguda con hiperbilirrubinemia y trastornos del ritmo cardíaco con prolongación del intervalo QT, entre otros trastornos (Persson *et al.* 1998; Bathina *et al.* 2013). Es esperable encontrar alteraciones hidroelectrolíticas y acidosis metabólica hiperclorémica, además de cefalea,

Tabla 3. Vías de exposición a productos con dióxido de cloro/clorito de sodio y posibles cuadros clínicos resultantes

Vías de Exposición	Manifestaciones Clínicas
Ojos	Irritación ocular hasta lesiones cáusticas severas, con edema conjuntival y destrucción de la córnea, con epifora y fotofobia.
Piel y Mucosas	Irritación hasta lesiones cáusticas graves, con quemaduras de distinto grado, según el tiempo de exposición.
Inhalación	El tracto respiratorio es el más sensible órgano blanco de toxicidad, donde provoca irritación local hasta lesiones cáusticas graves de nariz, boca, faringe, árbol traqueo-bronquial, con tos, sofocación, disnea, cefalea, vértigos, broncoespasmo, distrés respiratorio, estridor y cianosis cuando hay edema de glotis. Edema agudo de pulmón.
Ingestión	Lesiones gastrointestinales pueden ser de distinta gravedad, que van desde cuadros de irritación local con dolor local en boca, faringe o retroesternal, hasta disfonía, disfagia, sialorrea intensa, quemaduras y edema de glotis con estridor y ronquera. Se puede observar edema de labios, eritema, náuseas, vómitos, diarrea y colapso. El vómito puede contener sangre y mucosa descamada. Junto a la presencia de vómitos incoercibles y diarreas, que en ocasiones pueden ser severas.
Inyección parenteral	No se encuentra bibliografía sobre los efectos de la inyección subcutánea, intramuscular y/o intravenosa. Podría ocasionar efectos cáusticos locales, tromboflebitis, embolias y efectos sistémicos (ver a continuación).
Efectos sistémicos	Una característica importante que lo diferencia de otros cáusticos es la posibilidad de absorción y pasaje a vía sistémica, ocasionando diversos cuadros. Debido a que no se encuentra aprobado como medicamento y no se han realizado los ensayos correspondientes, y su uso es relativamente reciente, existen escasos reportes y se debe estar atento a nuevas presentaciones clínicas. Hasta la fecha se ha observado: Insuficiencia hepática aguda, hiperbilirrubinemia, desequilibrios hidroelectrolíticos, arritmias cardíacas (prolongación de QT), deshidratación, shock hipovolémico, alteraciones en la morfología eritrocitaria (eritrocitos espiculados en frotis de sangre periférica) metahemoglobinemia, alteraciones en la morfología eritrocitaria, anemia hemolítica, agranulocitosis, insuficiencia renal, hemoglobinuria. Es esperable encontrar alteraciones hidroelectrolíticas y acidosis metabólica hiperclorémica. Además de cefalea, mareos, temblores, ansiedad y somnolencia, junto a palidez, piel seca, prurito y distrofia cutánea.

Fuente: Adaptada de: Pautas de atención médica frente a intoxicaciones con productos a base de dióxido de cloro/clorito de sodio. Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén. Argentina (García, 2020).

mareos, temblores, ansiedad y somnolencia. Los metabolitos y subproductos del dióxido de cloro (especialmente el clorito) serían los responsables de los efectos tóxicos 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 (NPIS 2020; IBM 2021).

Las manifestaciones clínicas referidas variarán según la vía de exposición, la dosis o concentración del producto utilizado y la frecuencia de uso. A fin de que la presente revisión también tenga utilidad práctica en servicios de atención primaria y guardias de emergencias, se presenta en la *Tabla 3* un resumen de posibles vías de exposición, cuadros clínicos resultantes y abordajes diagnósticos y terapéuticos (sugeridos con la bibliografía disponible hasta la fecha) con relación a productos con dióxido de cloro/clorito de sodio.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, basándose en la sintomatología del caso, la cronología del uso del producto y su concentración.

No hay un análisis toxicológico específico que detecte el dióxido de cloro ni el clorito de sodio, dada su rápida conversión a cloratos.

Los estudios de laboratorio pueden mostrar metahemoglobinemia, anemia, cuerpos de Heinz, células fantasmas, esferocitos fragmentados, acidosis metabólica, disminución del recuento de plaquetas y coagulación anormal (Haynes y Wax 2019). Se ha encontrado eritrocitos espiculados (acantocitos y/o equinocitos) en frotis de sangre periférica (Couri *et al.* 1982).

Tratamiento

Este variará según la vía de exposición y el cuadro clínico resultante, como se muestra en la *Tabla 4* y en el algoritmo (*Figura 1*) a continuación.

Criterios de ingreso hospitalario

Los criterios de hospitalización por intoxicación con ClO₂ son pacientes que presenten:

En casos de ingestión:

Disfagia o dolor retroesternal

Vómitos incoercibles

Diarrea profusa

Compromiso hemodinámico

Alteraciones hidroelectrolíticas y/o del estado ácido-base

Alteraciones hematológicas con presencia de eritrocitos espiculados que pueden objetivarse en frotis de sangre periférica

Presencia de metahemoglobinemia y/o signos de hemólisis

Hepatograma alterado

Evidencia clínica o electrocardiográfica de arritmias o prolongación del intervalo QT

Alteraciones neurológicas significativas

En caso de inhalación:

Tos con presencia de disnea, broncoespasmo o sofocación

Tabla 4. Pautas de actuación frente a intoxicaciones con productos que contengan dióxido de cloro/clorito de sodio

Vías de Exposición	Pautas de tratamiento
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> ● Retirar lentes de contacto. ● Descontaminación ocular: lavar inmediatamente irrigando el ojo con solución salina o agua potable, desde ángulo interno hacia ángulo externo del ojo involucrado, durante no menos de 20 minutos. ● Interconsulta obligada con médico oftalmólogo.
Piel y Mucosas	<p>- Descontaminación de piel y mucosas: lavar con abundante agua fría durante no menos de 15 minutos.</p> <p>- Tratar como quemadura química y evaluar el grado de lesión para abordaje y seguimiento por especialista en quemados.</p> <p>Según gravedad del cuadro y evidencia de lesiones corrosivas en nariz y/o boca:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Procurar una correcta ventilación y oxigenación. ● Nebulizar con solución salina isotónica, y de ser necesario agregar corticoides y broncodilatadores, si hay broncoespasmo. ● Evaluar clínica respiratoria para decisión de manejo avanzado de vía aérea y pedido de exámenes complementarios (Rx, TC, etc.)
Ingestión	<p>En los casos de ingestión está contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vómito provocado ● Lavado gástrico ● Carbón activado <p>Según la severidad del cuadro, edema de labios, lengua, lesiones cáusticas en boca/orofaringe, sialorrea, disfagia, ronquera/estridor: suspender vía oral y mantener hidratación parenteral.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Líquidos fríos según tolerancia, por vía oral, en cuadro agudo y dentro de los primeros 30 minutos: sorbos de agua fresca, 250 ml total en adultos y 10-15 ml/kg total en niños, no excediendo 250 ml. (Ver algoritmo tratamiento) ● Antiácidos: Sucralfato. ● Analgésicos, en caso de dolor intenso. ● Inhibidores de la bomba de protones. ● Antibióticos: no se indica la administración profiláctica. Solo ante evidencia de perforación del tracto gastrointestinal o de necrosis de tejido. ● Corticoides: nivel de evidencia 2 A, presumiblemente útil en lesiones grado IIb y contraindicados si hay hemorragia digestiva o perforación esofágica y/o gástrica. ● Interconsulta gastroenterología.
Efectos sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> ● No hay un antídoto específico para contrarrestar los efectos. ● Tratamiento sintomático de acuerdo a los hallazgos, corrección de alteraciones del medio interno, monitoreo cardíaco, exámenes de laboratorio en busca de compromiso multiorgánico: ● Electrolitos plasmáticos ● Electrocardiograma ● Gasometría ● Hemograma ● Pruebas de función hepática ● Pruebas de función renal ● Niveles de metahemoglobina ● Metahemoglobinemia: Los pacientes sintomáticos o los que tengan niveles de metahemoglobinemia mayores al 30%, deben ser tratados con azul de metileno 1% IV (NUNCA subcutánea ni intratecal). ● Dosis: 1-2 mg/kg (0,1- 0,2 ml/kg de la solución al 1%). Neonatos de 0,3 a 1 mg/kg. Diluido en dextrosa 5% a pasar vía endovenosa en 15-30 minutos. ● La metahemoglobinemia se corrige en 30-60 minutos, pasado este tiempo valorar clínicamente y, si los síntomas no se resuelven, se puede repetir una segunda dosis. ● Nunca se debe sobrepasar la dosis de 7 mg/kg/día, ya que en este caso estaría causando mayor metahemoglobinemia (el azul de metileno es un agente oxido-reductor). ● Efectos adversos: cefalea, anemia, mareos, vómitos, anemia hemolítica (si hay déficit de G6PD), confusión, arritmias, hipo o hipertensión arterial. Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al azul de metileno, déficit de G6PD (habitualmente es incompleto, por eso el azul de metileno debe indicarse igual en cuadros severos).
Inyección parenteral	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar zona de punción donde se haya realizado la aplicación en busca de lesiones corrosivas y/o inyectarse productos. ● Evaluar compromiso sistémico. ● Analgésicos en caso de dolor intenso. ● Antibióticos en caso de evidencia de infección. ● Vacunación antitetánica si corresponde según esquema. ● Manejo sintomático interdisciplinario. ● Interconsulta y seguimiento por cirugía.

Fuente: Elaboración propia, con base en documento de Ministerio de Salud de Neuquén. Recomendación de no consumir y/o inyectarse productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados (Ministerio de Salud de Neuquén, 2020).

