

ISSN 1851-3743

Acta Toxicológica Argentina

Vol. 31, Nº 1
Año 2023



Asociación
Toxicológica
Argentina

Publicación de la
Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires, Argentina

FOTO DE LA PORTADA:

Ejemplar de *Trimeresurus albolabris*. Víbora perteneciente a la Familia Viperidae, Subfamilia Crotalinae, serpiente arborícola del sureste asiático. Posee veneno hemohistotóxico. Colección del Área Zootoxicología de la Primera Cátedra de Toxicología, de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires.

Foto: Adolfo Rafael de Roodt.

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

Comisión directiva

Presidente

Sergio A. Saracco

Vicepresidente

Silvia Cortese

Secretario

Horacio Trapassi

Tesorero

Jorge Zavatti

Vocales

Julieta Soledad Borello

Fernanda Simoniello

Patricia Lucero

Vocales suplentes

Ignacio Gallo

Gabriela Fiorenza

Alicia Loteste

Comité científico

Ricardo Fernández

Edda Villaamil Lepori

Valentina Olmos

Susana García

Adriana Silvia Ridolfi

Tribunal de honor

José A. Castro

Marta Carballo

Elda Carnigel

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

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.*

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.*

Comité de apoyo

Eduardo A. Scarlato, *Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.*

Gabriela Rovedatti, *Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA*

Julieta Borello, *Laboratorio de Control de Calidad Melacrom, Mercedes, Buenos Aires.*

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

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

Natalia Guiñazú, *CITAAC-CONICET, Universidad Nacional del Comahue.*

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

Comité editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Heraldo Nelson Donnerwald, *Universidad Favaloro, Argentina.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia.*

INDICE

(CONTENTS)

Editorial	5
Obituario Prof Dr. Otmaro Enrique Roses	6
Trabajo Original Fungicidas inhibidores de la succinato deshidrogenasa: una revisión de su impacto en la salud humana y los cambios epigenéticos <i>Rodrigues da Silva, Adielle; Bispo Sousa, Sandra Mara.</i>	7
Casos Clínicos Reacción paradójica secundaria a ingesta accidental de benzodiazepinas. Serie de casos <i>Dozoretz Daniel; Ledezma Fernando; Roblá Vila Nuria; Popity Agostina; Campos Verónica; Aguirre Celis Adriana I.</i>	18
Imágenes En Toxicología Plantas tóxicas: asclepia, ricino y oreja de elefante (alocasia) <i>Morón Goñi, Fernando Andrés; Hernandez, Marina; Damín, Carlos Fabián</i>	25
Artículo Especial Creencias contemporáneas y consumo de sustancias psicoactivas <i>Rolando López, Mauro Agustín</i>	29
Recensión Toxicología Veterinaria y Ecología <i>De relaciones tóxicas a un vínculo amoroso El ambiente, los animales y nosotros</i>	34
Instrucciones para los autores	36

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

EDITORIAL

A partir del volumen 31 de *Acta Toxicológica Argentina*, la revista tendrá un nuevo formato y la inclusión de algunos cambios en la presentación de los artículos.

Con los mismos esperamos mejorar la lectura y visibilidad de la revista y estar de acuerdo a los requisitos editoriales actuales para las revistas científicas.

Estas mejoras las hemos realizado a fin de poder brindar una lectura más fácil, tanto de los artículos tanto en línea como en su impresión, modificando el tipo de letra así como por el formato en las secciones de los artículos.

A partir de este número, cuando corresponda, los autores de los artículos publicados, expresarán sus Conflictos de Intereses o la inexistencia de estos. Esto tiene por motivo manifestar posibles conflictos de intereses de los autores respecto al material enviado a la revista, a fin de ser conocidos y valorados por los lectores. Si bien la existencia de un conflicto de interés no implica prejuzgar conductas inapropiadas de los autores, los potenciales conflictos de interés, nuevamente, deben ser conocidos y valorados por los editores y los lectores de los artículos publicados.

En los volúmenes 31 y 32, iremos incluyendo otros tópicos en lo referente a mejorar la calidad editorial de la revista y cumplir con las sugerencias para la edición de revistas científicas.

Finalmente, vamos al inicio, a la tapa de los números de la revista. Decidimos modificar la tapa de la revista. Cada número tendrá una imagen diferente de temas relacionados con la Toxicología. En este primer número, elegimos la foto de un ejemplar de serpiente arborícola, muy relacionada a nuestras *Bothrops* (yaráes), perteneciente al género *Trimeresurus*, presentes en las islas de Japón y el sureste de Asia. Este ejemplar nos acompañó varios años en la Cátedra de Toxicología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Como en este primer caso, datos sobre las fotos de portada se ofrecerán en la contratapa. Esperamos que esto sea del agrado de los lectores y sirva para mejorar estéticamente cada número, y brindar información sobre los numerosos aspectos de la toxicología.

Es nuestro deseo que estos cambios sean bien recibidos por los lectores de *Acta Toxicológica Argentina* y cumplan con los fines para los cuales hemos decidido hacerlos.

Adolfo Rafael de Roodt
Editor
Acta Toxicológica Argentina

PROF DR. OTMARO ENRIQUE ROSES



1935-2023

Otmaro Enrique Roses era Farmacéutico, Bioquímico y doctor en Farmacia y Bioquímica. Se especializó en el área forense obteniendo el título de Licenciado en Criminalística. Fue Profesor Titular (1987-2001) y luego Profesor Consulto (2001-2008) en la Cátedra de Toxicología y Química Legal de la Universidad de Buenos Aires, Director del Departamento de Sanidad, Nutrición, Bromatología y Toxicología (1996-1999 y 1999- 2011), como así también Director del Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico (CENATOXA) desde su creación (1995) y de la Residencia Bioquímica en Toxicología (1978). Desde 1965 fue uno de los promotores de la toxicología en los laboratorios clínicos de Argentina, continuando el legado del Prof. Dr. García Fernández. Alentó el crecimiento y desarrollo del laboratorio CENATOXA confiriéndole un alto prestigio a la Cátedra de Toxicología y la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA.

A lo largo de su trayectoria académica abordó proyectos de investigación relacionados con metales, plaguicidas y drogas de abuso en el ámbito de la salud. Fue en este ámbito donde muchos de los que trabajaron con él se formaron profesional y científicamente. Además de su actividad como investigador, se dedicó durante toda su carrera a la tarea de enseñar, transmitir conocimiento y su experiencia con gran compromiso. Se desempeñó como Perito Oficial de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, de la Academia Nacional de Medicina y como perito de parte en numerosas causas. Fue Miembro de la Comisión de Control Antidoping de la Asociación del Fútbol Argentino y estuvo a cargo de la organización del Laboratorio de Control Antidoping. Participó en diferentes subcomisiones asesoras permanentes de Toxicología del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. A partir del 2001 fue designado como Académico Titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, entre otros muchos hitos de su destacada carrera profesional.

Fue Miembro Fundador y luego Presidente de la Asociación Toxicológica Argentina durante el periodo 1991-1993 y se desempeñó como Director de la revista Acta Toxicológica Argentina desde 1993 a 2003, jerarquizando el nivel de los trabajos científicos publicados.

Más allá de su trascendencia pública y sus sólidos antecedentes profesionales, el Dr. Otmaro Roses será recordado por sus colegas y amigos de tantos años en la disciplina de la Toxicología como un hombre de bien, con vocación de educar y comprometido con su trabajo cotidiano puesto al servicio de la comunidad.

Prof. Adriana Ridolfi
Comité Editorial, Acta Toxicológica Argentina

TRABAJO ORIGINAL

Succinate dehydrogenase inhibitors fungicides: a review of their impact on human health and epigenetic changes.

Fungicidas inibidores da succinato desidrogenase: uma revisão de seu impacto na saúde humana e alterações epigenéticas.

Fungicidas inhibidores de la succinato deshidrogenasa: una revisión de su impacto en la salud humana y los cambios epigenéticos.

Rodrigues da Silva, Adielle*; Bispo Sousa, Sandra Mara

Departamento de Ciências Naturais, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, 45083-900, Brazil.
*adi.elle@hotmail.com

Received: March 15, 2023

Accepted: November 18, 2023

Editors: Edda Villaamil Lepori and Adriana Ridolfi

Abstract. Succinate dehydrogenase inhibitors (SDHIs), fungicides currently most used in agriculture in Brazil, act by blocking the enzyme succinate dehydrogenase (SDH) from plant pathogens. However, studies show that SDHIs can not only inhibit SDH activity in target fungi, but also block that activity in human cells. Considering the medical and agricultural implications of SDH, the purpose of this narrative review is to describe the relationship between exposure to fungicides SDHIs and epigenetic regulation of SDH associated with the development of gastrointestinal stromal tumor, pheochromocytoma/paraganglioma, and cancer. The results obtained with the research showed that the human SDH enzyme exhibited sensitivity to some tested SDHIs, which may cause microcephaly and defects in neurological development. Deficiency of SDH activity causes accumulation of succinate which can act as an oncometabolite inhibiting iron-dependent dioxygenases and alpha-ketoglutarate, eleven translocation -TET and histone demethylases, inducing epigenetic changes that lead to multiple cancers and other diseases. Therefore, further *in vitro* and *in vivo* analyzes should be performed to assess susceptibility to diseases influenced by the toxic effect of SDHIs.

Keywords: SDHI; Agriculture; DNA methylation; Cancer; Paraganglioma; Gastrointestinal stromal tumor.

Resumo. Os inibidores da succinato desidrogenase (SDHIs), fungicidas atualmente mais utilizados na agricultura no Brasil, atuam bloqueando a enzima succinato desidrogenase (SDH) de fitopatógenos. No entanto, estudos mostram que SDHIs podem não apenas inibir a atividade de SDH em fungos alvo, mas também bloquear essa atividade em células humanas. Considerando as implicações médicas e agrícolas do SDH, o objetivo desta revisão narrativa é descrever a relação entre a exposição a fungicidas SDHIs e a regulação epigenética do SDH associada ao desenvolvimento de tumor estromal gastrointestinal, feocromocitoma/paraganglioma e câncer. Os resultados obtidos com a pesquisa mostraram que a enzima SDH humana apresentou sensibilidade a alguns SDHIs testados, que podem causar microcefalia e defeitos no desenvolvimento neurológico. A deficiência da atividade da SDH causa acúmulo de succinato que pode atuar como um oncometabolito inibindo as dioxygenases dependentes de ferro e alfa-cetoglutarato, onze translocações -TET e histonas desmetilases, induzindo alterações epigenéticas que levam a múltiplos cânceres e outras doenças. Portanto, análises adicionais *in vitro* e *in vivo* devem ser realizadas para avaliar a suscetibilidade a doenças influenciadas pelo efeito tóxico dos SDHIs.

Palavras-chave: SDHI; Agricultura; Metilação do DNA; Câncer; Paraganglioma; Tumor estromal gastrointestinal.

Resumen. Los inhibidores de la succinato deshidrogenasa (SDHI), los fungicidas actualmente más utilizados en la agricultura en Brasil, actúan bloqueando la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) de los patógenos de las plantas. Sin embargo, los estudios muestran que los SDHI no solo pueden inhibir la actividad de SDH en los hongos objetivo, sino que también bloquean esa actividad en las células humanas. Teniendo en cuenta las implicaciones médicas y agrícolas de SDH, el propósito de esta revisión narrativa es describir la relación entre la exposición a fungicidas SDHI y la regulación epigenética de SDH asociada con el desarrollo de tumores del estroma gastrointestinal, feocromocitoma/paraganglioma y cáncer. Los resultados obtenidos con la investigación mostraron que la enzima SDH humana mostró sensibilidad a algunos SDHI probados, lo que puede causar microcefalia y defectos en el desarrollo neurológico. La deficiencia de la actividad de SDH provoca la acumulación de succinato que puede actuar como un oncometabolito que inhibe las dioxigenasas dependientes de hierro y el alfa-cetoglutarato, once translocaciones -TET e histona desmetilasas, induciendo cambios epigenéticos que conducen a múltiples cánceres y otras enfermedades. Por lo tanto, se deben realizar más análisis *in vitro* e *in vivo* para evaluar la susceptibilidad a enfermedades influenciadas por el efecto tóxico de los SDHI.