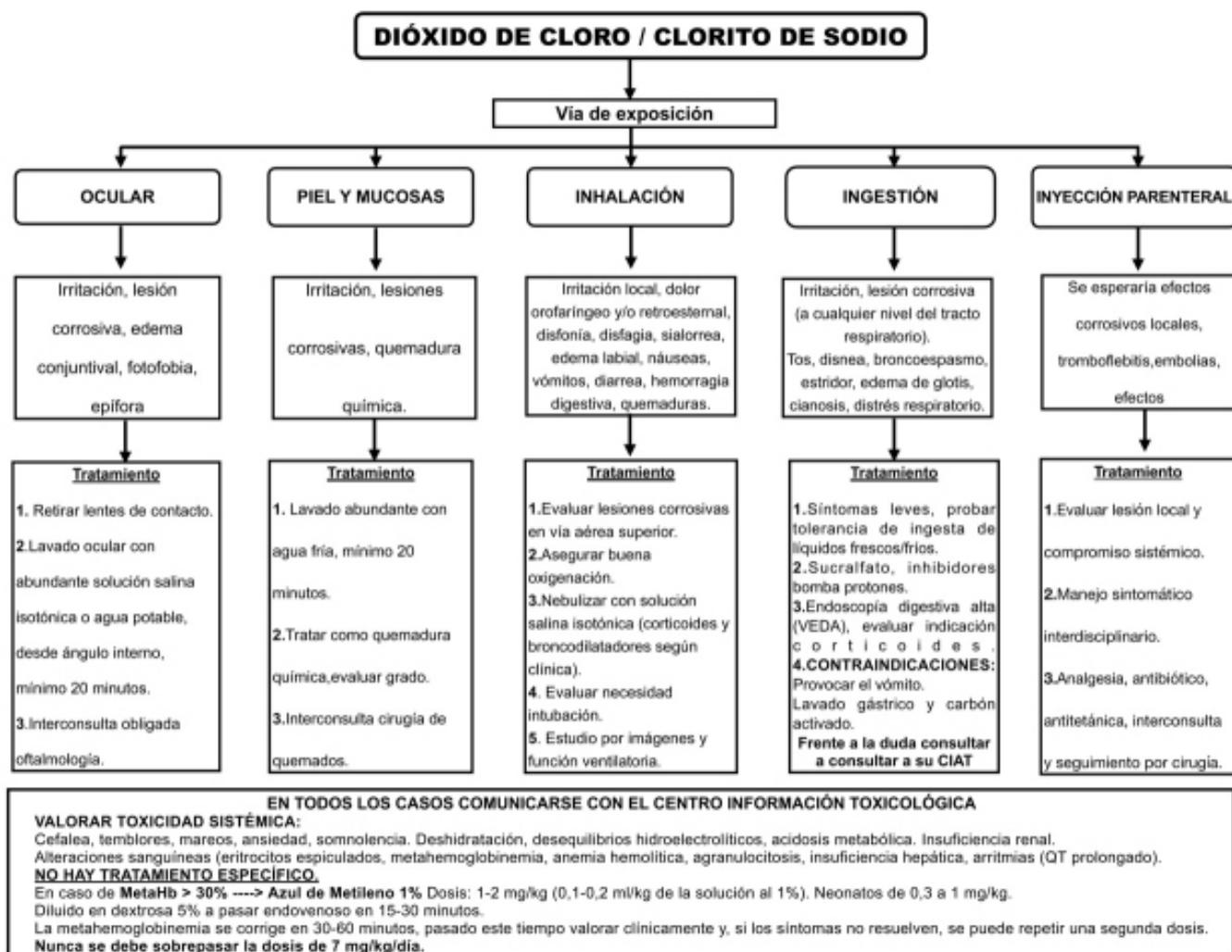


Figura 1: Algoritmo

Fuente: Elaboración propia, con base en documento de Ministerio de Salud de Neuquén. Recomendación de no consumir y/o inyectarse productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados (Ministerio de Salud de Neuquén, 2020).

Presencia de esputo espumoso o edema pulmonar
 Radiografía de tórax patológica
 En caso de contacto ocular:
 Fotofobia, epifora, dolor ocular y/o edema conjuntival intenso

Criterios de alta

Podrán ser externados cuando el paciente se encuentre:

- Asintomático
- Compensado hemodinámicamente y laboratorio

bioquímico normal

- Lesiones de mucosas curadas o casi curadas, con vigilancia ambulatoria de la especialidad
- Definir las interconsultas que el profesional actuante considere oportunas
- Se debe alertar al paciente para que evite nuevas exposiciones al producto y sobre el mal uso de esta sustancia

Complicaciones y secuelas

Las complicaciones y secuelas de las sustancias

oxidantes son variables, desde su ausencia hasta un estado de gravedad extrema con fracaso multiorgánico, lo cual depende de la cantidad ingerida y del tiempo transcurrido. Las complicaciones descritas en la intoxicación grave por una sustancia oxidante fuerte son shock hipovolémico, acidosis metabólica, hemólisis, anemia, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria (Wightman *et al.* 2019).

El dióxido de cloro se disocia rápidamente en clorito y cloruro y, en menor grado, en clorato (Gebhardtova *et al.* 2014). La mayor complicación presentada según la literatura es la insuficiencia renal aguda IRA (Lin y Lim 1993; Bathina *et al.* 2013; Gebhardtova *et al.* 2014).

Insuficiencia Renal Aguda (IRA)

Las manifestaciones renales incluyen nefritis intersticial aguda grave, necrosis tubular aguda y vasoconstricción grave de la vasculatura renal. La lesión oxidante está implicada en la patogenia de la lesión renal aguda reversible. Los oxidantes fuertes agotarían el glutatión en las células intersticiales y tubulares renales causando así un patrón de enfermedad túbulo-intersticial (Bathina *et al.* 2013).

La causa exacta de la lesión renal aguda no está clara, pero es probable que sea multifactorial. Estudios sobre el clorato, un compuesto químicamente similar al clorito, sugieren que la toxicidad renal se debe a una combinación de metahemoglobinuria, toxicidad directa del túbulo contorneado proximal y posiblemente lesiones similares a las observadas con el síndrome urémico hemolítico (Lin y Lim 1993; Lardieri *et al.* 2020). En ausencia de grave metahemoglobinemia, es probable que la IRA del paciente sea explicada por una combinación de toxicidad tubular de hemoglobina e isquemia renal debido a un suministro deficiente de oxígeno causando IRA anúrica (Jackson *et al.* 1961; Romanovsky *et al.* 2013). Puede producirse una lesión renal aguda por acción directa oxidante en ausencia de metahemoglobinemia, hemólisis y coagulación intravascular diseminada (Gebhardtova *et al.* 2014).

La ecografía renal no muestra alteraciones. La biopsia renal percutánea revela cambios agudos en los túbulos intersticiales con infiltración de linfocitos, también fueron descritos: edema intersticial severo y daño moderado de los túbulos con hemorragia y necrosis sin daño a nivel glomerular (Lin y Lim 1993; Zhen y Hakmeh 2021).

Lesión renal por oxidación: Se producen por agotamiento del glutatión y otros equivalentes reductores en el riñón en células tubulares e in-

tersticiales. Esta alteración de los mecanismos de defensa puede acentuar la lesión oxidante precipitando un patrón de nefritis tubulointersticial (Lin y Lim 1993).

La metahemoglobinemia en combinación con hemólisis masiva, coagulación intravascular diseminada y acidosis puede causar cambios degenerativos tubulares agudos y contribuyen así al deterioro de la función renal (Lin y Lim 1993). Según la literatura reportada de intoxicación por dióxido de cloro/clorito de sodio, la IRA puede durar hasta 4 meses con reversión total del cuadro. La insuficiencia renal atribuida a la nefritis intersticial aguda puede complicar el curso de la enfermedad y necesitar diálisis prolongada (Lin y Lim 1993).

Hemólisis Intravascular

Se sabe que el dióxido de cloro causa hemólisis intravascular (Kishan 2009).

La hemólisis parece ser causada por acción tóxica del clorito en sí, posiblemente relacionada con sus propiedades oxidativas. Además, hasta donde sabemos, no hay datos disponibles en la literatura actual que demuestren que la metahemoglobinemia causa o precede a la hemólisis (Gebhardtova *et al.* 2014).

El principal mecanismo de toxicidad del clorato in vitro es su capacidad para oxidar a la hemoglobina e induce hemólisis debido a la polimerización de las proteínas de la membrana, lo que aumenta la rigidez de la membrana de los eritrocitos (eritrocitos con espículas), la desnaturalización de la globina (la subunidad proteica esencial de la hemoglobina), la reticulación de las proteínas de la membrana y la inactivación de las enzimas de la membrana que causan la ruptura de membranas de eritrocitos. Tal proposición parece estar de acuerdo con la cadena de eventos típica de la anemia hemolítica causada por compuestos oxidativos in vivo, caracterizada por desnaturalización de la hemoglobina y anemia hemolítica por cuerpos de Heinz (Singelmann *et al.* 1984; Haynes y Wax 2019).

Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

De manera similar a la hemólisis, la CID puede estar directamente relacionada con las propiedades oxidativas del clorito, ya que probablemente sea una consecuencia de la hemólisis debido a las propiedades coagulantes de las "células fantasma" de eritrocitos hemolizados (Jackson *et al.* 1961). La hemólisis y la hemoglobinuria resultante pueden causar secundariamente coagulación intravascular diseminada y potenciar la toxicidad renal (Haynes y Wax 2019).

Por tanto, lo más probable es que el efecto oxidativo del clorito, en lugar de su inducción de MetHb, induzca la mayoría de los síntomas, como hemólisis, CID y daño del tejido renal.

Hepatotoxicidad

Se observó alteración de la función hepática inducida por el clorito entre los habitantes de una aldea rural que estuvieron expuestos durante 12 semanas a dióxido de cloro en el agua potable a concentraciones medidas semanales que van de 0,25 a 1,11 mg/L (dióxido de cloro) o de 3,19 a 6,96 mg/L (clorito) (Michael *et al.* 1981; ATSDR 2004). Otra complicación reportada en la literatura es un caso de daño miocárdico debido a la toxicidad del dióxido de cloro (Zhao y Wang 2005).

Secuelas

Hasta el momento no existe evidencia científica que especifique secuelas acerca de esta intoxicación por dióxido de cloro/clorito de sodio, sin embargo, por ser un producto oxidante, cáustico, los pacientes podrían presentar secuelas características de estas sustancias. La estenosis digestiva es la secuela más temida de la fase tardía de una intoxicación cáustica grave, se inicia entre la 3^a y 8^a semanas, como una disfagia progresiva que lleva a un déficit nutricional intenso. Guarda relación con el grado de quemadura (16 % de las quemaduras de 2^o grado) Tiene una difícil solución, con complejas y repetidas intervenciones, siendo la prevención asimismo difícil. La lesión cicatrizal cáustica presenta un riesgo de degeneración carcinomatosa mil veces superior a la de la población general tras un largo período de latencia que puede alcanzar los 20-30 años (Ferguson 1997).

Los compuestos dióxido de cloro/clorito de sodio, no se encuentran clasificables en cuanto a carcinogenicidad en humanos según Agencia de Protección Ambiental EPA (por sus siglas en inglés) y la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer IARC (por sus siglas en inglés), debido a la falta de datos en humanos y las limitaciones en los estudios con animales (IARC 2021).

Propuesta de ficha clínica

Como parte de la experiencia de los investigadores que proponen esta publicación, se propone un modelo de ficha clínica (*Figura 2*) que sea de utilidad para los servicios de urgencia y permita unificar la información de registro de estos casos.

Consideraciones finales

Se hace necesario que desde el sector salud

repensemos la forma de comunicarnos con la población, para realizar educación sanitaria, no solo en prevención de intoxicaciones, sino en todas las patologías. Esto también es indispensable en pos de recuperar y afianzar el vínculo de confianza entre personas y entidades científicas y/o asistenciales, tan socavado durante esta pandemia, entre otras cosas, por noticias falsas que generaron caos y desconfianza. Estos últimos incluso pueden llegar a interferir en la realización de anamnesis adecuadas por los equipos de salud, ya que – en ocasiones – las personas consultantes pueden tener temor de manifestar abiertamente el uso de ClO₂ y/o productos relacionados. Posiblemente desde los centros y profesionales independientes de toxicología, una estrategia adecuada a partir de ahora sería contar con una presencia más activa en redes sociales, medios de comunicación formales e informales, y todo aquel recurso que en el futuro se vaya instalando como fuentes de consulta de la población general, a fin de ofrecer información con sustento científico, de fácil comprensión y de manera oportuna.