Palabras clave: SDHI; Agricultura; Metilación del ADN; Cáncer; Paraganglioma; Tumor del estroma gastrointestinal.

INTRODUCTION

SDH is of agricultural importance, as many fungicides have been and/or will be designed specifically targeting this enzyme in plant fungal pathogens (Moosavi *et al.* 2020). SDHI fungicides are inhibitors of mitochondrial respiration, which act by blocking the pathogen's succinate dehydrogenase, interrupting electron flow and respiration (Tian *et al.* 2020).

Aerobic respiration is a biological process that constitutes the main source of energy for living organisms, since mitochondrial ATP synthesis depends on the ETC, which couples the generation of an electrochemical gradient to the oxidation of NADH and FADH₂ and the reduction of oxygen to water. ETC is composed of four complexes and two mobile electron carriers (coenzyme Q and cytochrome c) (Van Vranken *et al.* 2015).

Three cellular processes are involved in aerobic respiration: glycolysis, the TCA, and OXPHOS (Moosavi *et al.* 2020). Electrons derived from the oxidation of NADH by complex I or TCA succinate by the enzyme succinate dehydrogenase, also known as complex II (CII) of ETC or succinate: ubiquinone oxidoreductase (SQR) (Moosavi *et al.* 2020), are passed along the ETC, along with pumping protons and establishing the proton gradient across the inner mitochondrial membrane. Ultimately, the controlled flow of protons in this electrochemical gradient is utilized by complex V (ATP synthase) to catalyze ATP synthesis (Van Vranken *et al.* 2015).

The normal enzyme activity of SDH serves to suppress tumors in humans (Van Vranken *et al.* 2015). However, mutation that results in loss of function in any of the four subunits (SDHA, SDHB, SDHC, and SDHD), destabilizes the SDH protein complex and eliminates its enzymatic activity (Zhao *et al.* 2020).

SDH expression is mainly regulated through genetic

and epigenetic mechanisms, while biochemical factors mainly regulate the activity of this enzyme (Moosavi *et al.* 2020). The loss or decrease of SDH activity leads to the accumulation of succinate that induces epigenetic changes in cancer cells (Dalla Pozza *et al.* 2020).

Because of the universal role of SDH in cellular respiration and mitochondrial metabolism in living organisms, studies have shown that fungicides belonging to the chemical group of benzamides and carboxamides, succinate dehydrogenase inhibitors (SDHIs), have the potential to inhibit the human SDH enzyme (Bénit *et al.* 2019). Some studies have recently raised concerns about the safety of agrochemicals, particularly SDHI fungicides, which are widely used around the world to control fungi in various agricultural crops (Van Vranken and Rutter 2015; Bénit *et al.* 2019; Brenet *et al.* 2021).

According to the toxicological reclassification of pesticides by (Min. da Saúde 2022a), the toxicological and environmental class of the SDHIs found were: Category 2 -Highly Toxic Product - red band; Category 3 - Moderately Toxic Product - yellow band; Category 4 -Low Toxic Product - blue belt; and Category 5 -Product Unlikely to Cause Acute Injury - blue belt. The degree of toxicity of the substances that make up the SDHIs varies depending on the category (Table I). Studies report the use of SDHIs in the main agricultural crops: almond, potato, tomato, grape, strawberry, apple, kiwi fruit, cucurbits, oil seed rape, cucumber, corn, barley, tulip bulbs, asparagus, wheat and barley (Sierotzki and Scalliet 2013).

Studies carried out by Collotta *et al.* (2013); Cao *et al.* (2019); Dalla Pozza *et al.* (2019) point out that fungicides can cause DNA mutations and affect gene expression through epigenetic mechanisms. Other studies developed by Van Vranken *et al.* (2015), Bénit *et al.* (2019), Brenet *et al.* (2021), because of the universal role of SDH in cellular respiration and mitochondrial metabolism in living organisms, expo-

sure to SDHI fungicides can cause adverse health outcomes in humans.

In this review, we integrate recent advances in the medical and agricultural implications of SDH, with the aim of describing the relationship between exposure to SDHI used in Brazil and the epigenetic regulation of SDH associated with the development of gastrointestinal stromal tumor, paraganglioma, and cancer.

MATERIAL AND METHODS

Literature revision

A search string search was performed using PubMed, with combinations of terms from the following categories: (a) *succinate dehydrogenase inhibitors*, AND and OR (b) *epigenetic regulation of succinate dehydrogenase*. The selection of references was based on studies that evaluated the consequences of SDHI fungicides in human health, and the epigenetic regulation of SDH associated with human diseases.

The work consisted of a bibliographic design, and the survey was limited to studies published from 2011 onwards. The searches were limited to the last ten years to allow the analysis of the works most current. The following were established as inclusion and exclusion criteria for selection: 1. Selection by the title criterion (relationship of the words that appear in the title with the subject of the review); 2. Selection criteria for the selected abstract (the selected study prioritizes the objective of the review); 3. Selection by full-text assessment for eligibility (methodology used is adequate, results relevant to the area); 4. Overview of selected articles (impact factor).

Additional references were included because they present relevant information on the classification of SDHIs and adverse results of agrochemicals to human health and the environment, through searches in the Sistema de Agrotóxicos e Fitossanitários (AGROFIT) of the Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), the Instituto Nacional de Câncer (INCA) and the Comitê Brasileiro de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC-BR).

This review summarizes the current state of knowledge about the risks of SDHI exposure in non-target organisms and the epigenetic regulation of SDH, drawing conclusions and making recommendations for future research. It is critical to note that review articles, like other types of scientific articles, are a type of research that uses bibliographic or electronic sources of information to obtain research results from other authors in order to theoretically support a specific topic (Botelho 2011).

Table 1. Classification of SDHI fungicides found in the review, based on the degree of toxicity of these substances, by the toxicological reclassification of pesticides by ANVISA (2019).

Common Name (Chemical Group): Product	Class Tox.	Hazard Class		
		Oral	Dermal	Inhalation
Fluxapyroxad (carboxamide): Adexar	2	Fatal if swallowed	Fatal in contact with skin	fatal if inhaled
Fluxapyroxad (carboxamide): Cuantiva; Veldara - Zoxamida (benzamide): Stimo WP; Zoxium 800 WP	3	Toxic if ingested	Toxic in contact with skin	Toxic if inhaled
Fluxapyroxad (carboxamide): Atívum; Audaz; Aumenax; Denaxo; Orkestra SC; Sesitra; Tivaro - Fluopyram (benzamide): llevo - Zoxamida (benzamide): Harpon WG; Stimo	4	Harmful if ingested	Harmful in contact with skin	Harmful if inhaled
Bixafen (carboxamide): Fox Xpro - Flutolanil (carboxamide): Helmet; Moncut - Fluxapyroxad (carboxamide): Blavity - Fluopicolide (benzamide): Infinito; Xavante - Fluopyram (benzamide): Valente Prime; Verango Prime	5	May be dangerous if ingested	May be dangerous in contact with skin	May be dangerous if inhaled

Adapted: Sistema de Agrotóxicos e Fitossanitários – AGROFIT. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA (2022).

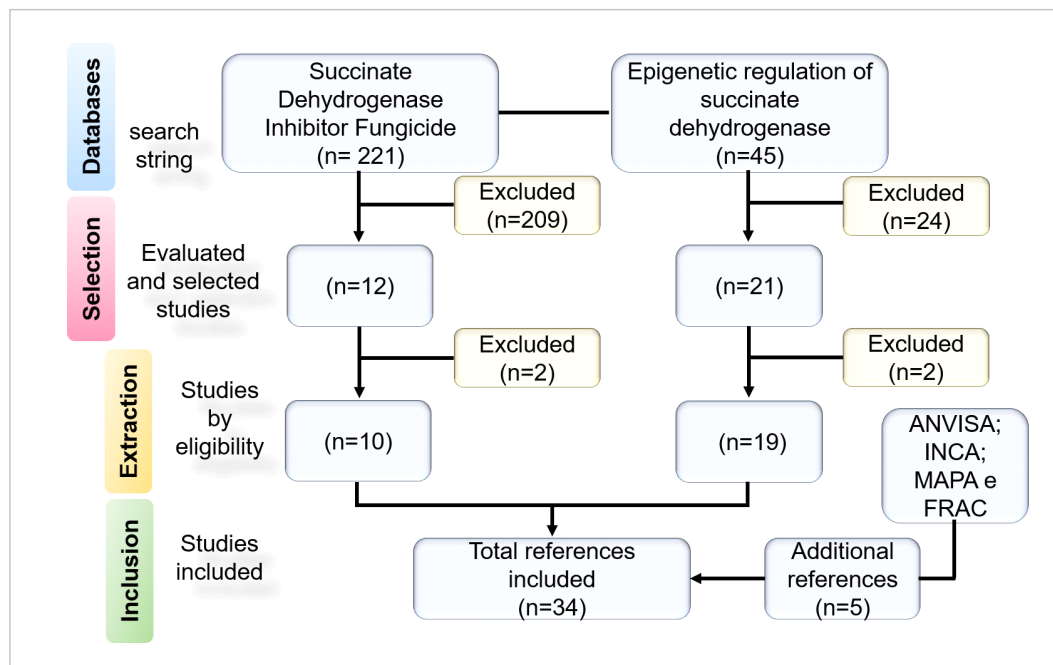


Figure 1. Flow diagram of the selection of studies in the period 2011-2021.

RESULTS

Selection of studies obtained from the research

The initial search resulted in 266 records, and four additional references were selected for detailed evaluation (Figure 1). After selection, 241 articles were excluded for the following reasons: 209 for not presenting any description of SDHIs associated with human disease ($n = 12$) and 24 for lack of data on epigenetic mechanisms involved in SDH regulation ($n=21$).

In the extraction stage, 10 selected articles on SDHI fungicides were included in the review ($n=10$) and two articles were excluded, and of the 21 articles on the epigenetic regulation of SDH, two articles were excluded because they did not specify the epigenetic mechanism involved in the development of human disease ($n=19$).

Of the 33 articles selected, 29 articles were eligible for inclusion because they included results related to the topic addressed, all written in English. In addition to the references obtained by the search string, publications from ANVISA, INCA, FRAC-BR and MAPA (Min. da Saúde 2022a; and 2022b; FRAC 2022; MAPA 2022) and one publication narrative review (Botelho 2011) were also included in this review. Finally, a total of 34 studies were included in the present analysis.

Classification of SDHIs according to ANVISA, INCA and MAPA

In the Sistema de Agrotóxicos e Fitossanitários - AGROFIT of MAPA (Min. da Saúde 2022b) for the chemical group (carboxamide), the following SDHIs were discovered: biixafem, flutolanil, and fluxapyroxad with formulation in concentrated suspension or emulsifiable concentrate, and fluopicolide, fluopyram, and zoxamide. benzamide chemical group in concentrated suspension, water-dispersible granules, and wettable powder.

The common name SDHI fungicide Bixafen classified in category 5 as a product unlikely to cause acute damage as determined by ANVISA, in the work developed by Bénit *et al.* (2019) was shown when glutamine is the major carbon source, the presence of SDHIs leads to time-dependent cell death. This process is significantly accelerated in fibroblasts derived from patients with neurological or neurodegenerative diseases due to RC impairment (encephalopathy originating from a partial SDH defect) and/or hypersensitivity to oxidative insults (Friedreich ataxia, familial Alzheimer's disease). On the other hand, Kamp *et al.* (2021) pointed out that fluxapyroxad SDHIs classified in categories 2, 3, 4 and 5 depending on the commercial product, did not result in changes in succinate or lactate levels after *in vivo* exposure in rats.