Por parte de los equipos de salud locales, debemos mejorar nuestro trabajo interdisciplinario, a fin de que, desde todas las especialidades y distintos niveles de complejidad, transmitamos información unificada, articulada y documentada científicamente, reduciendo así al máximo las posibilidades que llegue a producirse una intoxicación, si las medidas de educación sanitaria y prevención fueron efectivas y oportunas. De igual manera, debe destacarse la particularidad de las especialidades toxicológicas con relación al nivel de evidencia cuando se emiten recomendaciones. Parte de los conocimientos en toxicología se desprenden de estudios preclínicos, reportes de casos o series de casos, distintos incidentes y eventos relacionados a tóxico y farmacovigilancia, entre otros. Esto se destaca para no olvidar la necesidad de extremar las medidas de vigilancia y notificación de eventos adversos y efectos tóxicos de cualquier sustancia o producto sea de origen natural o sintético, debido a que es fuente irremplazable de generación de información en toxicología para la alerta temprana a la hora de realizar comunicación, prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones. Tal es el caso del producto químico que nos llevó a realizar el presente trabajo.

Declaración de no conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés para la publicación.

FICHA CLÍNICA PARA CASOS DE EXPOSICIÓN DE DIÓXIDO DE CLORO Y PRODUCTOS RELACIONADOS			
CENTRO MÉDICO QUE ASISTE EL CASO		FECHA	
APELLIDO Y NOMBRE		EDAD	SEXO
DOMICILIO		DOCUMENTO	TELÉFONO
Información complementaria del producto consumido: Nombre del producto usado y datos identificativos (lote, distribuidor, etiquetas, etc): ¿Trae el producto? Adjuntar la muestra para la identificación y análisis: ¿Dónde lo compró?: ¿Alguien más lo consume en la familia? En caso afirmativo indicar quiénes, cuántos y desde cuándo: Vía de administración, dosis y frecuencia:			
CIRCUNSTANCIA DEL INCIDENTE Fecha: / /20 Hora: Localidad/Departamento: ¿Cómo fue el accidente?-¿Qué estaba haciendo?	INTENCIONAL <input type="checkbox"/> Tentativa suicida <input type="checkbox"/> Abuso <input type="checkbox"/> Automedicación <input type="checkbox"/> Homicida/maliciosa <input type="checkbox"/> Aborto <input type="checkbox"/> Otros	NO INTENCIONAL <input type="checkbox"/> Accidental <input type="checkbox"/> Ocupacional <input type="checkbox"/> Alimentaria <input type="checkbox"/> Medicina folklorica/alternativa <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Mal uso <input type="checkbox"/> Ambiental <input type="checkbox"/> Mal uso	
SIGNOS VITALES Frecuencia respiratoria: Saturación de oxígeno: Frecuencia cardiaca: Tensión arterial (mmHg): Temperatura: Peso: Estado de conciencia con escala de Glasgow:	EXÁMENES COMPLEMENTARIOS ESPECÍFICOS (*) <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> Hematocrito <input type="checkbox"/> Sedimento de orina <input type="checkbox"/> Metahemoglobinemia <input type="checkbox"/> Tomografía axial <input type="checkbox"/> Uremia <input type="checkbox"/> Creatinemia <input type="checkbox"/> Ionograma <input type="checkbox"/> Hepatograma <input type="checkbox"/> Radiografía de tórax <input type="checkbox"/> Electrocardiograma <input type="checkbox"/> Glucometría <input type="checkbox"/> VEDA (esofagogastroendoscopia) <input type="checkbox"/> Gasometría		
DIÓXIDO DE CLORO/CLORITO DE SODIO SIGNOS Y SÍNTOMAS			
Náuseas/vómito <input type="checkbox"/> Melenas <input type="checkbox"/> Diarreas <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Esofagitis <input type="checkbox"/> Gastritis <input type="checkbox"/> Hematemesis <input type="checkbox"/> Deshidratación <input type="checkbox"/> Otros: _____	Cefalea <input type="checkbox"/> Mareos <input type="checkbox"/> Temblores <input type="checkbox"/> Ansiedad <input type="checkbox"/> Somnolencia <input type="checkbox"/> Insuficiencia hepática <input type="checkbox"/>	Tos <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Broncoespasmo <input type="checkbox"/> Neumonitis <input type="checkbox"/> Edema glotis/pulmonar <input type="checkbox"/> Irritación ocular <input type="checkbox"/>	Anemia <input type="checkbox"/> Metahemoglobinemia <input type="checkbox"/> Agranulocitosis <input type="checkbox"/> Piel seca <input type="checkbox"/> Arritmia <input type="checkbox"/> QT prolongado <input type="checkbox"/> Shock <input type="checkbox"/> Distrofia cutánea <input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO (*)			
GENERAL Descontaminación Lavado ocular Lavado de piel Dilución Soporte Vital Oxígeno Nebulización (corticoides /salbutamol) Hidratación parenteral	MEDICACIÓN SUMINISTRADA <input type="checkbox"/> Analgésicos <input type="checkbox"/> Antieméticos <input type="checkbox"/> Protectores de superficie <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Broncodilatadores (salbutamol) <input type="checkbox"/> Antibióticos		EL PACIENTE PERMANECE EN Observación <input type="checkbox"/> Internado en sala <input type="checkbox"/> Internado en UTI <input type="checkbox"/> Derivado <input type="checkbox"/> Hospital: _____ CLASIFICACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO Leve <input type="checkbox"/> Severo <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/>
EVOLUCIÓN/OBSERVACIÓN: _____ _____ _____			
La ficha debe remitirse a: _____			

Figura 2: Ficha Clínica

Fuente: Elaboración propia.

Declaración de fondos para auspiciar el estudio

Los autores de esta publicación declaran no haber obtenido fondos para la misma. Todo el proceso de desarrollo se ha efectuado con el tiempo y recursos humanos de los CIAT participantes.

Agradecimientos

Al equipo profesional que integran los CIAT 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). 2010. Asunto: Alerta de medicamentos ilegales, N° 5/10. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. 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). 2020. LA AEMPS advierte de los riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-ICM_4_2020-MMS.pdf?x27133.

AAPCC (American Association of Poison Control Centers). 2021. [Internet]. [Citado el 10 abril de 2021]. Disponible en: <https://aapcc.org/>.

ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica). 2021. Dióxido de Cloro. [Internet]. [Citado el 15 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/dioxido-de-cloro>.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2004. Toxicological Profile for Chlorine Dioxide and Chlorite. In: U.S. Department of Health and Human Services. [Internet]. [Citado el 19 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp160.pdf>.

Bathina G, Yadla M, Burri S, Enganti R, Prasad Ch R, Deshpande P, Ch R, Praygga A, Uppin M. 2013. An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide poisoning. Renal Failure 35:1176-1178. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.819711>.

Castro R. 2020. Coronavirus, una historia en desarrollo. Revista médica de Chile. 148: 143-

144. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200143>.

CEPAL (Comisión Económica para América Latina y El Caribe). 2020. Comisión Económica para América Latina y El Caribe. Naciones Unidas. [Internet]. [Citado el 14 abril de 2021]. Disponible en: https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/45602/S2000313_es.pdf.

Couri D, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. 1982. Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite and chlorate. Environ Health Perspect 46:13-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1289/ehp.824613>.

FDA (Food and Drug Administration). 2019. Warns consumers about the dangerous and potentially life-threatening side effects of Miracle Mineral Solution. [Internet]. [Citado el 15 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-consumers-about-dangerous-and-potentially-life-threatening-side-effects-miracle-mineral>.

Ferguson MK. 1997. Esophageal perforation and caustic injury: management of perforated esophageal cancer. Dis Esophagus 10:90-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179476/>.

García S, Saracco S, Cargnel E, Trapassi H. 2020. Pautas de atención médica frente a intoxicaciones con productos a base de dióxido de cloro/ clorito de sodio. Ministerio de Salud de la Provincia de Neuquén. Argentina. [Internet]. [Citado el 11 abril de 2021]. 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>.

Gebhardtova A, Vavrínek P, Vavrínocova-Yaghi D, Seelen M, Dobisova A, Flassikova Z, Cikova A, Henning R, Yaghi A. 2014. A case of severe chlorite poisoning successfully treated with early administration of methylene blue, renal replacement therapy, and red blood cell transfusion: case report. Medicine (Baltimore) 93:e60. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2014/08030/A_Case_of_Severe_Chlorite_Poisoning_Successfully.2.aspx.

Haynes A, Wax PM. 2019. Chapter 101 Antiseptics, Disinfectants and Sterilants. En LS. Nelson, MA. Howland, NA. Lewin, SW. Smith, LR. Goldfrank, RS. Hoffman (Ed.) Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Pp. 1368-1379. McGraw Hill Education. 11th Ed.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 2021. IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. World Health Organization (WHO). [Internet]. [Citado el 17 abril de 2021]. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.

IBM Micromedex. 2021. POISINDEX. Versión 187. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.

INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos). 2020. Alerta Sanitaria N. 081-2020. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. 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.

Jackson RC, Elder WJ, Mc DH. 1961. Sodium-chlorate poisoning complicated by acute renal failure. *Lancet* 2:1381-1383. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(61\)91199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(61)91199-0).

Kishan H. 2009. Chlorine dioxide-induced acute hemolysis. *J Med Toxicol* 5:177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19764132/>.

Lardieri A, Cheng C, Jones C, McCulley L. 2020. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clinical Toxicology* 59:448-449. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1818767>.

Lin J-L, Lim P-S. 1993. Acute Sodium Chlorite Poisoning Associated with Renal Failure. *Renal Failure* 15:645-648. [Internet]. [Citado el 11 abril de 2021]. Disponible en; <https://doi.org/10.3109/08860229309069417>.

Michael GE, Miday R, Bercz J, Miller R, Greathouse D, Kraemer D, Lucas J. 1981. Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology study. *Arch Environ Health* 36:20-27. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00039896.1981.10667601>.

Ministerio de Justicia. 2020. El Instituto Nacional de Toxicología alerta de que la "Solución Mineral Milagrosa" es un compuesto tóxico nocivo para la salud. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. 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 Neuquén. 2020. Recomendación de no consumir y/o inyectarse productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados. [Internet]. [Citado el 21 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gob.ar/wp-content/uploads/2020/08/MSaludNQN-Covid-2019-Recomendaciones-no-uso-de-cloro.pdf>.

NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2021a. PubChem Compound Summary for CID 24870, Chlorine dioxide. [Internet]. [Citado el 14 abril de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine-dioxide>.

NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2021b. PubChem Compound Summary for CID 23668197, Sodium chlorite. [Internet]. [Citado el 14 abril de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-chlorite>.

NPIS (National Poisons Information Service). 2020. TOXBASE. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.toxbase.org/>.

OIT (Organización Internacional del Trabajo). 2020. La COVID-19 y el sector de la salud. [Internet]. [Citado el 12 abril de 2021]. Disponible en: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/--ed_dialogue/---sector/documents/briefingnote/wcms_745391.pdf.

OPS (Organización Panamericana de la Salud). 2020a. Entender la infodemia y la desinformación en la lucha contra el COVID-19. Hoja Informativa: Departamento de Evidencia e Inteligencia para la acción en Salud. [Internet]. [Citado el 12 abril de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52053>.

OPS (Organización Panamericana de la Salud). 2020b. La OPS no recomienda tomar productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52484/OPSIMPHECOVID-19200040_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.

Ordóñez-Iriarte JM, Castillo-Lozano I. 2020. Derivados del cloro: riesgos para la salud. [Internet]. [Citado el 15 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cofm.es/recursos/doc/portal/2015/10/26/derivados-del-cloro-riesgos-para-la-salud35835.pdf>.

Patel YM, Wong D. 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). EPA Environmental Protection Agency, EPA. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi?Dockey=P1006BD6.PDF>.

Persson HE, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. 1998. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 36:205-213. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/15563659809028940>.

RACIM (Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos). 2020. Alerta sobre productos a base de Clorito de Sodio/ Dióxido de Cloro. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cofaer.org.ar/mvc/5/noticia.php?action=Noticia::main&id=4939>.

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 o clorito de sodio. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.redciatox.org/alerta-sobre-riesgos-para-la-salud-del-consumo-como-medicamento-de-dioxido-de-cloro-o-clorito-de>.

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. [Internet]. [Citado el 21 abril de 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. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0256-9>.

Saracco AS, Zelada B, Olivares J, Bettini M, Solari S, Pava D, Niño Y, Ramos V, Venegas J, Puente E, *et al.* 2020. 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. *Acta Toxicológica Argentina*. Vol 28 N°. 3-2020 82-91.

[Internet]. [Citado el 02 julio de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432020000300011&lng=es&nrm=iso.

Singelmann E, Wetzel E, Adler G, Steffen C. 1984. Erythrocyte membrane alterations as the basis of chlorate toxicity. *Toxicology* 30:135-147. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(84\)90124-0](https://doi.org/10.1016/0300-483X(84)90124-0).

U.S. Attorney's Office. 2020. Father and sons charged in Miami Federal Court with selling toxic bleach as fake "Miracle" cure for Covid-19 and violating court orders. United States Department of Justice. Southern District of Florida. [Internet]. [Citado el 12 abril de 2021]. Disponible en: <https://www.justice.gov/usao-sdfl/pr/father-and-sons-charged-miami-federal-court-selling-toxic-bleach-fake-miracle-cure>.

WHO (World Health Organization). 2020. Coronavirus disease (COVID-19). *Weekly Epidemiological Update*. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200914-weekly-epi-update-5.pdf?sfvrsn=cf929d04_2.

Wightman, RS, Fulton, JA. 2019. Chapter 103 Caustics. En LS. Nelson, MA. Howland, NA. Lewin, SW. Smith, LR. Goldfrank, RS. Hoffman (Ed.) *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Pp. 1388-1396. McGraw Hill Education. 11th Ed.

Zarocostas J. 2020. How to fight an infodemic. *The Lancet*, 395:676, Issue 10225. [Internet]. [Citado el 12 abril de 2021]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30461-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30461-X/fulltext).

Zhao M, Wang Y. 2005. One case of myocardial damage induced by chlorine dioxide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 23:470. [Internet]. [Citado el 13 abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16405795/>.

Zhen J, Hakmeh W. 2021. Siblings with pediatric sodium chlorite toxicity causing methemoglobinemia, renal failure and hemolytic anemia. *The American Journal of Emergency Medicine* 42:262.e263-262.e264. [Internet]. [Citado el 05 mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948394/>.

La Digitalis. Una planta ligada al arte Digitalis. A plant linked to art

Scarlato, Eduardo*; Werner Antonio

Servicio de Toxicología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

*eduardoscarlato@gmail.com

Recibido: 2 de noviembre de 2021

Aceptado: 28 de diciembre de 2021

Resumen. La Digitalis purpúrea ha sido utilizada por sus propiedades terapéuticas desde la antigüedad hasta nuestros días. Su difundido uso, tanto como la diversidad de indicaciones que tuvo, permitió que también se conociese desde antaño los riesgos a la salud para quien recibiese una dosis excesiva. La toxicología actual conoce y maneja perfectamente la intoxicación digitálica, sin embargo, muchas historias relacionadas con su uso son poco conocidas. Se presentan algunas de estas historias, muchas de ellas relacionadas con el mundo del arte.

Palabras claves: Digital; Intoxicación digitálica; Digitalis; Arte.

Abstract. Digitalis purpurea has been used because of its therapeutic properties since ancient times up to our days. Its widespread use as well as the variety of indications that it covered allowed to know the risks for health in case of overdose. Present toxicology is aware and knows perfectly well how to treat digitalic poisoning. However, many stories about digitalis are little known. Here, we show you some of them, specially the ones related with arts.

Key words: Digital; Digitalis poisoning; Digitalis; Art.

La Digitalis, Dedalera o Guante de zorro

La *Digitalis purpurea* es una de las plantas históricamente emblemáticas que el hombre ha utilizado para el tratamiento de sus enfermedades, y que ha sobrevivido desde las más antiguas farmacopeas hasta integrar en la actualidad ciertos medicamentos de uso habitual.

Existen registros de que las hojas de *Digitalis purpurea* fueron empleadas con fines terapéuticos desde el año 500 dC, siendo utilizada externamente como antiinflamatorio.

En el tratado galés “*Ymarfer Ferylliaeth Meddygon Myddfai*” (La farmacia de los médicos de Myddfai) que data de 1250, se le da el nombre de Foxes glosa (foxglove en inglés), indicándosela para las cefaleas y los “espasmos”. El médico alemán Leonhart Fuchs (1501-1566) de la Universidad de Tubinga (Figura 1), es quien describe la planta hacia 1542, y el que comienza a denominarla como *Digitalis*, estableciendo las diferencias entre las distintas variedades: purpurea, lutea y lanata, reconociendo su acción diurética y purgativa. Aparte de las ilustraciones que hiciera de las distintas variedades, las denomina en alemán Finguerhut por su similitud con un dedal.

Pero fue el Dr. William Whitering (1741-1799) de

Inglaterra, quien tuvo el mérito de investigar sistemáticamente la planta y registrar sus propiedades, volcando sus resultados en un libro publicado en 1785, producto de una convalecencia de dos años ocasionada por la tuberculosis (Whithering 1785). La obra, “*An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases*”, donde se describen los efectos de la planta sobre el organismo, está considerada hoy como un clásico en la historia de la medicina. Sus conclusiones están avaladas por el registro de 163 pacientes tratados, los que son minuciosamente descriptos en el tratado.

William Whitering nació en 1741 en Wellington, siendo hijo único del cirujano Edmund Whitering, lo que le aseguró el poder estudiar medicina en la Universidad de Edimburgo, donde tuvo como maestros de anatomía a Alexander Monro, padre e hijo, este último descubridor del agujero que lleva su nombre en los ventrículos cerebrales. Luego de graduarse en 1766, se estableció en Stafford, villa vecina de Wellington, de donde era originaria su familia. La *Digitalis*, planta nativa de Europa, el noroeste de África y Asia central y occidental, crecía naturalmente como una maleza en la región rural donde estableció su consultorio (Sheldon 2004).



Figura 1: Leonhart Fuchs, retrato de 1541.
Fuente: https://de.m.wikipedia.org/wiki/Datei:Renaissance_C14_F%C3%BCllmaurer_Leonhart_Fuchs.jpg

Entre sus primeros pacientes figuró Helena Cooke, una hermosa joven con quien se uniría en matrimonio en 1772, para ser luego padre de un niño y una niña. Fue su esposa quien, seguramente sin saberlo, lo fue introduciendo en el mundo de la botánica a través de la práctica de la pintura de flores, arte que practicaba con la colaboración de su esposo, quien la ayudaba en la recolección de especímenes que luego servirían de modelos en la confección de pinturas de naturalezas muertas. Su paulatina dedicación hacia el mundo de las plantas lo llevó a interiorizarse tanto en el tema que llegó a publicar un tratado sobre todos los vegetales que crecen en Gran Bretaña, “Flora Britanica” (Figura 2).

La familia de Withering era amiga de Erasmo Darwin, abuelo de Charles, quien le aconsejó al joven William que se estableciese en el pueblo de Yorkshire. Estudiando en 1775 la hidropesía, tomó conocimiento que en dicha región, una campesina apodada “Mother Hutton” trataba esta enferme-

dad con relativo éxito utilizando decocciones de plantas. Consultada la anciana, ésta le cedió por unos soberanos de oro los conocimientos relacionados con las propiedades diuréticas de su poción en cuya preparación entraban gran número de hierbas presuntamente medicinales, entre las cuales se encontraban la digital, indicándole el tipo de plantas que debía utilizar, a saber una mezcla de hierbas que contenían glucósidos digitálicos, como la *Digitalis lanata*, el *Estrophantus kombe* y *Estrophantus gratus*, la *Scilla marítima*, el Lirio del valle o la Adelfa amarilla (Linares 2015).

Así narraba Whitering este encuentro: “La desconocida medicina tenía en su composición unas 20 hierbas, pero no fue difícil, para una persona versada en esos menesteres, percibir que la hierba activa, de entre las veinte, era la digital”.

Whitering observó que estos preparados tenían efectos beneficiosos en determinadas hidropesías (término que definía por ese entonces cualquier proceso patológico de retención de líquidos por parte del cuerpo), pero en otros casos no tenía efectos, por ejemplo, en la hidrocefalia (hidropesía cerebral).

Una pintura de William Mead Prince (1893 - 1951), hecha por encargo de Parke-Davis, muestra el hipotético momento en que Whitering compra la fórmula sanadora de la anciana curandera. Mother Hutton ha quedado en el imaginario colectivo como una bruja benevolente. Whitering solo menciona la existencia de una “anciana de Shropshire”, sin identificarla, bien por atribuirse el descubrimiento que no le correspondía, o bien para proteger a la vieja mujer de la caza de brujas. La leyenda fue impulsada por el laboratorio para su colección de imágenes y para publicidad de la *Digitalis*. (Figura 3).

Ya en conocimiento de que la planta indicada era la *Digitalis*, vulgarmente denominada Dedalera, Foxglove o guante de zorro, comenzó a estudiar la posología requerida, diferenciando la dosis entre la beneficiosa, y por lo tanto un medicamento, de la peligrosa, por ende, un veneno. En su proceso de investigación, Withering empleó una decocción de digital, o sea una mezcla del vegetal con agua fría que luego se la llevaba a la ebullición. Posteriormente la sustituyó por una infusión, es decir, que el vegetal se añadía al agua previamente hervida, para finalmente optar por el polvo de la hoja desecada. Recomendó recolectar las hojas inmediatamente antes de la floración, retirando la nervadura central, y dejando desecar las hojas al sol o al calor del fuego, para posteriormente pulverizarlas por frotamiento hasta obtener un “bello polvo verde”. Recomendaba una dosis de