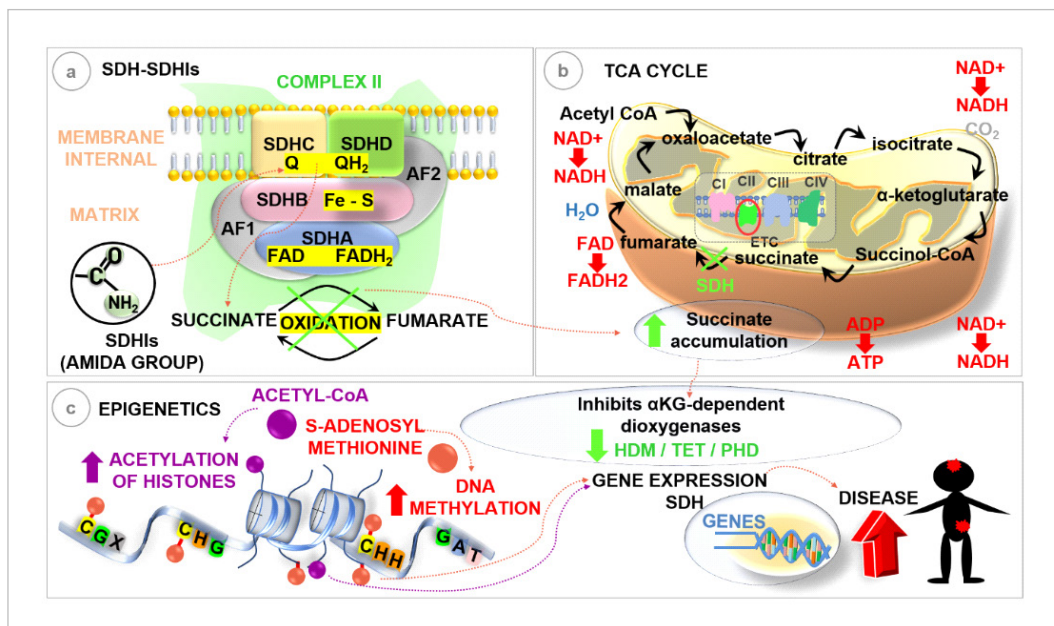


Figure 2. Schematic representation of succinate accumulation and epigenetic changes. (a) SDHIs bind to the SDH enzyme at the binding site of the ubiquinone “Q” subunits SDHB, -C and -D, blocking the oxidation of succinate. (b) Blockade of SDH enzymatic activity by SDHIs will prevent the oxidation of succinate to fumarate in the Tricarboxylic Acid Cycle - TCA, leading to succinate accumulation. (c) Inhibition of α KG-dependent dioxygenases, the histone demethylases (HDM), prolyl hydroxylase (PHD) and the eleven translocation (TET) 5-methylcytosine (5mC) hydroxylases that are directly involved in tumorigenesis, leading to histone alterations and DNA methylation. Adapted: Dalla Pozza *et al.* (2019); Sierotzki; Scalliet (2013); Xiao *et al.* (2012); Zhu *et al.* (2014).

The flutolanil SDHIs classified in ANVISA category 5 (Min. da Saúde 2022a), increased mitochondrial membrane potential on exposure to SDHIs in kidney cells. This infers the difficulty of measuring the possible impacts and risks of certain SDHIs on human health, mainly because they are chemical products with different levels of toxicity, requiring more effective prevention and control measures (Van Der Stel *et al.* 2020).

Exposure to SDHIs and epigenetic mechanisms

In this sense, we represent in schematic how exposure to SDHIs can block the human SDH enzyme (Figure 2a), causing the accumulation of succinate (Figure 2b) and inducing epigenetic changes that regulate gene expression, leading to the development of diseases (Figure 2c). The selected articles demonstrated that the concentration of metabolites produced by the enzymatic reactions involved in the TCA cycle, primarily succinate accumulation, controls the epigenetic regulation of SDH by inhibiting several alpha-ketoglutarate (KG)-dependent dioxygenases involved in histone acetylation and methylation and DNA methylation. In this way, we show how SDHIs fungicides can cause epigenetic changes by inhibiting the human SDH en-

zyme (Xiao *et al.* 2012; Tretter *et al.* 2016; Sajjani *et al.* 2017; Bernardo-Castañeira *et al.* 2019; Moog *et al.* 2020; Zhao *et al.* 2020).

Diseases associated with epigenetic regulation of SDH

The selected studies revealed that DNA methylation, histone and DNA demethylation are the primary epigenetic mechanisms that regulate SDH gene expression in cancer, gastrointestinal, paraganglioma, and neuroendocrine tumors. (Table 2).

DISCUSSION

The general structure of SDH

Located on the inner membrane of mitochondria, the SDH holoenzyme is formed by four subunits, SDHA, SDHB, SDHC and SDHD, and two assembly factors, SDHF1 and SDHF2 (Moosavi *et al.* 2020). The SDHA subunit catalyzes succinate to fumarate in the TCA Cycle, SDHB is involved in the oxidation of ubiquinone to ubiquinol in ETC, while SDHC and SDHD are primarily responsible for anchoring the SDH pro-

Table 2. Studies related to epigenetic regulation of SDH associated with cancer and other diseases.

Epigenetic modification - Disease	Study In vivo or in vitro Tissue/animal	Results	Reference
DNA methylation - Cancer	Review	In cancer cells, the accumulation of succinate causes competitive inhibition of several alpha-ketoglutarate (αKG)-dependent dioxygenase	Dalla Pozza et al. (2019)
Histone acetylation - Cancer	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> Cell cultures Te human P493-6 B cell line (a gif from C. V. Dang)	Myc triggers a regulatory cascade in cancer cells that leads to H3K4me3 activation and gene expression. Acetylated SDHA at Lys 335 contributes to tumour growth	Li et al. (2020)
DNA and Histone Demethylation / DNA Methylation - Cancer	Review	'Oncometabolites' including the tricarboxylic acid cycle metabolites succinate and fumarate may promote tumorigenesis by altering the epigenome	Nowicki et al. (2015)
	Review	Citrate accumulation can give rise to epigenetic modifications that can promote cancer development and progression	Sajjani et al. (2017)
	<i>In vivo</i> Injection, siRNAs targeting mouse	Accumulation fumarate and succinate, leading to inhibition of multiple α-KG-dependent dioxygenases and consequent alterations of genome-wide histone and DNA methylation	Xiao et al. (2012)
DNA methylation - Tumors gastrointestinal	Tumour tissue and adjacent normal tissue (31/32 cases) and blood when available (21/32 cases)	SDHC promoter methylation was identified in 6 (18.7%) tumours. All 6 SDHC epimutation cases presented with SDH deficient wild type gastrointestinal stromal tumour and 3/6 cases had multiple primary tumours	Casey et al. (2019)
	Archival formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor and reference tissues	Divergence between the DNA methylation profiles of SDH-deficient GIST (n = 24) versus KIT tyrosine kinase pathway-mutated GIST (n = 39)	Killian et al. (2013)
	Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) GISTs tissue	SDH gene mutations and promoter methylation may contribute to the loss of SDH protein expression in sporadic SDH-deficient GISTs	Shi et al. (2019)
	A 25-year-old woman had multifocal, epithelioid gastric GIST	An additional case of dSDH GIST without SDHx mutation but harboring hypermethylation in the SDHC promoter, thus confirming the complexity of the molecular background of this subtype of gastrointestinal stromal tumors	Urbini et al. (2015)
	DNA and Histone Demethylation - Tumors gastrointestinal	Review	Recent advances in the understanding of how metabolic enzyme mutations and oncometabolites drive human cancer with an emphasis on SDH mutations and succinate in WT GISTs
DNA methylation - Neuroendocrine Paraganglioma	Tumor and blood samples were obtained from patients with paragangliomas and pheochromocytomas	High levels of PCDHGC3 promoter methylation were validated in primary metastatic SDHB-PGLs, it was found amplified in the corresponding metastases, and it was significantly correlated with PCDHGC3 reduced expression	Bernardo-Castineira et al. (2019)

Histone Demethylation and DNA methylation - Neuroendocrine Paraganglioma	Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue samples of head and neck paragangliomas (PGL), pheochromocytomas (PCC), leiomyomas (LM) and leiomyosarcomas (LMS)	Increased methylation of H3K9me3 occurred predominantly in the chief cell component of SDH mutant tumors, while no changes were seen in H3K4me3 and H3K27me3	Hoekstra et al. (2015)
Histone Demethylation and DNA methylation - Neuroendocrine Paraganglioma	Review	Jumonji C domain-containing histone lysine demethylases (KDM2-7) are epigenetic regulators of chromatin	Tretter et al. (2016)
Histone Demethylation - Neuroendocrine Paraganglioma	Review	Several epigenetic regulators are mutated in PPGL tumors, including ATRX which 277 appears to be associated with aggressive disease	Bjorklund et al. (2018)
Histone deacetylation and DNA methylation - Neuroendocrine Paraganglioma	Review	The description of the hypermethylated phenotype of SDH-deficient tumors revealed the possibility of innovative epigenetic therapies involving DNA or histone demethylating agents	Moog et al. (2020)

tein in the inner portion of the mitochondrial membrane (Zhao *et al.* 2020).

The TCA cycle generates ATP by glucose oxidation, and metabolites for numerous anabolic pathways. SDH catalyzes one of the eight steps in the TCA cycle (Sierotzki and Scalliet 2013). SDHA oxidizes succinate at the FAD binding site, forming FADH₂ and leaving free fumarate to exit the protein. The electrons from FADH₂ are transferred to the Fe – S clusters of SDHB, to the quinone binding site (Qp) in SDHC and SDHD in the inner membrane, resulting in the total reduction of ubiquinone to ubiquinol (Tretter *et al.* 2016; Moosavi *et al.* 2020).

SDHIs in agriculture: Brief history and mode of action

Currently, 22 SDHI compounds are listed in the Brazilian Committee for Action on Fungicide Resistance (FRAC-BR): 1. Phenyl-benzamide (Benodanil, Flutolanil and Mepronil); 2. Phenyl-oxo-ethyl thio-phenone amide (Isfetamide); 3. Furan-carboxamide (Fenfuram); 4. N-cyclopropyl-N-benzyl-pyrazole-carboxamide (Isolfucipram); 5. N-methoxy-(phenyl-ethyl)-pyrazole-carboxamide (Pidiflumethofen); 6. Oxatin-carboxamide (Carboxin and Oxycarboxin); 7. Pyrazine-carboxamide (Piraziflumide); 8. Pyrazole-4-carboxamide (Benzovindiflupyr, Bixafen, Fluindapyr, Furametpyr, Impirfluxam, Isopyrazam, Penflufem, Penthiopyrad and Sedaxane); 9. Pyridine-carboxamide (Boscalide); 10. Pyridinyl-ethyl benzamide (Fluopyram) and; 11. Thiazole-carboxamide (Tifluzamide) (FRAC 2022).

SDHI fungicides have a different structure, but they share an essential common feature, which is the amide bond used for classification. Furthermore, they can be classified into two main categories: (1) those that bind succinate (e.g. malonate) and, (2) those aimed at crop protection, bind ubiquinone (e.g. carboxamides) (Sierotzki and Scalliet 2013).

The diversity of SDHI fungicides and the biological spectrum exhibited by them is due to the high degree of variation in SDHC and SDHD between species (Sierotzki and Scalliet 2013). The physicochemical properties of SDHIs allow them to be used in a wide range of applications, including seed treatment, foliar and soil irrigation, for the control of fungi in a variety of crops, e.g. potato, grape, soybean, rice, wheat, corn and others (Tian *et al.* 2020).

Susceptibility to diseases influenced by the toxic effect of SDHIs

The results obtained with the research at AGROFIT for the chemical groups carboxamide and benzamide, which make up the SDHIs fungicides, showed that there are several products registered by MAPA and that they have been used in different MAPA 2022. Fungicides are routinely applied as preventive crop protection, in the various stages of plant growth and in post-harvest storage (Tian *et al.* 2020).

Among the various fungicides used in agriculture, SDHIs stand out due to their broad spectrum of action (Sierotzki and Scalliet 2013; Gulkowska *et al.* 2014). This group of fungicides acts by inhibiting the SDH enzyme of plant pathogens, with SDH being an essential and evolutionarily conserved component of the mitochondrial respiratory chain of living organisms (Brenet 2021).

In this context, some concerns have been raised about the agricultural importance of SDH in the development of fungicides, which may have the potential to inhibit this enzyme not only in plant pathogens, but also in non-target organisms (Van Vranken *et al.* 2015; Bénit *et al.* 2019; Brenet *et al.* 2022). The SDH enzyme from humans, bees, earthworms, and fungi was sensitive to the eight SDHIs tested, indicating that the SDHB-D subunits that comprise the ubiquinone reduction site are highly conserved (Bénit *et al.* 2019).