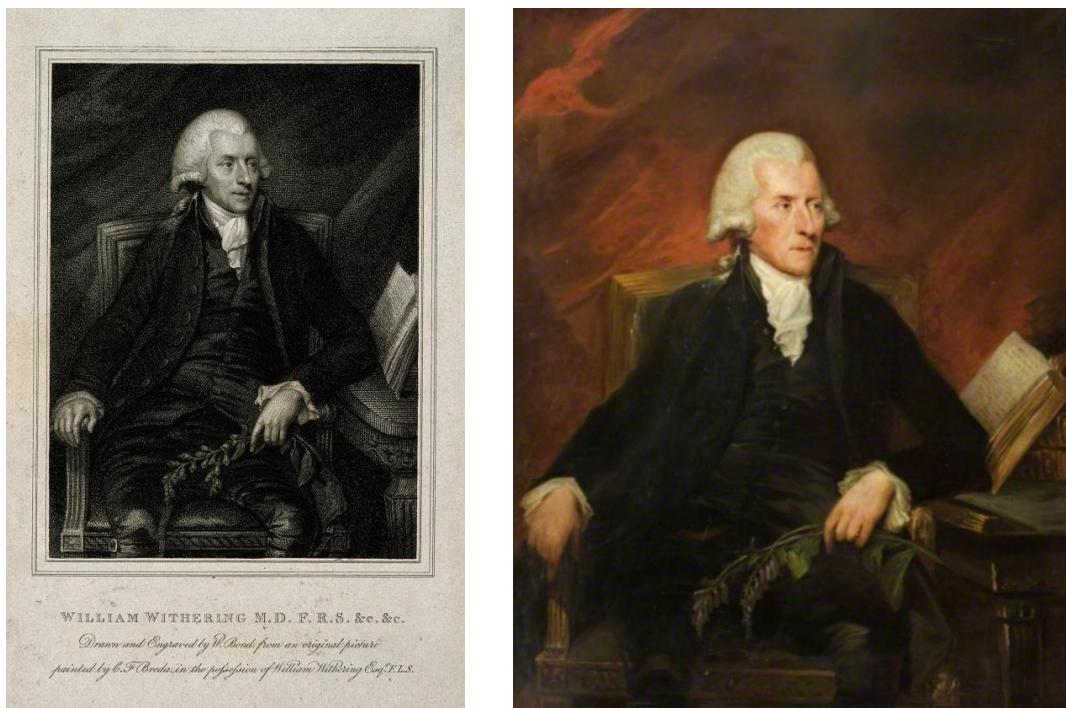


Figura 2: A la izquierda: William Withering posando con una rama de Digitalis. Carl Fredrik von Breda. Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:William_Withering#/media/File:The_English_Physician_William_Withering_\(Carl_Fredrik_von_Breda\)_-_Nationalmuseum_-_19400.tif](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:William_Withering#/media/File:The_English_Physician_William_Withering_(Carl_Fredrik_von_Breda)_-_Nationalmuseum_-_19400.tif)
A la derecha: Una copia del mismo cuadro realizada por W. Bond (1822). Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:William_Withering._Stipple_engraving_by_W._Bond,_1822,_after_Wellcome_V0006335.jpg



Figura 3: “William Whitering y Mother Hutton”. William Mead Prince (1928). Para una publicidad de Parke-Davis. Fuente: https://de.m.wikipedia.org/wiki/Datei:William_Withering_and_Mother_Hutton.jpg

un grano (60 mg) de polvo de hoja dos veces al día. William Withering publicó en 1785 su *"Informe sobre la digital y su aplicación médica, con aplicaciones prácticas sobre la hidropesía y otras enfermedades"*, en una época donde todavía era muy pobre el conocimiento del funcionamiento cardíaco. Debido al éxito terapéutico de la nueva medicación, desde 1779 comenzó a generalizarse el uso de la digital, pero con un serio peligro para los pacientes, dado que su empleo era poco racional, sumado al hecho de la dificultad para manejar una dosis adecuada del principio activo, que dependía de factores tales como el tipo de planta, la época de recolección, el suelo donde crecía, la cantidad de principio activo, etc. Fue por esta última condición, que el Dr. Tomás Fowler (que se hiciera famoso por su *liquor potassii arsenitis* que sobrevivió hasta entrado el siglo XX, y que fuera una importante fuente de ingreso al organismo del arsénico, peligroso elemento del que no se conocían aun cabalmente sus propiedades) instó a Withering a que publicara sus experiencias con el fin de evitar que un fármaco tan útil como la digital fuera desacreditado y condenado al olvido. Un mes antes de su deceso, Withering se mudó a la casa del prestigioso químico Joseph Priestley (1733 - 1804), quien había alcanzado la fama por haber descubierto el oxígeno. La casa había sido destruida por el pueblo enardecido cuando atacó a Priestley y a su familia por su presunto jacobinismo. La muerte encontró a Withering en esa casa el 6 de octubre de 1799. Un visitante, ante su lecho de muerte, hizo un juego de palabras intraducible: *"The flower of English physicians is indeed Withering"*. (*Withering* significa en inglés "marchitándose").

La estrechísima relación de Withering con la *Digitalis* finalmente lo acompañó hasta más allá de la muerte. La lápida de su tumba, en el cementerio de la iglesia de Edgabaston, tiene grabada una planta de dedalera.

Con el correr del tiempo y la expansión del uso de este medicamento, la Société de Pharmacie de París creó un premio para quien lograra aislar el principio activo de la hoja de digital, el que fue otorgado en un comienzo al Dr. Homolle y al farmacéutico Quevenne. Veinte años más tarde, en 1867, la digitalina cristalizada fue aislada por Claude Adolphus Nativelle. Oswald Schmeidberg director del Instituto Farmacológico de la Universidad de Estrasburgo, acuñó el término de Digitoxina, ligando su nombre más a sus propiedades tóxicas que a sus efectos terapéuticos, equilibrando entonces en su nombre las dos características de esta potente droga.

Pero su composición química permanecería desconocida hasta 1936, en que gracias a los trabajos de Windaus, Jacobs y Frieser, se conoció que los glucósidos cardíacos eran derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, al igual que el colesterol, las hormonas sexuales, las hormonas corticoadrenales, la vitamina D y los ácidos biliares. El siguiente paso trascendental fue dado por Stoll en 1935, cuando este químico suizo descubrió que las hojas de la *Digitalis lanata* contenían dos glucósidos que no existían en la variedad purpúrea: la Digoxina y el Lanatósido C.

La *Digitalis* en el arte

Más allá de su presencia en obras de arte como elemento simbólico, por su popularidad y belleza, la digital ha sido también incorporada en paisajes, en especial en cuadros impresionistas. Para el pintor Gustave Caillebotte (1848-1893), al igual que su amigo Claude Monet, cultivar el jardín no era un simple pasatiempo, sino un auténtico laboratorio de imágenes y colores para sus pinturas. En 1892 pintó unos espléndidos iris azules y como contraste un tallo de dedalera, más humilde y descolorida, todo sobre un fondo verde (Figura 4).



Figura 4: "Iris azules, jardín de Petit Gennevilliers". Gustave Caillebotte (1892). Fuente: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c0/Gustave_Caillebotte_-_Iris_bleus%2C_jardin_du_Petit_Gennevilliers.jpg

La digital vuelve a aparecer con todo un contenido simbólico en la obra “*Lady Lilith*” del pintor prerrafaelista inglés Dante Gabriel Rossetti (1828-1882), uno de los más característicos representantes de la escuela de pintores prerrafaelistas ingleses, siempre afectos a la reproducción de figuras y escenas góticas y religiosas. En 1866 Rossetti, utilizando a una de sus preferidas modelos y amantes pelirrojas, Fanny Cornforth, presentó el cuadro “*Lady Lilith*”, un personaje perverso

de la literatura judía, seductora de hombres y asesina de niños, por lo que no resulta extraño que hubiera agregado una amapola, flor que simbolizaba el opio, la enfermedad y la muerte, en la esquina inferior derecha de la tela. El mismo autor era un adicto al opio en forma de láudano, un hábito común en la época victoriana. Pero también incorporó flores de *Digitalis purpurea* probablemente conociendo sus efectos tóxicos (Figura 5).

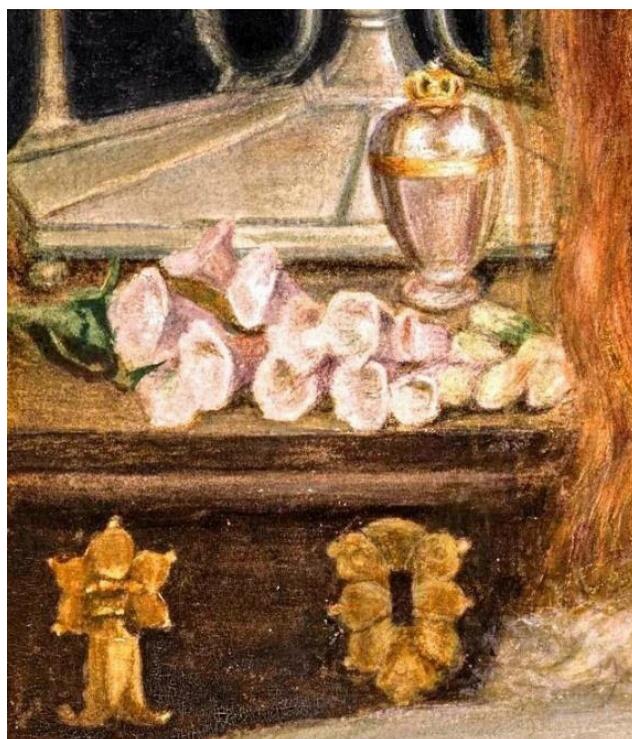


Figura 5: “*Lady Lilith*”. Dante Rossetti (1866). Museo de Arte de Delaware. A la derecha: Detalle de las flores de digital. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Lady_Lilith#/media/Archivo:Lady-Lilith.jpg

Frederik Carl Frieseke (1874-1939) fue un pintor estadounidense que de joven emigró a Francia, donde desarrolló un estilo impresionista y una carrera muy exitosa. Perteneció a la llamada escuela de Giverny, y se instaló en una casa vecina a la de Monet, en cuyo jardín produjo el cuadro “*Dedaleras*”, en el cual, una mujer con sombrilla pasea entre un primer plano de estas flores (Figura 6).

Asimismo, en el Museo Británico se guarda la colección de acuarelas y grabados de Robert Hills (1769-1844), artista plástico que se dedicó con preferencia al dibujo de plantas y animales domésticos. Una de las acuarelas de Hills representa a “*Dedalera y helechos*”.

Otro artista británico contemporáneo de Rossetti, John Tenniel (1820-1914), fue un prolífico dibujante, autor de más de 2.000 ilustraciones humorísticas para la conocida revista Punch. Sin embargo, hoy es más recordado por haber sido el ilustrador de las famosas obras originales de Lewis Carroll (1832-1898), la serie de aventuras de Alicia en el País de las Maravillas, un texto que navega entre la magia y la fantasía. Por lo tanto, es frecuente la vinculación entre la protagonista con plantas psicoactivas y hongos alucinógenos. En una de las ilustraciones del libro, la niña sostiene en brazos al pequeño cerdo en medio de un bosque donde se destaca la presencia de grandes flores de dedalera (Figura 7).



Figura 6: "Dedaleras". Frederik Carl Frieeseke (1912). Fuente: <https://www.wikiart.org/en/frederick-carl-frieeseke/foxgloves-c1912-1913-81x66-1913>



Figura 7: John Tenniel, el ilustrador de "Alicia en el país de las maravillas", sitúa a la pequeña Alicia en un bosque con flores claramente identificables como *Digitalis*. Fuente: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24892019000200201

Nikolai Astrup (1828-1890) es considerado, junto a Edvard Munch, uno de los más famosos pintores noruegos. De estilo realista y muy detallista, representó con preferencia paisajes y escenas populares de su país, como en el cuadro "Deda-

leras", de 1920 en el que pueden observarse un par de mujeres recogiendo frutas silvestres del suelo del bosque, destacándose en primer plano las plantas de *Digitalis purpurea* (Kristiansen 1908; Wexelsen et al 2004) (Figura 8).

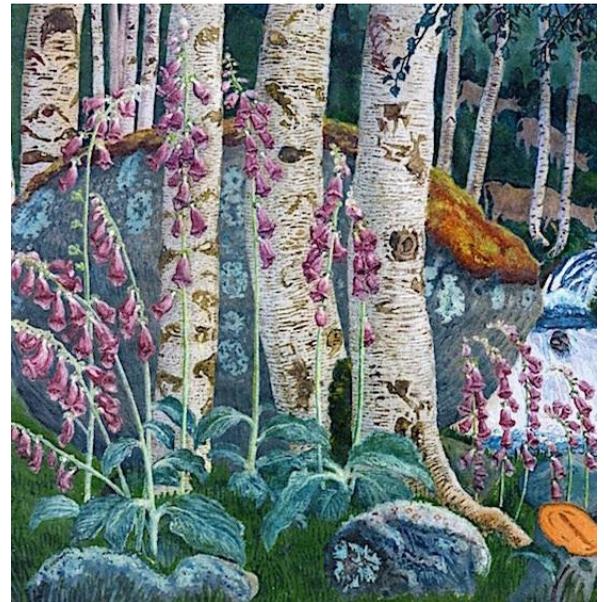
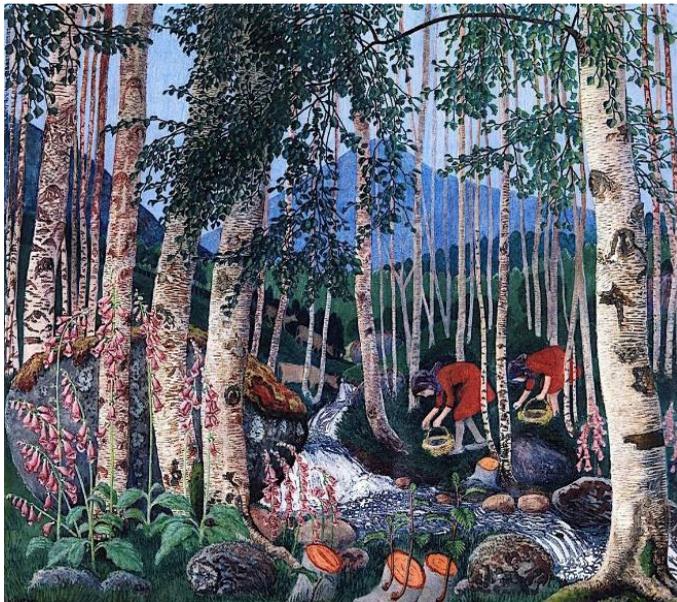


Figura 8: "Dedaleras". Nikolai Astrid (1920). Museo Nacional de Arte y Diseño. Oslo. A la derecha: Detalle donde se observa la dedalera. Fuente: <https://wikioo.org/sk/paintings.php?refarticle=AQTCR3&titlepainting=Foxgloves&artistname=Nikolai%20Astrup>

La *Digitalis* en el arte médico

Esta droga que tanto impactó por sus efectos terapéuticos como por los tóxicos producidos en la sobredosis, no solo fue utilizada para tratar la denominada hidropesía de la época. Todavía a fines del siglo XIX se la empleaba para el tratamiento de las enfermedades mentales. Uno de los enfermos más famosos en ser medicado para esta afección fue Vincent van Gogh (1853-1890), quien fue paciente del Dr. Paul Ferdinand Gachet (1828-1909). Este último se interesó en el empleo terapéutico de la digital para los desórdenes mentales por lo que medicaba a van Gogh con la misma para el tratamiento de una epilepsia atribuida a su adicción al ajeno. Como muestra de agradecimiento por la relación empática generada con su médico, el artista pintó dos retratos de Gachet donde en ambos se lo puede ver melancólicamente apoyado en una mesa (en una carta a Gauguin, van Gogh le manifiesta que el rostro triste del médico “*pensativo, casi preocupado, con un leve escepticismo*” es “*la expresión desencantada de nuestro tiempo*”) donde aparecen claramente unas plantas de digital, como certificación de la prescripción que recibía durante su internación (Scarlatto y Werner

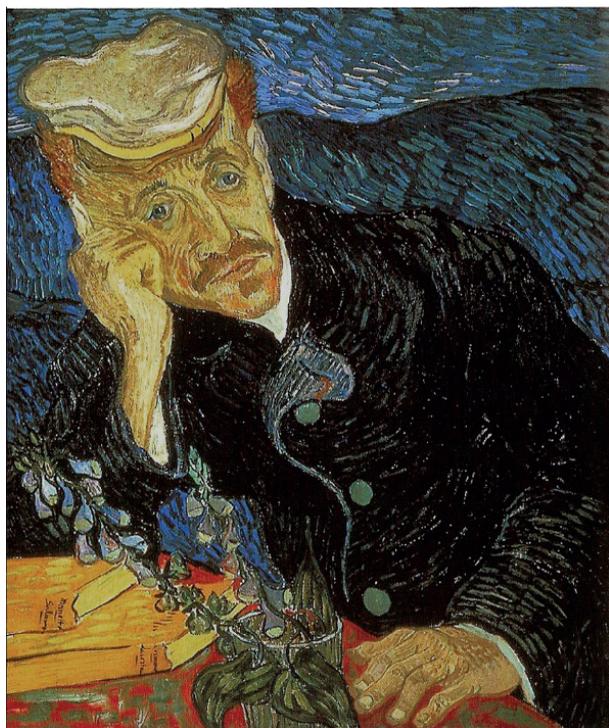


Figura 9: “El Doctor Paul Gachet” (primera versión) óleo de Vincent Van Gogh (1890). Obsérvese la rama de *Digitalis purpúrea*, de la que se extrae la digitalina. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/El_doctor_Paul_Gachet#/media/Archivo:Portrait_of_Dr._Gachet.jpg

2014) (Figura 9).

Y es en la obra de este genial artista donde podemos encontrar la evidencia de los signos que característicamente aparecen en los casos de intoxicación con digital. Su reconocida fascinación por el color amarillo se fue intensificando en sus últimos años de su obra, hasta llevarlo a pintar su habitación en esa tonalidad. Se ha especulado en que más allá de ser una preferencia estética, esta elección pudo estar influenciada por factores externos, como su adicción a beber ajeno y a una sobremedicación con digitálicos



Figura 10: “Los girasoles (vaso con 15 girasoles)», Vincent van Gogh (1888). National Gallery of Art, Londres. El cuadro revela como pocos la preferencia del pintor por el color amarillo. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Los_girasoles#/media/Archivo:Vincent_Willem_van_Gogh_128.jpg

(Lee 1981) (Figura 10).

Varias teorías explicaron por mucho tiempo que amén del aspecto artístico, su tendencia al amarillo se debía a varias causas, como ser la injuria solar, el glaucoma o las cataratas. Hoy se tienen suficientes pruebas que documentan su dependencia al alcohol, especialmente a la absintia o ajeno, bebida destilada de la época a base de la *Artemisia absinthium*; donde la tujona, terpeno de esta bebida, desarrollaba en sus seguidores cuadros de excitación con convulsiones y daño

progresivo cerebral. Se cree que esta bebida estuvo involucrada en su epilepsia y directamente con su muerte. Sin embargo, la xantopsia (cromatopsia en la cual todos los objetos visibles tienen aparentemente un tono amarillento) y el efecto corona, plasmado en su último período (halos cromáticos que circundan los cuerpos), es más proclive de

haber sido desencadenado por una intoxicación digitalica, ya que estos signos son los que refiere un individuo que se encuentra sobredosificado con esta droga. En varias de las obras que pintó en el período final de su vida, como “La noche estrellada” y “Mesa de billar”, el efecto “corona” es muy evidente (Lanthon 1989) (Figura 11).



Figura 11: A la izquierda: “La noche estrellada”, Vincent Van Gogh (1889). Museo de Arte Moderno, Nueva York. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/La_noche_estrellada#/media/Archivo:%22La_noche_estrellada%22_de_Van_gogh.jpg
A la derecha: “Café nocturno con mesa de billar” (1888). Yale University Art Gallery. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/El_caf%C3%A9_de_noche

O sea que su sello artístico fue en consecuencia la expresión de un efecto tóxico inducido por una medicación, que había sido destinada al tratamiento de otra intoxicación. Un caso más en que los medicamentos a través de sus efectos indeseables han modificado algunos pasajes de la historia y del arte.

Los avances de la ciencia nos permiten hoy percibir los efectos perjudiciales de los digitalicos en los casos de sobredosis, de una manera más objetiva que a través de los síntomas que nos refiere el paciente, tal como lo hizo inconscientemente van Gogh a través de su obra. Hoy, un

simple electrocardiograma puede en su registro mostrar un patrón característico de intoxicación por medio de su trazado. Entre las características del mismo encontramos la forma que dibuja lo que se denomina el segmento ST del trazado electrocardiográfico. Este segmento, que tiene una forma definida en el trazado normal, se altera en los casos de intoxicación digitalica transformando este segmento en una espiga con un trazado característico que ha sido denominado como “cubeta digitalica”. Llamativamente la forma que toma este segmento, remeda el bigote que usara como sello emblemático el artista Salvador Dalí (Figura 12).

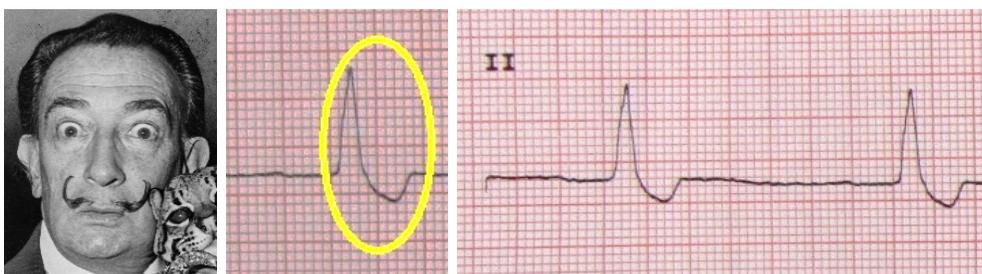


Figura 12: Salvador Dalí. La mitad derecha de su característico “moustache” remeda el trazado de la “cubeta digitalica” en el electrocardiograma de esta intoxicación. Fuente: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/27/Salvador_Dali_NYWTS.jpg
https://es.wikipedia.org/wiki/Intoxicaci%C3%B3n_por_digoxina#/media/Archivo:DigToxCrop.jpg

La digoxina tiene un estrecho margen de seguridad, o sea que la dosis usada para el tratamiento efectivo es muy cercana a la dosis que puede causar efectos adversos. Si la dosis es correcta, el paciente verá mejorar sus síntomas provenientes de su insuficiencia cardíaca, pero si la dosis es demasiado elevada, el paciente comenzará a manifestar trastornos en el ritmo cardíaco, en la esfera psíquica, con manifestaciones digestivas, trastornos en la visión de los colores y fatiga generalizada.

La digital aportó a la medicina una fuente de fortaleza para el corazón insuficiente por ser un cardiotónico por excelencia, pero se expresó en el arte, mostrando sus peligros si nos excedemos en su dosis. Más allá de los estilos artísticos y los géneros de expresión, hemos presentado algunas obras en las que podemos observar la convivencia con esta benéfica y peligrosa planta. Paul Ranson (1861-1909) fue un pintor francés perteneciente al llamado movimiento nabi, influenciado por Gauguin y los artistas japoneses, y a su vez precursor del Art Nouveau. En uno de sus cuadros, que posiblemente era destinado a ser un tapiz, Ranson presenta una escena que trasunta placidez y salud. Una joven dama de perfil aspira el aroma de una flor en medio de un bosque y con un primer plano de sendas dedaleras rosa violáceas que parecen mecerse por la brisa. La inclusión de la *Digitalis* se fundamenta probablemente en el conocimiento de los efectos cardiotónicos de la planta medicinal (Figura 13).