According to ANVISA, the degree of toxicity of these substances varies from Category 2 - Highly toxic product, which can be fatal if ingested, in contact with the skin and/or inhaled, to Category 5 - Product unlikely to cause acute harm (Min. da Saúde 2022a). Is extremely dangerous to compare the toxic effect of SDHIs *in vitro* with the concentrations of SDHIs applied in agricultural cultivation. According to these

authors, the concentration of the fungicide at the spray nozzle outlet and the mist cloud per hectare can be reliably determined. However, the final exposure is determined by a number of uncontrollable factors such as propagation conditions, soil type, vegetation cover, and so on (Bénit *et al.* 2019).

The neurotoxicity of bixafen, one of the most recently released SDHI fungicides, was assessed, the results found by these researchers through *in vivo* analysis showed that the central nervous system is highly sensitive to bixafen. According to them, this SDHI is neurotoxic in vertebrates and causes defects in neurological development, which can cause microcephaly and impair the growth of motor neuron axons (Brenet 2021). Therefore, strategies to help protect against the neurotoxicity of these substances must be adopted to ensure the protection of human health.

Mutations of SDH-encoding genes lead to blockade to varying degrees of SDH activity, being associated with cancer (Zhao *et al.* 2020) and a wide spectrum of diseases (Hoekstra *et al.* 2015). However, that patients without mutations in all four SDH subunits may also have diseases caused by the loss of SDH enzyme activity (Van Vranken *et al.* 2015). In patients with neurological or neurodegenerative diseases caused by ETC impairment and/or hypersensitivity to oxidative insults, such as Friedreich's ataxia (FRDA) and familial Alzheimer's disease, a pre-existing mitochondrial defect, such as partial SDH dysfunction, increases susceptibility to SDHIs (FAD) (Bénit *et al.* 2019).

SDH inhibition may occur as a compensatory mechanism due to the presence of pyruvate, which was sufficient to supply the TCA cycle to the succinate oxidation step, limiting NADH depletion. Although not statistically significant, flutolanil and mepronil appear to slightly increase mitochondrial membrane potential in kidney cells, while SDH compounds increased cellular oxygen consumption, resulting in internal mitochondrial hyperpolarization (Van Der Stel *et al.* 2020).

Results of the characterization analysis of metabolic changes resulting from *in vivo* exposure to the SDHIs boscalide and fluxapyroxad in rats, indicated that the SDH activity inhibiting action by both compounds did not result in changes in succinate or lactate levels. As a result, these authors proposed the existence of multiple biochemical pathways capable of replacing SDH's decreased activity and maintaining homeostasis (Kamp *et al.* 2021).

Inhibiting SDH can limit the ability of the grid to lose carbon in the form of CO₂ emissions, forcing it to operate with greater carbon efficiency. The simulation of partial SDH inhibition produced similar but more moderate effects than complete SDH inhibition, in-

dicating an effect dependence and partial or, in some cases, complete restoration of the flow ranges. Thus, the results found by (Bénil *et al.* 2019; Van Der Stel *et al.* 2020; Zhao *et al.* 2020; Brenet *et al.* 2021; Kamp *et al.* 2021) on susceptibility to diseases influenced by the toxic effect of SDHIs, highlight the risks of exposure to these fungicides that can contribute to the acceleration of disease progression, especially in people who already have a partial deficiency in SDH.

Diseases associated with epigenetic regulation of SDH

Comparing the results presented in the present work (Table 2), we conclude that oncometabolites are involved in the emergence and development of various tumors and human diseases that involve epigenetic alterations (DNA and histone methylation demethylation, and histone acetylation). Concerning the negative points, it is observed that more research is required to deepen knowledge in this area, primarily aiming at innovative therapeutic strategies for the treatment of cancer and other diseases through clinical trials or in isolated individuals.

Gene expression can be modulated epigenetically through methylation of cytosine residues in DNA and chemical modification of histone tails (Björklund and Backman 2018). These processes are essential for normal health, activating and suppressing genes that are vital for cellular functions (Nowicki and Gottlieb 2015). Changes in DNA methylation patterns, such as hypermethylation of CpG islands, have been observed in human cancers, this process being modulated by DNA methyltransferases (DNMTs) that add methyl groups (Nowicki and Gottlieb, 2015), and Ten-Eleven translocation (TET) - protein from the dioxygenase family that removes methyl groups, converting methyl cytosine (5mC) to 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), then 5hmC to 5-formylcytosine (5fC) and finally 5fC to 5-carboxylcytosine (Nowicki and Gottlieb 2015; Dalla Pozza *et al.* 2020).

SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) exhibit specific clinicopathological features, consist of epithelioid tumor cells, often metastasize to lymph nodes and liver, occur among children and adults, with a female predominance (Shi *et al.* 2019). The methodology proposed by Casey *et al.* (2019) for the diagnostic test of SDHC epimutation in GISTs, allowed to identify 4 cases of SDHC tumor promoter hypermethylation (Casey *et al.* 2019).

The case study by Urbini *et al.* (2015) revealed that epigenetic regulation by DNA methylation of CpG islands of the SDHC promoter was observed as an alternative mechanism underlying the lack of SDH complex in GIST, the loss or inactivation of SDHB ex-

pression in sporadic succinate dehydrogenase deficient patients with GISTs is caused by promoter hypermethylation that can cause gene silencing of the tumor suppressor gene (TSGs) and lead to the formation and development of tumors (Shi *et al.* 2019).

In the PPGL neuroendocrine tumor containing SDH mutations, a hypermethylator phenotype is associated with downregulation of key genes involved in neuroendocrine differentiation (Aldera and Govender 2018). The DNA methylation profile revealed a hypermethylation phenotype in SDHx - PPGLs and revealed that succinate acts as an oncometabolite, inhibiting 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases such as histone and DNA demethylases, causing epigenetic changes in several SDHx - paraganglioma traits (Bernardo-Castiñeira *et al.* 2019).

The epigenetic mechanisms that control cell proliferation and differentiation are regulated by oncometabolites, resulting from the enzymatic reactions involved in the energy metabolism of the TCA cycle (Sajjani *et al.* 2017). Changes in the abundance of metabolites such as acetyl-CoA and S-adenosyl methionine (SAM), which are substrates for key biochemical reactions such as acetylation and methylation, can affect the epigenetic status of the entire genome (Bernardo-Castiñeira *et al.* 2019; Zhao *et al.* 2020).

Succinate accumulation inhibits PHDs, resulting in the stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α) proteins. Inhibiting PHD allows HIF subunits to escape degradation and bind to HIF to form a heterodimer, which forms an active complex under hypoxic conditions and acts on HIF β target genes that regulate biological processes such as cell survival, angiogenesis, cell growth, proliferation, and glycolysis (Sajjani *et al.* 2017; Moog *et al.* 2020).

In addition to the currently widely used SDHI fungicides, new SDHIs with greater action potential are being tested and developed. In this regard, in terms of health care and the environment, it is recommended to avoid the use of chemical fungicides as much as possible, instead opting for alternative methods of controlling plant diseases, such as biological control and crop rotation, when possible.

CONCLUSIONS

In view of the studies presented in this review, we understand that further *in vitro* and *in vivo* to identify the risks of developing cancer, gastrointestinal and neuroendocrine tumors - pheochromocytoma / paraganglioma associated with SDHI exposure, analyses should be performed to assess susceptibility to diseases influenced by the toxic effect of SDHIs.

Based on our interpretation of the articles cited in

this review, we discovered that MAPA has recommended many SDHI fungicides for various agricultural crops, which can significantly benefit production by controlling plant diseases. Despite their agricultural benefits, SDHIs have been shown in studies to inhibit the SDH enzyme in humans and many other living things.

According to the research presented in this review, the human SDH enzyme is sensitive to some of the SDHIs tested, and the central nervous system is highly sensitive to bixafen, which can cause microcephaly and neurodevelopmental defects. Furthermore, other research has linked epigenetic regulation of the SDH enzyme to the development of cancer, gastrointestinal tumors, and neuroendocrine - pheochromocytoma/paraganglioma.

As a result, additional research should be conducted to assess the action potential of SDHIs on the human SDH enzyme, as well as their health and environmental risks. In this regard, the findings of this review highlighted some recent concerns about the safety of these agrochemicals, which will help with future research to ensure protection against the toxic effects of SDHIs.

CONFLICTS OF INTEREST

Declaration of competing interest The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this.

REFERENCES

- Aldera AP, Govender D. 2018. Gene of the month: SDH. *J Clin Pathol.* 71(2): 95-97.
- Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Gressens P, Rak M, Rusti P. 2019. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. *PLoS One.* 14(11): e0224132.
- Bernardo-Castiñeira C, Valdés N, Celada L, Martínez ASJ, Sáenz-de-Santa-María I, Bayón GF, Fernández AF, Sierra MI, Fraga MF, Astudillo A, Jiménez-Fonseca P, Rial JC, Hevia MÁ, Turienzo E, Bernardo C, Forga L, Tena I, Molina-Garrido MJ, Cacho L, Villabona C, Serrano T, Scola B, Chirivella I, Del Olmo M, Menéndez CL, Navarro E, Tous M, Vallejo A, Athimulam S, Bancos I, Suarez C, Chiara MD. 2019. Epigenetic Downregulation of Protocadherin PCDHGC3 in Pheochromocytomas/Paragangliomas Associated With SDHB Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 104(11): 5673-5692.
- Björklund P, Backman S. 2018. Epigenetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Mol Cell Endocrinol.* 469: 92-97.
- Botelho LLR, Cunha CC de A, Macedo M. 2011. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade.* 5(11): 121-136.
- Brenet A, Hassan-Abdi R, Soussi-Yanicostas N. 2021. Bixafen, a succinate dehydrogenase inhibitor fungicide, causes microcephaly and motor neuron axon defects during development. *Chemosphere.* 265: 128781.
- Cao F, Souders Ii CL, Perez-Rodriguez V, Martyniuk CJ. 2019. Elucidating Conserved Transcriptional Networks Underlying Pesticide Exposure and Parkinson's Disease: A Focus on Chemicals of Epidemiological Relevance *Front Genet.* 9: 701.
- Casey RT, Ten Hoopen R, Ochoa E, Challis BG, Whitworth J, Smith PS, Martin JE, Clark GR, Rodger F, Maranian M, Allinson K, Madhu B, Roberts T, Campos L, Anstee J, Park SM, Marker A, Watts C, Bulusu VR, Giger OT, Maher ER. 2019. SDHC epimutation testing in gastrointestinal stromal tumours and related tumours in clinical practice. *Sci Rep.* 9 (1): 10244.
- Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. 2013. Epigenetics and pesticides. *Toxicology.* 10 (307): 35-41.
- Dalla Pozza E, Dando I, Pacchiana R, Liboi E, Scupoli MT, Donadelli M, Palmieri M. 2020. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 98: 4-14.
- FRAC. 2022. Comitê Brasileiro de Ação a Resistência a Fungicidas - FRAC-BR. Modo de Ação de Fungicidas. [quoted on April 9, 2022]. Available at: <https://www.frac-br.org/modo-de-acao>.
- Gulkowska A, Buerge IJ, Poiger T. 2014. Online solid phase extraction LC-MS/MS method for the analysis of succinate dehydrogenase inhibitor fungicides and its applicability to surface water samples. *Anal Bioanal Chem.* 406(25): 6419-6427.
- Hoekstra AS, de Graaff MA, Briaire-de Bruijn IH, Ras C, Seifar RM, van Minderhout I, Cornelisse CJ, Hogendoorn PC, Breuning MH, Suijker J, Korper-shoek E, Kunst HP, Frizzell N, Devilee P, Bayley JP,

Bovée JV. 2015. Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors. *Oncotarget*. 6(36): 38777–38788.

Kamp H, Wahrheit J, Stinchcombe S, Walk T, Stauber F, Ravenzwaay BV. 2021. Succinate dehydrogenase inhibitors: *in silico* flux analysis and *in vivo* metabolomics investigations show no severe metabolic consequences for rats and humans. *Food and Chemical Toxicology*. 150: 112085.