Los efectos tóxicos de la *Digitalis* son referidos en una clásica ilustración de la publicidad francesa de los extractos de carne Liebig, en este caso perteneciente a la serie referida "*Plantas venenosas*". Un adulto con aspecto académico enseña a los niños a distinguir la planta tóxica, a la que deben evitar ingerir (<https://www.flickr.com/photos/44841559@N03/8110363393/>). Finalmente, la belleza de la flor hace que a través de los años muchos pintores decorativos las hayan plasmado en sus obras, sin ninguna connotación con sus propiedades terapéuticas o tóxicas, como en el caso de Rachel Ruijsch (1664 – 1750) o del artista estadounidense Abbott Fuller Graves (1859-1936), cotizados autores en su momento de cuadros de jardines al aire libre y de naturalezas muertas con flores (Figura 14).



Figura 13: "Digitales". Paul Ranson (1899).
Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paul_Ranson_-_Digitales_-_Google_Art_Project.jpg



Figura 14: “Rosas, enredaderas, amapolas y otras flores en una urna sobre un saliente de piedra”. Rachel Ruijsch (1680). A La derecha: Detalle de dedalera con mariposa.
Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Foxglove_with_a_butterfly_\(cropped\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Foxglove_with_a_butterfly_(cropped).jpg)

Bibliografía

Kristiansen R. 1908. Edvard Munch, Nikolai Astrup, Rolf Nesch, Ludvig Eikaas. Noruega: Jølster musea.

Lanthon P. 1989. Xantopsia de Van Gogh. Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie Française 89(10):1133-1134.

Lee TC. 1981. La visión de Van Gogh. ¿Intoxicación digital?. JAMA 245(7): 727-729.

Linares Casas J. 2015. La Digital. Su historia y su rol actual. Rev. Méd. Rosario 81: 32-39.

Meekings S. 2019. The Afterlives of Doctor Gachet: Van Gogh's Portrait. Andrews UK Limited.

Scarlato E, Werner A. 2014. Venenos en el arte. Luces, sombras y matices de la toxicología. Argentina: Olmo Ediciones.

Sheldon P. 2004. The Life and Times of William Whitering, his work, his legacy. Studley (UK): Brewin Books.

Wexelsen E, Danbolt G; Loge Ø Loge. 2005. Nikolai Astrup - Tilhørighet og identitet. Jamestown, Nueva York (USA): Labyrinth Press.

Whitering W. 1785. An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases. USA: Kessinger Publishing.

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 an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain the license of their article and the publication rights on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the license and rights to their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License <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

Woolf 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>

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) é o órgão oficial de difusão científica da Associação Toxicológica Argentina. Integra desde o ano de 2007 o Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas, tem acesso a artigos e textos completos através da SciELO Argentina. *Acta Toxicológica Argentina* tem como objetivo a publicação de trabalhos relacionados com diferentes áreas da Toxicologia, em formato de artigos originais, relatos de casos, comunicações breves, atualizações ou revisões, artigos de divulgação, imagens, resumos da tese, notas técnicas, cartas ao editor e notícias.

Os artigos originais são trabalhos de pesquisa completos e devem ser apresentados respeitando as seguintes seções: Introdução; Materiais e métodos; Resultados e Discussão (que podem integrar uma seção anexa).

Os relatos de casos são descrições de casos clínicos que tenham em suas características um significado ou aporte importante à Toxicologia.

As comunicações curtas são trabalhos de menor extensão, mas, com conotação toxicológica inovadora e com um aporte importante ao campo toxicológico.

As revisões ou atualizações compreendem trabalhos nos quais se tenha realizado uma ampla e completa revisão de um tema importante e/ou de grande interesse atual nos diferentes campos da toxicologia.

Os artigos de divulgação e artigos especiais são comentários de diversos temas de interesse toxicológico.

As notas técnicas são descrições breves de técnicas analíticas ou dispositivos novos ou apoiados por trabalhos experimentais conclusivos.

As imagens em Toxicologia podem corresponder a imagens relacionadas à toxicologia, dos aspectos artísticos aos biológicos: plantas tóxicas, cogumelos tóxicos, animais venenosos, animais venenosos, animais venenosos, florações de algas, químicos, alterações ambientais, casos clínicos, diagnóstico por imagem (raios X, eletrocardiogramas, ecografias, angiografia, tomografia, ressonância magnética, microscopia óptica ou eletrônica, etc.).

O objetivo da Seção Imagens em Toxicologia é

a publicação de imagens originais (1-2 figuras de alta qualidade) ou clássicos interessantes ou descobertas incomuns que facilitem diagnóstico clínico, laboratorial ou eco-epidemiológico com origem toxicológica.

As imagens podem não ser excepcionais, mas sim ilustrativas.

O título deve ser curto e descritivo. Se a imagem é uma imagem clínica, o texto deve ser uma descrição da apresentação do paciente seguido de pontos explicativos relevantes e o diagnóstico final. As imagens devem incluir uma legenda descritiva. Se a imagem corresponde a outros pontos da toxicologia uma breve descrição do contexto deve ser incluída no texto. Favor usar setas ou sinais para identificar pontos de interesse na imagem. Nos casos clínicos, favor remover qualquer caso de identificação de pacientes.

O máximo de palavras recomendada é: resumo 200, texto 1000 e não mais de 12 referências. Será aceito um máximo de 3 autores por imagem.

Caso a imagem não seja original, ela deve ser acompanhada pela autorização do proprietário ou quem quer que seja o proprietário dos direitos, deve ser indicada na nota a ser submetida ao Editorial ao Conselho Editorial da *Acta Toxicológica*.

Resumos de tese: Resumos ampliados que descrevem teses de Mestrado e Doutorado aprovadas. Estas devem incluir cópia da aprovação da tese com a declaração juramentada do autor e seu orientador. O texto não deve ultrapassar 1000 caracteres.

Acta Toxicológica Argentina (em adiante *Acta*) publicará contribuições em espanhol, português e/ou inglês. Todas serão avaliadas por pelo menos dois revisores; a seleção dos mesmos será atributo exclusivo dos editores. Este processo determinará que o mencionado Comitê opte por rejeitar, aceitar com alterações ou aceitar para publicação o trabalho submetido à sua consideração. A identidade dos autores e revisores será mantida de forma confidencial.

Envio de trabalhos

Os manuscritos devem ser submetidos através do Portal de Publicações Científicas e Técnicas (PPCT) do Centro Argentino de Informação Científica e Tecnológica (CAICYT). No site do

PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> você encontrará instruções para os autores.

Gratuidade das publicações

O envio, revisão, edição e publicação de qualquer tipo de material técnico científico ou de divulgação aceito pela *Acta Toxicológica Argentina* é completamente livre de custos para os autores, que não são obrigados a pagar nenhum tipo de custo de publicação ou para qualquer uma das etapas anteriores.

Direitos autorais

Os autores retêm os direitos da publicação. *Acta Toxicológica Argentina* é um acesso aberto e detém uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Os autores conservam os direitos de publicação e garantia à revista o direito para ser o primeiro local de publicação do trabalho. Os autores retêm o direito ao seu trabalho sob o Regras da licença CC do tipo BY-NC "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licença Pública Creative Commons que permite compartilhar o trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista, os autores podem dispor da obra para qualquer finalidade que considerem adequada, com a única exceção de sua reprodução para fins comerciais, de acordo com este tipo de licença CC.

Direitos de publicação

Os autores conservam os direitos de publicação. *Acta Toxicológica Argentina* é um acesso aberto

publicação de livre acesso e detém um Licença Pública Creative Commons (CCBY-NC). Os autores retêm os direitos de publicação direitos de publicação e conceder à revista o direito de ser a primeira ser o primeiro site de publicação da obra. do trabalho. Os autores retêm o direito de publicar seu trabalho de acordo com as regras do a licença CC BY-NC, "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licença Pública Creative Commons que permite que o trabalho seja compartilhado, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista, com os autores os autores podem utilizar a obra para qualquer finalidade a única exceção de sua reprodução para fins comerciais de acordo com este tipo de licença CC.

Aspectos gerais na preparação do manuscrito para artigo original

Os manuscritos devem ser escritos usando um processador de texto (Microsoft Word versão

2003 ou superior), espaçamento duplo (incluindo resumos, referências e tabelas) fonte Arial e tamanho mínimo 12. As páginas devem ser numeradas a partir da página de título. Negrito ou itálico ou itálico deve ser usado somente quando apropriado.

Na primeira página deve ser indicado: título do artigo, nomes e sobrenomes completo de todos os autores, local de trabalho (nome da instituição e endereço postal); se houver autores com diferentes locais de trabalho, os sobrescritos numéricos devem ser utilizados - não colocar entre parênteses - ao lado dos nomes, de modo a identificar cada autor com seu respectivo local de trabalho; fax e/ou e-mail do autor responsável pela correspondência (a ser indicada com um asterisco em sobrescrito ao lado do nome).

A segunda página deve incluir o título em inglês e o resumo no idioma do artigo e em inglês, cada uma seguida por uma lista de três a seis palavras-chave m no idioma correspondente. Se o artigo for escrito em inglês, deve ter um resumo em espanhol. As palavras-chave devem começar com uma letra maiúscula e separados por ponto-e-vírgula.

Introdução. Deve incluir antecedentes atualizados sobre o tema em questão e objetivos do trabalho definidos com clareza.

Materiais e métodos. Deverá conter a descrição dos métodos, equipamentos, reativos e procedimentos utilizados, com detalhes suficientes para permitir a repetição dos experimentos.

Considerações éticas. Em todos os estudos clínicos deverá estar especificado o nome do Comitê de Ética e Investigação que aprovou o estudo e que foi realizado com o consentimento escrito dos pacientes. Em todos os estudos com organismos não humanos, devem estar especificadas os procedimentos éticos com respeito ao manejo dos mesmos durante a realização do trabalho.

Análises estatísticas. Devem ser informadas as provas estatísticas com detalhe suficiente para que os dados possam ser revisados por outros pesquisadores descrevendo detalhes de cada uma delas. Se for utilizado um programa estatístico para processar os dados, este deverá ser mencionado nesta seção.

Resultados. Deverão ser apresentados através de uma das seguintes formas: no texto, ou através de tabelas e/ou figura/s. Deverão ser evitadas repetições e serão destacados somente dados importantes. Deverá ser deixada

para a seção Discussão a interpretação mais extensa.

As **tabelas** deverão ser apresentadas em folha à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos, com as descrições correspondentes no rodapé. Os avisos para esclarecimentos de rodapé deverão ser realizados empregando números arábicos entre parênteses e sobrescrito. Somente as bordas externas da primeira e última linhas e a separação entre os títulos das colunas e os dados deverão ser marcados com linha contínua. Não marcar as bordas das colunas. Assegurar-se de que cada tabela seja citada no texto.

As **figuras** deverão ser apresentadas em folhas à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos. Os desenhos deverão estar em condições que assegurem uma adequada repetição. Os gráficos de barras, pizza, ou estatísticas deverão estar no formato GIF. Os números, letras e sinais deverão ter dimensões adequadas para serem legíveis quando necessário reduções. As referências dos símbolos utilizados nas figuras deverão ser incluídas no texto da legenda.

As **fotografias** deverão ser feitas em branco e preto, com contraste, em papel brilhante e com qualidade suficiente (mínimo 300 dpi) para assegurar uma boa reprodução. Nos desenhos originais ou fotografias deverão constar, no verso, os nomes dos autores e número de ordem escritos com lápis.