Killian JK, Kim SY, Miettinen M, Smith C, Merino M, Tsokos M, Quezado M, Smith WI Jr, Jahromi MS, Xekouki P, Szarek E, Walker RL, Lasota J, Raffeld M, Klotzle B, Wang Z, Jones L, Zhu Y, Wang Y, Waterfall JJ, O'Sullivan MJ, Bibikova M, Pacak K, Stratakis C, Janeway KA, Schiffman JD, Fan JB, Helman L, Meltzer PS. 2013. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Discov*. 3 (6): 648–657.

Li ST, Huang, Shen S, Cai Y, Xing S, Wu G, Jiang Z, Hao Y, Yuan M, Wang N, Zhu L, Yan R, Yang D, Wang L, Liu Z, Hu X, Zhou R, Qu K, Li A, Duan X, Zhang H, Gao P. 2020. Myc-mediated SDHA acetylation triggers epigenetic regulation of gene expression and tumorigenesis. *Nat Metab*. 2(3): 256-269.

MAPA 2022– Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Brasil. 2022. Sistema de Agrotóxicos e Fitossanitários – AGROFIT. [quoted on April 9, 2022]. Available at: http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons.

Min da Saúde. 2022a (Ministerio da Saúde. Brasil). 2022. ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitaria. Publicada reclassificação Toxicológica dos agrotóxicos. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias/anvisa/2019/publicada-reclassificacaotoxicologica-de-agrotoxicos>

Min. da Saúde 2022b (Ministério da Saúde. Brasil). 2022. INCA – Instituto Nacional de Câncer. Agrotóxico. [quoted on April 9, 2022]. Available at: <https://www.in-ca.gov.br/exposicao-notrabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos.->

Moog S, Lussey-Lepoutre C, Favier J. 2020. Epigenetic and metabolic reprogramming of SDH-deficient paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 27(12): R451-R463.

Moosavi B, Zhu XL, Yang WC, Yang GF. 2020. Genetic, epigenetic and biochemical regulation of suc-

cinat dehydrogenase function. *Biol Chem*. 401(3): 319-330.

Nowicki S, Gottlieb E. 2015. Oncometabolites: tailoring our genes. *FEBS J*. 282(15): 2796-2805.

Sajnani K, Islam F, Smith RA, Gopalan V, Lam AK. 2017. Genetic alterations in Krebs cycle and its impact on cancer pathogenesis. *Biochimie*. 135: 164-172.

Shi SS *et al*, Wang YF, Bao W, Ye SB, Wu N, Wang X, Xia QY, Li R, Shen Q, Zhou XJ. 2019. Genetic and epigenetic alterations of SDH genes in patients with sporadic succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int*. 69(6): 350-359.

Sierotzki H, Scalliet G. 2013. A review of current knowledge of resistance aspects for the next-generation succinate dehydrogenase inhibitor fungicides. *Phytopathology*. 103 (9): 880-887.

Tian F, Qiao C, Luo J, Guo L, Pang T, Pang R, Li J, Wang C, Wang R, Xie H. 2020. Development of a fast multi-residue method for the determination of succinate dehydrogenase inhibitor fungicides in cereals, vegetables and fruits by modified QuEChERS and UHPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 1(1152): 122261.

Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. 2016. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1857(8): 1086-1101.

Urbini M, Astolfi A, Indio V, Heinrich MC, Corless CL, Nannini M, Ravegnini G, Biasco G, Pantaleo MA. 2015. SDHC methylation in gastrointestinal stromal tumors (GIST): a case report. *BMC Med Genet*. 16: 87.

Van der Stel W, Carta G, Eakins J, Darici S, Delp J, Forsby A, Bennekou SH, Gardner I, Leist M, Danen EHJ, Walker P, van de Water B, Jennings P. 2020. Multiparametric assessment of mitochondrial respiratory inhibition in HepG2 and RPTEC/TERT1 cells using a panel of mitochondrial targeting agrochemicals. *Arch Toxicol*. 94(8): 2707-2729. Erratum in: *Arch Toxicol*. 2020 Jul 27.

Van Vranken JG, Na U, Winge DR, Rutter J. 2015. Protein-mediated assembly of succinate dehydrogenase and its cofactors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 50(2): 168-180.

Xiao M, Yang H, Xu W, Ma S, Lin H, Zhu H, Liu L, Liu Y, Yang C, Xu Y, Zhao S, Ye D, Xiong Y, Guan KL.

2012. Guan KL. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev.* 26(12): 1326-1338.

Zhao Y, Feng F, Guo QH, Wang YP, Zhao R. 2020. Role of succinate dehydrogenase deficiency and oncometabolites in gastrointestinal stromal tumors.

World J Gastroenterol. 26(34): 5074-5089.

Zhu XL, Xiong L, Li H, Song XY, Liu JJ, Yang GF. 2014. Computational and experimental insight into the molecular mechanism of carboxamide inhibitors of succinate-ubiquinone oxidoreductase. *CemMed-Chem.* 9(7): 1512-1521.

CASOS CLÍNICOS

Reacción paradójica secundaria a ingesta accidental de benzodiazepinas. Serie de casos.

Paradoxical reaction secondary to accidental ingestion of benzodiazepines. Case series.

Dozoretz, Daniel*; Ledezma, Fernando; Roblá Vila, Nuria; Popity, Agostina; Campos, Verónica; Aguirre Celis, Adriana I.

Servicio de toxicología, Hospital Interzonal Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica.

Calle 66 y 14, La Plata, Provincia de Buenos Aires. Teléfono (0221) 451-5555.

*dozoretz@gmail.com

Recibido: 6 de febrero de 2022

Aceptado: 8 de noviembre de 2022.

Editor: Ricardo Antonio Fernández

Resumen. Globalmente, los fármacos son el tipo de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas y las Benzodiazepinas el grupo farmacológico más frecuente. La reacción paradójica, secundaria a la exposición a Benzodiazepinas se caracteriza por la presencia de signos sintomatología contraria a los efectos sedativos hipnóticos esperados, pudiendo presentarse con inquietud, ansiedad, hostilidad y alteraciones de la conducta, entre otros. La mayoría de los trabajos hallados acerca de este síndrome en pediatría lo describen secundario a Midazolam endovenoso, en contexto de sedación consciente para la realización de diferentes procedimientos. Las causas por las cuales se puede generar este fenómeno de desinhibición no han sido clarificadas, postulándose tres hipótesis: la desregulación colinérgica central, el aumento del tono gabaérgico en el sistema límbico, tálamo e hipotálamo y el desbalance de serotonina. Se expone una serie de 15 pacientes de entre 1 año y 5 años, expuestos accidentalmente a Benzodiazepinas, principalmente Clonazepam y Lorazepam, a fin de describir las características de esta reacción. En esta serie se observó con latencia breve y duración variable, de hasta 11 horas, la presencia en orden de frecuencia, de: ansiedad, irritabilidad, gritos, hostilidad y conductas agresivas, llanto inconsolable, incapacidad de contención por familiares, conductas irracionales, excitación psicomotriz, desinhibición emocional, alucinaciones y aumento de locuacidad, asociado frecuentemente a ataxia.

Palabras claves: Reacción Paradójica; Síndrome Paradójico; Ingesta no Intencional; Clonazepam; Lorazepam.

Abstract. Globally, medicines are the most frequently toxins involved in pediatric poisonings, and Benzodiazepines are the most frequent pharmacological group in those poisonings. The paradoxical reaction, secondary to Benzodiazepines exposure, is characterized by the presence of contrary expected sedative-hypnotic effects, and may present with restlessness, increased anxiety, hostility, and behavioral alterations, among others. The studies we found about this syndrome in pediatric patients describe it most frequently secondary to endovenous Midazolam, in the context of the conscious sedation to perform different procedures. The reasons why this reaction is generated have not been clarified, three hypotheses are postulated: the central cholinergic dysregulation, the increased Gabaergic tone in the limbic system, thalamus and hypothalamus and the serotonin imbalance. A series of 15 patients, between 1 year and 5 years old, accidentally exposed to Benzodiazepines, mainly Clonazepam and Lorazepam, to describe the characteristics of the paradoxical reaction secondary to Benzodiazepines exposure. In this case series, we observed with short latency and variable duration, up to 11 hours, the presence in order of frequency of: anxiety, irritability, screams, hostility and aggressive behaviors, inconsolable crying, inability to contain by their family members, irrational behaviors and psychomotor excitement, emotional disinhibition, hallucinations and increased talkativeness, frequently associated with ataxia.

Keywords: Paradoxical Reaction; Children; Unintentional Intake; Clonazepam; Lorazepam.

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones infantiles son eventos frecuentes, predominando la exposición a fármacos y dentro de éstas, prima la causa accidental, seguida por errores en la medicación y en último lugar las ingestas intencionales (Mintegi Raso *et al.* 2012). La curiosidad y el hábito de investigar de los niños, principalmente entre el año y los 5 años de edad, sumado a la ausencia de percepción de riesgo, los hace más proclives a investigar y probar todo lo que esté a su alcance.

En estos casos suele estar implicado solo un producto del entorno doméstico, incluyendo fármacos disponibles en el hogar u hogares de familiares o allegados, donde el paciente haya estado. Generalmente, en las intoxicaciones accidentales en niños menores de 5 años, se conoce el agente y la dosis ingerida, así como el momento exacto en que ocurrió, por lo que suelen consultar al centro asistencial rápidamente, estando al momento de la consulta asintomáticos (Mintegi Raso *et al.* 2012).

Globalmente, los fármacos son la clase de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas, llegando en algunas series al 50% del total de las consultas toxicológicas, siendo las Benzodiazepinas el grupo farmacológico más frecuente, seguido por el grupo conformado por los productos del hogar (Mintegi Raso *et al.* 2012). Se presenta una serie de 15 pacientes pediátricos asistidos de forma presencial en el Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" de la ciudad de La Plata (HSML) a fin de exponer las características y formas de presentación de la reacción paradójica secundaria a la exposición accidental a Clonazepam y Lorazepam en la población analizada.

Los objetivos del trabajo son: 1. Describir las características de la reacción paradójica, secundario a la ingesta accidental de Benzodiazepinas, principalmente Clonazepam y Lorazepam en un grupo de pacientes de entre 1 año y 5 años de edad inclusive, 2. Identificar los signos presentes, 3. Describir su evolución clínica y 4. Exponer una breve revisión de la bibliografía acerca de este cuadro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de corte transversal, a partir de la información de las historias clínicas de pacientes asistidos en forma presencial por el servicio de toxicología del HSML, en el período comprendido entre septiembre de 2020 y agosto de 2021. Las detecciones de metabolitos de benzodiazepinas en orina fueron realizadas por método de inmunoensayo, KIMS, por interacción de micropartículas.

Se incluyeron historias clínicas de pacientes de ambos

sexos, entre 1 y 5 años de edad inclusive, asistidos por el servicio de Toxicología, de forma presencial, en el sector de guardia y salas de internación del HSML, entre el 1 septiembre de 2020 y el 31 de agosto de 2021, con ingesta accidental de Benzodiazepinas previo a la consulta, a partir del antecedente de ingesta, referido por familiares, o por detección de sus metabolitos en orina y la presencia de signos compatibles con desinhibición, irritabilidad y excitación psicomotriz.

RESULTADOS

Se evaluaron los datos de un total de 15 historias clínicas de pacientes (*Tabla 1*), con una edad promedio de 31 meses (rango: 16 a 61 meses), con 87% menores de 48 meses (*Figura 1*). Todos los pacientes estaban en percentilos de la Sociedad Argentina de Pediatría de peso para edad y sexo, entre 10 y 97.

En 7 pacientes (47%) existía el antecedente concreto de la ingesta de Clonazepam y en 6 pacientes (40%) no existía el antecedente concreto de la ingesta, pero se identificó la presencia de metabolitos de benzodiazepinas en screening de sustancias psicoactivas en orina. Dentro de estos últimos, en 1 paciente (7%) se registró, con posterioridad, la ausencia de un comprimido de Clonazepam, sin datos sobre la dosis, en 3 (21%) pacientes existía el antecedente de la ausencia de la medicación en cercanías a los mismos (ausencia de comprimidos en el blister y fragmentos de medicación), no pudiendo precisarse el momento en que fueron ingeridos, pero si estimar la dosis en dos de ellos y en 2 (14%) pacientes no se pudo establecer la fuente de la intoxicación. En 2 pacientes (14%) se identificó el antecedente de ingesta de Lorazepam.

Solo en 8 pacientes (53%) se pudo estimar la dosis de Clonazepam ingerida con valores entre 0,05 mg/kg y 0,2 mg/kg sin diferencias respecto al sexo (*Figura 2*). En los expuestos a Lorazepam, ambas de sexo femenino, se estimó una dosis de 0,2mg/kg. Respecto a los laboratorios productores de los fármacos, solo en 5 historias (33%) constaba el dato, no pudiendo establecerse dentro de este grupo prevalencia respecto al laboratorio productor.

De los 7 pacientes (47% del total) que presentaron al ingreso, antecedente claro de la ingesta de Clonazepam, en 5 pacientes (33%) la latencia entre la ingesta y el arribo al hospital fue de aproximadamente 1 hora y en 2 pacientes (14%) fue de aproximadamente 2 horas. En 5 de estos pacientes el inicio de los síntomas se presentó a los 40 minutos de la ingesta y en los otros 2 pacientes entre 1,5 y 2 horas de la ingesta. Las dos pacientes (14%) que ingirieron Lorazepam, también ingresaron con una latencia entre la ingesta y la consulta de aproximadamente 1 hora.

En 3 pacientes que no presentaron al momento del ingreso, el antecedente claro de ingesta, la latencia entre la identificación del inicio del cuadro y el arribo al centro asistencial fue de entre 2 y 4 horas.

Motivó la consulta en 6 pacientes (40%) la presencia de irritabilidad, tendencia al sueño o ataxia, asociado en 3 pacientes (20%) pacientes a traumatismo craneo encefálico leve. El antecedente de ingesta medicamentosa motivó la consulta en 9 pacientes (60%). La ataxia fue el signo más frecuentemente identificado por los cuidadores, previo a su ingreso, referido en 14 pacientes (93%), seguido por irritabilidad en 4 pacientes (27%), inquietud en 3 pacientes (20%) y tendencia al sueño en 2 pacientes (13%).

Todos los pacientes ingresaron con sintomatología presente, motivo por el cual no se les realizó medidas de descontaminación. Se observó un tiempo promedio requerido para el cese del cuadro, desde su inicio,

de 7 horas (entre 2 y 11 horas) (Figura 3).

Todos los pacientes fueron observados durante al menos 12 horas. Dentro de los signos hallados durante la observación se destaca la ataxia en 14 pacientes (93%), seguido por ansiedad e irritabilidad en 13 pacientes (86%), gritos en 12 pacientes (80%), presencia de conductas hostiles y agresivas en 11 pacientes (73%), episodios de llanto inconsolable en 10 pacientes (67%), imposibilidad de ser conformados por sus familiares o cuidadores en 9 pacientes (60%), episodios de excitación psicomotriz en 6 pacientes (40%), conductas irracionales en 5 pacientes (33%), movimientos excesivos en 4 pacientes (27%), desinhibición emocional y alucinaciones en 3 pacientes (20%) y aumento de locuacidad en 1 paciente (7%) (Figura 4).

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes patológicos de relevancia, antecedentes de reacciones paradójicas previas, ni diagnóstico de enfermedad psiquiá-

Figura 3

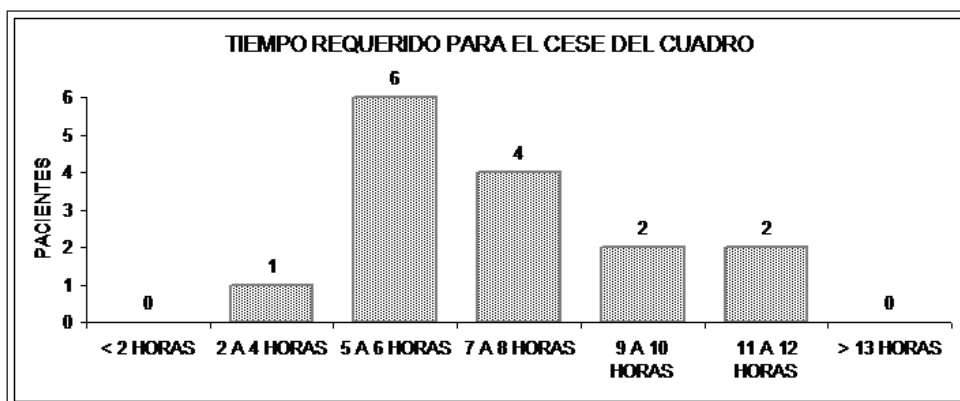


Figura 3. Tiempo requerido para el cese del cuadro clínico.

Figura 4

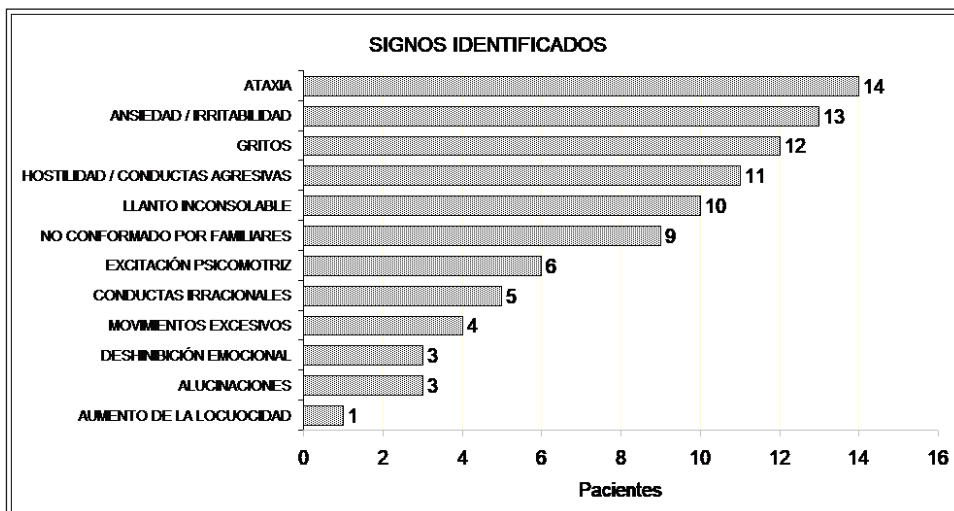


Figura 4. Signos identificados.

trica o trastorno dentro del espectro autista. Sólo un paciente había recibido medicación, difenhidramina, en dosis acorde a edad y peso, con una latencia mayor de 24 horas.

DISCUSIÓN

Según el Estudio de Consumo de Sustancias Psicoactivas realizado por la SEDRONAR en 2017, en nuestro país, entre 2016 y 2017 el 15% de la población de entre 12 y 65 años consumió psicofármacos con o sin prescripción médica (SEDRONAR 2017). Globalmente los fármacos son el tipo de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas, llegando en algunas series al 50% del total de las consultas toxicológicas. Dentro de éstas, las Benzodiazepinas son el grupo farmacológico más frecuente (Mintegi Raso *et al.* 2012). La importancia de la alta disponibilidad de Benzodiazepinas en la sociedad se ve reflejada, entre otros aspectos, en la frecuencia de las intoxicaciones por este grupo farmacológico.

Las Benzodiazepinas difunden rápida y pasivamente al sistema nervioso central, su órgano de acción. Se metabolizan en el hígado, por oxidación y conjugación, antes de su eliminación renal. Se dividen según su vida media, potencia, inicio de acción y persistencia de su efecto, siendo, el Midazolam de acción ultracorta (menor de 6 horas) y potencia elevada, el Lorazepam de vida media intermedia, acción corta (de 6 a 24 horas) y potencia elevada y el Clonazepam de acción prolongada (mayor de 24 horas) y potencia elevada, presentando los tres un inicio de acción rápido, dependiendo esto último también de la vía de ingreso (Mihic *et al.* 2019).

Las Benzodiazepinas son capaces de incrementar la afinidad del receptor $GABA_A$ por el ácido aminobutírico- γ ($GABA$), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, generando un aumento del ingreso de Cloruros (Cl^-) a las neuronas produciendo de esta manera una hiperpolarización de su membrana (Mihic *et al.* 2007). Las Benzodiazepinas se unen de forma no selectiva a los receptores de Benzodiazepinas denominados $\omega 1$, presentes en la subunidad $\alpha 1$ de los receptores inotrópicos $GABA_A$ con probable inferencia en la ansiedad, el sueño y la amnesia, y los receptores $\omega 2$ predominantes en el hipocampo, el cuerpo estriado y la médula espinal, probablemente relacionados con la relajación muscular, la cognición y la memoria (Lee *et al.* 2011). Las muertes resultantes de la ingesta única de Benzodiazepinas son poco frecuentes y en su mayoría son secundarias a su combinación con otros fármacos sedativo-hipnóticos o al consumo asociado al alcohol (Lee *et al.* 2019). El tratamiento de la intoxicación se

basa en medidas de sostén. El Flumazenil es un análogo de Benzodiazepinas, actuando como antagonista competitivo en el receptor de las mismas, sin causar cambios funcionales, impidiendo que un agonista o agonista inverso acceda al receptor, por lo que se utiliza como antídoto, teniendo indicaciones terapéuticas puntuales (Lee *et al.* 2011).

La reacción paradójica o síndrome paradójico, secundario a la exposición a Benzodiazepinas se caracteriza por la presencia de signos y síntomas contrarios a los efectos sedativos hipnóticos esperados, como inquietud, aumento de la ansiedad, hostilidad y alteraciones de la conducta, entre otros. Este cuadro es más frecuente e intenso en ancianos, niños y pacientes con trastornos de impulsividad. Las Benzodiazepinas más frecuentemente descritas asociadas con la reacción paradójica son las Triazolobenzodiazepinas, como Alprazolam y Triazolam, que poseen alta liposolubilidad y fuerte adherencia al receptor (Gutierrez *et al.* 2001).

No se hallaron trabajos científicos respecto a características o prevalencia de este síndrome en contexto de ingestas accidentales de Clonazepam o Lorazepam en pacientes pediátricos, prevaleciendo los trabajos acerca de la exposición a Benzodiazepinas como Midazolam en contexto anestésico para procedimientos, por lo que se han incluido trabajos de este fármaco. El Midazolam presenta, respecto al Lorazepam y al Clonazepam, efectos cualitativamente semejantes, pero con diferencias cuantitativas en sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, lo que determina su potencia elevada e inicio de acción y finalización más breves.

En base a trabajos de pacientes expuestos a Midazolam para la realización de Video Endoscopías Digestivas Altas (VEDA), la prevalencia de la Reacción Paradójica ha sido reportada entre 1,4 a 2,3% (Voepel-Lewis *et al.* 2007). Se ha considerado un cuadro de baja incidencia e idiosincrático, en base a disparidad entre la dosis y la probabilidad de su aparición observada en series y reportes de casos (Gutiérrez *et al.* 2001). Si bien el síndrome se describe como un cuadro de desinhibición emocional, no hay unanimidad en los criterios diagnósticos. En niños se ha descrito irritabilidad, agitación, desorientación, llanto inconsolable, desconocimiento e imposibilidad de lograr confort con sus familiares, alucinaciones, movimientos excesivos y hostilidad, con tiempos de latencia, en contexto del uso de Midazolam en VEDA, de 17 minutos en promedio (entre 3 y 31 minutos) y una duración sin tratamiento de 4 horas, con presentación diferida de baja frecuencia (Massanari *et al.* 1997).

Se describen como factores de riesgo para presentar reacción paradójica con mayor prevalencia e intensidad: primera infancia, ancianos, pacientes con bajo

control de impulsos y pacientes con patologías dentro del espectro autista (Gutiérrez *et al.* 2001; Kendrick *et al.* 2018). Reportes en contexto de administración de Midazolam, indican aumento de la frecuencia con dosis elevadas (0,75 a 1mg/kg), respecto a los pacientes tratados con dosis menores (0,05-0,5 mg/kg) (Voepel-Lewis *et al.* 2007).