As fotos para versão eletrônica deverão ser realizadas em formato JPEG ou TIFF, com alta resolução. Tanto as figuras quanto as fotografias deverão ser legíveis. O tamanho mínimo deverá ser de média carta, ou seja, 21 x 15 cm, a 300 dpi. Em todos os casos deverá estar indicado o aumento (barra o aumento).

O título das figuras deverá ser apresentado exclusivamente em folha à parte, ordenadas e numeradas, e deverão expressar especificamente o que mostra a figura.

Abreviaturas. Serão utilizadas unicamente abreviaturas normalizadas. Deverão ser evitadas as abreviaturas no título e no resumo. Quando no texto se empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deverá ir precedida do termo completo, com exceção se tratar-se de uma unidade de medida comum.

Unidades de medida. As medidas de longitude, tamanho, peso e volume deverão ser expressas em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas serão expressas em graus Cel-

sus e as pressões arteriais em milímetros de mercúrio. Todos os valores de parâmetros hematológicos e bioquímicos deverão ser apresentados em unidades do sistema métrico decimal, de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI). Não obstante, os editores poderão solicitar que, antes de publicar o artigo, os autores agreguem unidades alternativas ou diferentes das do SI.

Nomenclatura. No caso de substâncias químicas será tomada como referência prioritária as normas da IUPAC. Os organismos serão denominados conforme as normas internacionais, indicando sem abreviaturas o gênero e a espécie em itálico.

Discussão. Terá ênfase sobre os aspectos mais importantes e inovadores do estudo, e serão interpretados dados experimentais em relação com o que já foi publicado. Serão indicadas as conclusões, evitando reiterar dados e conceitos já citados em seções anteriores.

Agradecimentos. Deverão ser apresentados em letra Arial, tamanho 10 e em um parágrafo.

Bibliografia

Parte 1: citações no texto

O nome do autor e ano de publicação aparecem entre parênteses no final da frase:

Esta afirmação foi posteriormente refutada (Jones 2008).

Se o nome do autor for claramente mencionado no texto, pode ser seguido diretamente pelo ano de publicação entre parênteses:

Jones (2008) posteriormente refutou essa afirmação.

Se o nome do autor e o ano forem claramente mencionados no texto, não é necessário incluir uma referência entre parênteses:

Em 2008, Jones refutou essa afirmação.

Se você está citando uma parte específica de um documento (por exemplo, uma citação direta ou uma figura, gráfico ou tabela), inclua o número da página onde essas informações podem ser encontradas:

"Esses resultados contradizem claramente o publicado

em 2004 pelo laboratório Smith". (Jones 2008, p. 56).

Mais de um autor

Se um documento tiver dois autores, inclua ambos os sobrenomes separados por "e". Para trabalhos

com três ou mais autores, inclua apenas o nome do primeiro autor, seguido de "et al.":

... (Andrews e Gray 1995).

... (Gómez *et al.* 2003).

Múltiplas obras de diferentes autores.

Se citar várias fontes ao mesmo tempo, liste-as em ordem cronológica, se foram publicados duas ou mais obras no mesmo ano liste-as em ordem alfabética, e separe cada uma por ponto e vírgula:

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

Vários trabalhos publicados pelo mesmo autor no mesmo ano.

Se você está citando duas ou mais obras escritas pelo mesmo autor no mesmo ano, adicione um identificador (a, b, c ...) para distingui-los. Use os mesmos identificadores na lista de referência:

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

Dubois J. 1976a. Detecção de tendência dentro...

Dubois J. 1976b. Padrões de distribuição de ...

Citando uma fonte secundária ou indireta

Se deseja citar uma fonte que já é citada em outro documento, é sempre melhor consultar e fazer a citação da fonte original. No entanto, se não conseguir localizar e verificar o documento original, você deve citar a fonte secundária e ao mesmo tempo reconhecer o autor da ideia original tanto na citação no texto quanto na referência final:

... (Rawls 1971, citado em Brown 2008)

Rawls J. 1971. A Theory of Justice. Cambridge (MA): Belknap Press. Citado em: Brown PG. 2008. The Commonwealth of Life: Economics para uma Terra florescente. 2ª ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Organizações como autores

Se o autor de um documento for uma organização, corporação, departamento governamental, universidade etc., use uma forma abreviada da organização na citação no texto, mantendo a primeira letra de cada palavra do nome, ou alguma outra abreviatura reconhecida:

... (FAO 2006).

Parte 2: lista de referências

A lista de referências está no final de seu trabalho e inclui informações bibliográficas completas de todas as fontes citadas no texto. As referências são listadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor.

Componentes de referências na lista de referências.

Os seguintes componentes, se disponíveis, são incluídos ao citar uma fonte, na seguinte sequência:

Livros e outras monografias.

Autor (es) ou Editor (es)

Ano de publicação

Título

Conteúdo ou designador médio

Edição

Autor (es) Secundário (s)

Local de publicação

Editor

Paginação

Série

Artigos de revistas e periódicos/jornais.

Autor (es)

Ano de publicação

Título do artigo

Conteúdo ou designador médio

Título de revista ou jornal

Volume

Problema

Paginação

Autor (es) ou Editor (es)

Liste os sobrenomes e iniciais dos autores na ordem em que aparecem no documento original, e separe cada um com uma vírgula.

Mary-Beth Macdonald e Laurence G. Kaufman se convertem em Macdonald MB, Kaufman LG.

Se o documento tiver editores em vez de autores, coloque os sobrenomes e as iniciais seguidas de uma vírgula e "editor (es)":

Macdonald MB, Kaufman LG, editores.

Mais de dez autores.

Sempre inclua os nomes dos dez primeiros autores. Se houver mais de dez, inclua apenas os primeiros dez nomes de autores, seguidos de uma vírgula e "et al".

Autor (es) Secundário (s)

Os autores secundários incluem tradutores, ilustradores, editores ou produtores, e podem ser incluídos na referência, além dos autores principais, após o título do livro:

Marquez GG. 1988. Amor em tempos de cólera. Grossman E, tradutor. Nova York...

Organizações como autores

O nome completo da organização deve ser identificado na lista de referências, mas precedido pela abreviatura usada no texto, entre colchetes. Ordene a referência em ordem alfabética pelo nome completo, não por acrônimo:

[FAO] Organização das Nações Unidas para Alimentos e Agricultura. 2006. Gênero e direito: direitos das mulheres na agricultura ...

Título

Inclui o título como os subtítulos, mantendo a pontuação usada no documento original. Para livros e títulos de artigos de revistas, escreva em maiúsculo somente a primeira palavra, bem como nomes próprios, siglas e iniciais. Todas as palavras importantes nos títulos das revistas podem ser escritas em letras maiúsculas:

Livro: Cultura de células vegetais: métodos essenciais
Revista: Canadian Journal of Animal Science

Designador de conteúdo

Os designadores de conteúdo descrevem o formato de um documento e podem ser usados para fornecer informações adicionais em relação à natureza de um documento (por exemplo, dissertações, teses, bibliografias e certos tipos de artigos de revistas, como edito-

riais, cartas ao editor, notícias etc.) Os designadores de conteúdo aparecem entre colchetes logo após o título:

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

Designador médio

Os designadores médios indicam que o documento está em um formato não impresso, como "DISQUETES", "CD-ROM" ou "Internet". É requerido designadores médios e aparecem entre colchetes logo após o título:

Gooderham CB. 1917. Doenças das abelhas [DISQUETES]. Ottawa ...

Local de publicação e editorial

O local de publicação refere-se à cidade onde o editor está localizado. Esta informação é normalmente encontrada na capa do livro em questão, ou no registro do catálogo McGill. Se não encontrar o lugar de publicação, use as palavras [lugar desconhecido] entre colchetes. Se aparecer mais de uma cidade, use apenas a primeira que aparecer. Certas cidades podem estar sozinhas (por exemplo, Nova York), mas para evitar confusão, se pode escrever o nome do país ou incluir o Código ISO de 2 letras do país (por exemplo, Reino Unido: GB). Para cidades canadenses ou estadunidenses, se pode incluir o código do estado ou província de duas letras.

Paginação

Se você usar apenas parte de um trabalho publicado (isto é, um artigo de revista ou um capítulo de livro), indique a paginação da seção que se refere. A paginação é opcional se fizer referência a todo o trabalho.

Série

Se o documento fizer parte de uma série, deve se adicionar o título da série e o número do volume no final da entrada.

Parte 3: exemplos (impresso)

Artigo de revista

Autor (es). Ano. Título do artigo. Nome da revista. Volume (edição): 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.

Livro

Autor (es). Ano. Título do livro. Edição. Lugar de publicação: Editora.

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

Capítulo em um livro

Autor (es). Ano. Título do capítulo. In: Título de livro. Edição. Local de publicação: Editora. pags. Páginas do capítulo.

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

Livro editado

Nome (s) do editor, editores. Ano. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora.

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

Capítulo ou artigo em um livro editado

Autor (es). da parte. Ano. Título do capítulo. In: Nome (s) do editor, editores. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editorial. pags. Páginas do 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.

Artigo em um dicionário ou enciclopédia.

Cite como faria com um artigo em um livro editado; Se o autor da parte não for especificado, o editor assume o lugar do autor.

Livro de série

Autor (es). Ano. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editorial. (Título da série; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. *Antimicrobial drug discovery: emerging strategies*. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI.

(*Advances in molecular and cellular microbiology*; vol.22).

Tese ou Dissertação

Autor (es). Ano. Título [designador de conteúdo]. [Local de publicação]: Editor (frequentemente uma universidade).

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

Documentos de conferência ou atas

Autor (es). Ano. Título do trabalho. Em: nome (s) do (s) editor (es), editores. Título do volume. Número e nome da conferência; data da conferência; Local da conferência. Local de publicação: Editorial. p. 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: exemplos (eletrônico)

A proliferação de informações eletrônicas introduziu novos desafios, como os documentos que podem existir em vários formatos diferentes. Fontes eletrônicas são citadas da mesma forma que suas homólogas impressas, com alguns elementos específicos da Internet agregados: um designador médio (ver descrição anterior), a data do documento foi modificada ou atualizada pela última vez (se está disponível), a data citada e a URL do documento ou o DOI (identificador de objeto digital).

As opiniões divergem sobre a melhor maneira de citar artigos de periódicos eletrônicos. Geralmente, um artigo eletrônico baseado em uma fonte impressa, em formato PDF, é considerada inalterável e citado como um artigo impresso.

Artigo eletrônico em formato PDF.

Artigos em formato pdf, baseados em uma fonte impressa, podem ser citados como artigos de revista impressa (exemplo na Parte 3).

Artigo eletrônico em formato HTML ou texto.

Autor (es) Ano. Título do artigo. Nome da revista [designador médio]. [data atualizada; Data da citação]; Volume (edição): páginas (se estiverem disponíveis). Disponível em: URL ou DOI

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

Livro eletrônico

Autor (es) ou Editor (es). Ano. Título do livro [designador médio]. Edição. Local de publicação:

editorial; [data atualizada; data da citação]. Disponível em: 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]. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Artigo em um dicionário eletrônico ou enciclopédia.

Cite como faria com um artigo de livro Eletrônico

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

Site web

Título do site [designador médio]. Data de publicação. Local de publicação: Editorial; [data atualizada; Data da citação]. Disponível em: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [atualizado al 30 de março de 2007; citado em 11 de janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Documento online

Autor (es). Data de publicação. Título [designador médio]. Edição. Local de publicação: Editorial; [data atualizada; Data da citação]. Disponível em: URL

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