Si bien los efectos por los cuales pueden generar fenómeno de desinhibición no han sido del todo clarificados, una hipótesis postula un mecanismo colinérgico central, en función de la reversión del cuadro tras la administración de fisostigmina. Otra hipótesis postula que las Benzodiazepinas ejercen su efecto por medio del aumento del tono Gabaérgico, el principal neurotransmisor en el sistema límbico, tálamo e hipotálamo y una tercera hipótesis, plantea un probable desbalance de serotonina (Gutiérrez *et al.* 2001; Voepel-Lewis *et al.* 2007).

Si bien el rol del Flumazenil no ha sido bien definido, reportes de casos en bibliografía endoscópica, anestésica y odontológica describen tratamientos exitosos, con este fármaco, para la reacción paradójica por Midazolam endovenoso, con reducción del tiempo requerido para el cese del cuadro (Tae *et al.* 2014; Jackson *et al.* 2015). No todas las reacciones paradójicas requieren tratamiento, la mayoría limita de forma espontánea. La reacción paradójica iatrogénica se describe con frecuencia, con requerimientos de intervenciones farmacológicas para su control (Jackson *et al.* 2015). El Flumazenil ha sido efectivo en series de pacientes con reacción paradójica secundario a Benzodiazepinas, en contexto de sedación para procedimientos endoscópicos altos, con el objetivo de revertir la agitación y la reacción paradójica en niños sin alterar la sedación, a una dosis de 0,005 a 0,01 mg/kg (Voepel-Lewis *et al.* 2007). Se describe el fracaso del uso de Midazolam endovenoso y la efectividad del uso de Ketamina a una dosis de 0,5 mg/kg para el tratamiento de la reacción paradójica por Midazolam endovenoso (Jackson *et al.* 2015).

Dentro de las consultas toxicológicas asistidas en forma presencial en el servicio de guardia del HSML, en el período septiembre 2020 - agosto 2021, identificamos, coincidiendo con la bibliografía, una alta prevalencia de consultas por ingesta de fármacos y dentro de éstos, predominio de Benzodiazepinas, llegando en nuestro hospital a representar un 36% y un 12%, respectivamente. Identificamos dentro de estos casos, como motivos de consulta más frecuentes, la ingesta del fármaco, seguido por la presencia de ataxia, traumatismo de cráneo leve, inquietud e irritabilidad. En este contexto las consultas por reacción paradójica representaron un 31% de las consultas presenciales por Benzodiazepinas. El tiempo de latencia para la consulta observado, coincidiendo con la bibliografía fue

de aproximadamente una hora para la mayoría de los pacientes con antecedente claro de ingesta farmacológica y en 3 paciente que no presentaban el antecedente de ingesta a su ingreso, entre 2 y 4 horas desde el inicio del cuadro.

En esta serie todos los pacientes ingresaron con signosintomatología, con una latencia entre la ingesta y el inicio del cuadro de entre 40 minutos y una hora, por lo que no se realizaron medidas de descontaminación.

Los signos identificados durante la observación de los pacientes que presentaron reacción paradójica fueron con mayor frecuencia la ataxia, seguido por ansiedad, irritabilidad, gritos, hostilidad y conductas agresivas, llanto inconsolable, incapacidad de contención por familiares o cuidadores, conductas irracionales y excitación psicomotriz, siendo la desinhibición emocional, las alucinaciones y el aumento de locuacidad signos poco observados.

Respecto a la evolución, todos los pacientes resolvieron entre las 2 y las 11 horas de iniciado el cuadro. Todos presentaron dosis por kilo de peso por encima de las dosis terapéuticas sugeridas. Los pacientes con ingesta de Clonazepam presentaron dosis entre 0,05 a 0,2 mg/kg, con dosis de referencia de 0,01 a 0,03 mg/kg/dosis, mientras que aquellos con ingesta de Lorazepam presentaron dosis, tras ingesta única, de entre 0,2 y 0,25 mg/kg, con dosis de referencia de 0,05 mg/kg/dosis, con máximo diario de 0,2 mg/kg/día (Garrahan 2021). Ningún paciente de esta serie requirió medicación para la resolución del cuadro.

Se remarca la importancia de la probabilidad de falsos negativos para Clonazepam en algunos screening de sustancias psicoactivas en orina por método de inmunoensayo. Esto depende de las características y especificaciones de cada método, en base a la necesidad de altas concentraciones en orina de su metabolito 7-Aminoclonazepam respecto a metabolitos de otras Benzodiazepinas, para poder ser detectado, por lo que un resultado negativo en orina no descarta la exposición a este fármaco (UNODC 2007).

CONCLUSIÓN

Se destaca la importancia del reconocimiento de la reacción paradójica a las Benzodiazepinas, particularmente fuera del contexto de sedación consciente para la realización procedimientos y principalmente asociada Clonazepam o Lorazepam en ingestas accidentales en población pediátrica, debido a la alta disponibilidad de estos fármacos. El reconocimiento de las características de este cuadro permite un adecuado abordaje y seguimiento del paciente, evitando la realización de estudios complementarios invasivos y la

aplicación de tratamientos farmacológicos innecesarios. Esperamos este trabajo sienta las bases para trabajos de mayor envergadura.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses o relaciones personales que hayan podido influenciar lo enunciado en este trabajo.

REFERENCIAS

- [Garrahan] Fundación Garrahan Comité de Drogas, Medicamentos y Farmacovigilancia. 2021. Formulario Farmacoterapéutico Garrahan.
- Gutierrez M, Roper J, Hahn P. 2001. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines, When to expect the unexpected. *Am J Nurs.* 101(7): 34-39.
- Jackson BF, Beck LA, Losek JD. 2015. Successful Flumazenil Reversal of Paradoxical Reaction To Midazolam In A Child. *The Journal of Emergency Medicine.* 48(3): e67-e72.
- Kendrick JG, Goldman RD, Carr RR. 2018. Pharmacologic Management of Agitation and Aggression in a Pediatric Emergency Department – A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 23(6): 455-459.
- Lee DC, Ferguson KL. 2011. Chapter 74. Sedative-Hypnotics. En *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 9° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. 1060-1071.
- Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. 2004. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy.* 24(9): 1177-1185.
- Massanari M, Novitsky J, Reinstein L. 1997. Paradoxical Reactions in Children Associated, with Midazolam Use During Endoscopy. *Clinical Pediatrics.* 36(12): 681-684.
- Mihic JS, Mayfield J, Harris RA. 2019. Capítulo 19 Hipnóticos y sedantes. En Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann, BC. *Goodman & Gilman, Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Decimotercera edición. Mcgraw-Hill Interamericana Editores.
- Mintegi Raso S, Azkunaga Santibáñez B, Bizkarra Azurmendi I, del Arco León L. 2012. Manejo general. Epidemiología de las intoxicaciones en Pediatría. En: *Manual de intoxicaciones en Pediatría.* 3ª edición. Ergon. España. 3-8.
- [SEDRONAR] Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas, Dirección Nacional del Observatorio Argentino de Drogas, Presidencia de la Nación. 2017. Estudio Nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, Informe de Resultados 1.
- Tae ChH, Kang KJ, Min BH, Ahn JH, Kim S, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. 2014. Paradoxical reaction to midazolam in patients undergoing endoscopy under sedation: Incidence, risk factors and the effect of flumazenil. *Dig Liver Dis.* 46(8): 710-715.
- [UNODC] Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito". 2007. Métodos Recomendados Para La Detección Y Ensayo De Barbitúricos Y Benzodiazepinas En Especímenes Biológicos. Viena. [Citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended-methods-for-the-detection-and-assay-of-barbiturates-and-benzodiazepines-in-biological-specimens-SP.pdf>.
- Voepel-Lewis T, Mitchell A, Malviya S. 2007. Delayed Postoperative Agitation in a Child After Preoperative Midazolam. *Journal of Peri Anesthesia Nursing.* 22(5): 303-308.

IMÁGENES EN TOXICOLOGÍA

Plantas tóxicas: asclepia, ricino y oreja de elefante (alocasia).

Poisonous plants: milk weed, castor bean and elephant ear plant (alocasia).

Morón Goñi, Fernando Andrés*; Hernandez, Marina; Damín, Carlos Fabian

División Toxicología, Hospital J.A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

*fernandomoron.mtox@gmail.com

Recibido: 8 de enero de 2023.

Aceptado: 15 de febrero de 2023

Editor responsable: Adolfo R. de Roodt

Resumen. Se describirán y verán imágenes de 3 especies vegetales tóxicas (Asclepia, Alocasia y Ricino) comunes de encontrar en paisajes urbanos (jardines, parques, terrenos baldíos, viveros). Por su apariencia atractiva y accesibilidad resultan en contactos o ingestas accidentales en niños, incluso en animales domésticos. Sus principios activos pueden causar cuadros clínicos de variable severidad. Resulta importante la identificación de estas especies para facilitar el diagnóstico y el tratamiento a la hora de la consulta.

Palabras clave: Vegetales tóxicos; *Alocasia*; *Ricino*; *Asclepia*

Abstract. Images of 3 toxic plant species (Asclepia, Alocasia and Castor) that are common to be found in urban landscapes (gardens, parks, vacant lots, plant shops or greenhouses) will be described and seen. Due to their attractive appearance and accessibility, they result in accidental contact or ingestion in children, even in domestic animals. Its xenobiotics can cause poisonings of variable severity. It is important to identify these species to facilitate diagnosis and treatment at the time of consultation.

Key words: Poisonous plants; *Alocasia*; *Ricinus*; *Asclepias*



Figura 1. *Asclepia curassavica*.

1- ASCLEPIA (ASCLEPIA CURASSAVICA)

Planta originaria de Sudamérica, crece tanto en climas cálidos como templados, invasora, se la encuentra en descampados. Conocida como flor de sangre, hierba maría, algodoncillo tropical, burladora, platanillo, bandera española o milk weed (en países anglosajones). Cosmopolita, utilizada de forma ornamental. Florece de primavera a otoño.

Planta herbácea o subleñosa en la base, de 1,4 m de alto. Su tallo es recto, gris pálido, con corteza delgada y fibrosa con látex abundante. Tiene ramas oblicuas y cortas con hojas lanceoladas de 10-15 cm de largo con peciolo corto (*Figura 1. A*) y agudas en los extremos (*Figura 1.A*). Sus flores de 1,5-2 cm de diámetro, dispuestas en umbelas, con 10 a 20 flores cada una, pétalos de color rojo con estambres amarillos (*Figura 1.B*). Sus frutos son un folículo verde de 5 a 10 cm de largo, con numerosas semillas ovaladas oscuras, de 6 a 7 mm de largo, poseen pelos sedosos

que les permiten flotar en corrientes de aire cuando los folículos se abren. Contiene una savia lechosa, como la mayoría de los miembros del género.

Sus principios activos son glucósidos cardiotónicos, asclepina y calotropina, que actúan inhibiendo bomba de sodio potasio ATPasa de las células del miocardio, aumentando el sodio intracelular, subiendo indirectamente la concentración de calcio intracelular, ocasionando aumento del inotropismo y disminución frecuencia cardíaca.

La ingesta del este vegetal puede causar toxicidad aguda, similar a una intoxicación digitalica. De inicio, se observan síntomas gastrointestinales, evolucionando con arritmias cardíacas. La medición de digoxina sérica resulta de utilidad, ya que puede ser positiva en caso de intoxicación, debido a la reactividad cruzada con otros glucósidos cardioactivos no digoxínicos. Por la misma razón, el uso terapéutico de dosis altas de anticuerpos específicos contra digoxina podría ser de utilidad en intoxicaciones graves por glucósidos cardioactivos de origen vegetal (*N. oleander, D. purpurea*).

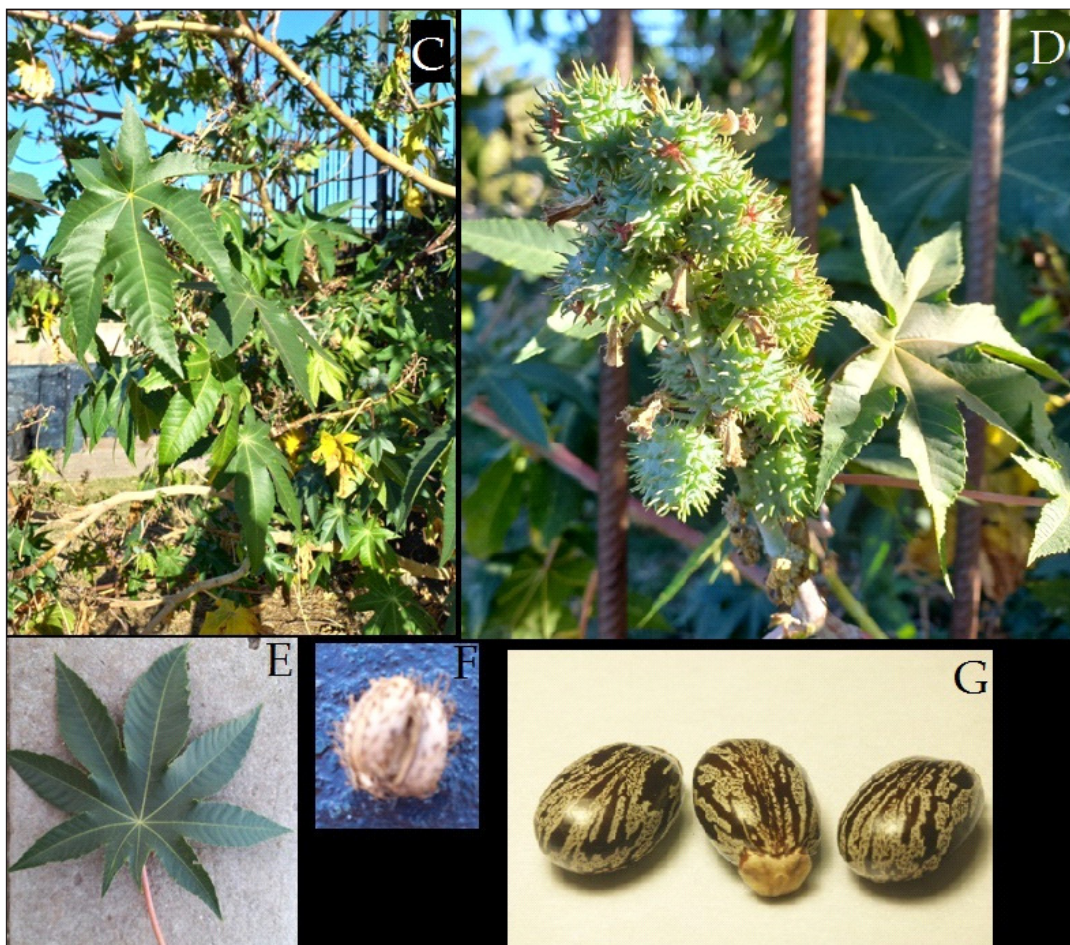


Figura 2. *Ricinus communis*.

2- RICINO (*RICINUS COMMUNIS*)

Planta originaria de África, perenne en regiones tropicales y subtropicales o anual en lugares templados, conocida también como tártago, poroto de castor o castor bean. Florece en verano y fructifica en otoño. Sumamente polimorfa, hay alrededor de 16 variedades descriptas.

Planta arbórea, arbustiva o subarbustiva, generalmente con un solo tallo, de hasta 6 m de altura. Partes jóvenes glaucas, toda la planta de color rojizo a rojizo-púrpura. Hoja peciolada (*Figura 2.E*) palmada de 5-10 lóbulos, margen aserrado (*Figura 2.E*). Sus flores son monoicas y su fruto es una cápsula elipsoide u ovoide de 1-2,5 cm de largo, espinosa (*Figura 2.D - F* fruto seco) que contienen las semillas lisas marmoreadas, elípticas-comprimidas, oleíferas (*Figura 2.G*).

Entre sus principios activos se destacan la ricinina y la ricina, la primera un alcaloide, aislado por Tuson en 1867, a diferencia de la ricina de bajo peso molecu-

lar y termoresistente, se encuentra en todas las partes de la planta, actúa como un potente insecticida. Dosis de 20 mg/kg producen convulsiones en ratones. En cuanto a la ricina, es una toxoalbúmina citotóxica, compuesta por 2 cadenas polipeptídicas A y B, una vez endocitada, gracias a la unión de la cadena A con glicolípidos y glicoproteínas de membrana, llega al retículo endoplásmico y al aparato de Golgi, luego la cadena B se trasloca al citoplasma donde se une a los ribosomas (inhibe subunidad 28S) de las células eucariotas paralizando la síntesis proteica, provocando apoptosis. Es una de las toxinas vegetales más potentes. Ambas tienen uso potencial como arma biológica. La ingestión de las semillas masticadas causa un cuadro gastrointestinal caracterizado por diarrea y vómitos, incluso sanguinolentos y deshidratación. Causa cardiotoxicidad, hemólisis, falla hepato renal. La dosis letal por ingestión en adulto es de 1 miligramo y por inhalación de 500 microgramos. Se indica descontaminación con carbón activado, el tratamiento es de manejo sintomático y sostén, no existe antídoto.



Figura 3. *Alocasia odora*.

3- OREJA DE ELEFANTE (*ALOCASIA ODORA*)

Dentro de la familia Araceae encontramos a las variedades llamadas comúnmente “oreja de elefante”, estas corresponden a las especies *Alocasia spp.* y *Colocasia spp.* En la *Figura 3* se observa un ejemplar de la variedad *Alocasia odora*.

Son originarias de Asia (India tropical, Filipinas e Indochina), cultivadas y difundidas como plantas ornamentales en muchas regiones. En la región indopacífica se consumen los rizomas (ricos en almidón). Crecen en climas subtropicales y templados cálidos.

Planta perenne, con un tallo de hasta 70 cm de alto y 5 a 10 cm de diámetro (*Figura 3. H*), con las cicatrices foliares bien marcadas. Hojas largamente pe-

cioladas, verdes, con el pecíolo hasta de 1 m de largo, vaginante (*Figura 3. I*). Limbo aovado, con el margen levemente repando, de 0,50-0,90 de largo, por 0,40-0,80 m de ancho; los 2 lóbulos inferiores se unen cerca de la inserción del pecíolo, en una extensión de unos 2-4 cm de largo (*Figura 3. H*). Inflorescencias fragantes, con el pedúnculo robusto, de 12 a 25 cm de largo; tubo de la espata oblongo-ovoideo a ovoideo, de 3-4 cm de largo, con el ápice cuspidado. Baya lisa, roja ovoide, hasta 1 cm de largo.

Sus principios activos son rafidios de oxalato de calcio (CaC_2O_4) distribuidos por toda la planta, que al contacto (dérmico, oral u ocular) provocan daño tisular. La ingestión de este vegetal provoca parestesias y ardor intenso en los labios y boca, edema, disfonía y disfagia y sialorrea, náuseas y vómitos, en casos graves puede producir edema de glotis. La exposición ocular puede causar fotofobia, lagrimeo y conjuntivitis química. El tratamiento es sintomático, ingerir líquidos fríos o hielo local y analgésicos y/o antihistamínicos, siendo útiles los glucocorticoides en casos graves.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses o relaciones personales que hayan podido influenciar lo enunciado en este trabajo

REFERENCIAS

Carretero Martínez E, Martínez Ríos MB. 2018. Plantas Ornamentales Tóxicas de Mendoza y San Juan. Ecología Urbana. 1ª Ed ilustrada. Geobotánica

y Fitogeografía, IADIZA, CONICET, Hospital Central, Mendoza. Pags. 24, 43-44.

Intoxicaciones por plantas y hongos. Risso M, Ryczek M, Kreitmayr L, Presentado S, Vidal F, Román D, De Souza Viera R. Toxicología Clínica. Damín CF, García SI, González Negri MR editores. 2022. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de Buenos Aires. 197-236.

Lim CS, Chhabra N, Leikin Scott, Fishbein C, Mueller GM, Nelson ME. 2016. Atlas of select poisonous plants and mushrooms. ELSEVIER. 62: 41-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.12.002>.

Parodi LR, Dimitri MJ. 1972. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Volumen 1. Segunda Edición. Editorial ACME S.A.C.I. 4: 205-206, 564-567, 774-776.

Plants. Emery Palmer M, Betz J. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. 2011. Ninth Edition. Mc Graw Hill Medical. New York. 118: 1537-1560.

Simpson NS, Cole JB, Ellsworth H. 2013. What Toxicity May Result from ingestion of the Plant Pictured Below? Answer: Cardioactive Steroid Toxicity from Common Milkweed. J. Med. Toxicol. 9: 287-288. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0322-y>.

Worbs S, Köhler K, Pauly D, Avondet MA, Schaer M, Dorner MB, Dorner BG. 2011. *Ricinus communis* intoxications in human and veterinary medicine—a summary of real cases. Toxins. 3: 1332-1372. <https://doi.org/10.3390/toxins3101332>.

ARTÍCULO ESPECIAL

Creencias contemporáneas y consumo de sustancias psicoactivas.

Contemporary beliefs and the issue of drug abuse and related disorders.

Rolando López, Mauro Agustín.

Laboratorio de Psiquiatría Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia, Santiago, Chile Millennium Nucleus to Improve the Mental Health of Adolescents and Youths, Imhay, Chile Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Ciudad de Mendoza, Argentina.

psiquiatriamendoza@gmail.com

Recibido: 9 de junio de 2023.

Aceptado: 8 de diciembre de 2023.

Editor: Sergio Aldo Saracco

Resumen. Existe un creciente consumo de sustancias psicoactivas a pesar de que genere múltiples efectos perjudiciales para la salud y problemáticas psicosociales. Se propone que múltiples creencias sociales de la filosofía contemporánea promueven el consumo de estas sustancias, especialmente en la juventud y adolescencia. Se reflexiona sobre la sinergia entre múltiples ideas postmodernas y los efectos desinhibitorios, sedativos, anestésicos, psicoestimulantes y disociativos de las sustancias psicoactivas para el desarrollo de conductas socialmente esperadas. La diversión como valor fundamental, la búsqueda de excesos, el consumismo, la relativización del conocimiento, la moral estadística, la filosofía de la inmediatez, la digitalización de las interacciones sociales y las relaciones líquidas serían algunos de los factores implicados. La baja percepción de riesgo sobre las sustancias, la publicidad dirigida a jóvenes, el aumento de la prevalencia de la depresión, el estigma sobre la patología psiquiátrica y los servicios de atención de salud mental deficitarios serían otros aspectos que en conjunto con la ideología predominante podría acrecentar estas problemáticas sociales y de salud. La morbi-mortalidad temprana, los incidentes viales, los embarazos adolescentes y conductas violentas son algunas de las consecuencias que se ven potenciadas por el consumo de sustancias. La promoción de estas sustancias está especialmente dirigida a adolescentes que por razones biológicas y sociales se encuentran en la etapa de la vida más vulnerable para iniciar estas conductas de riesgo. Como conclusión se destaca la necesidad de conversar con los más jóvenes a edad temprana sobre estas creencias para prevenir el consumo problemático de sustancias psicoactivas y sus consecuencias sociales.

Palabras clave: Postmodernismo; Adicción; Sociobiología; Modernidad líquida

Summary: A steady growth in the use of psychoactive substances is being observed, despite the multiple harmful health and psychosocial effects associated with their consumption. The present paper argues that a host of social beliefs emerging from the current zeitgeist or life philosophy encourage substance abuse, especially during youth and adolescence. It analyses the synergy between post-modern life views and the disinhibiting, sedative, anesthetic, psychostimulant and dissociative effects of psychoactive substances in the development of current social standards of behavior. Fun and enjoyment held as core values, the pursuit of excess, consumerism, the relativization of knowledge, a statistical view of morality, the quest for instant gratification, the digitalization of social interactions and liquid relationships are some of the contributing factors. Low risk perception about substance use, mass-media campaigns directed at the young, the rise of depression, the stigma associated with mental illness and deficiencies in mental health services further compound this issue. Premature morbidity and mortality, traffic incidents, teenage pregnancy and violent behaviors are some of the consequences exacerbated by substance abuse. The situation is compounded by media promotion of such substances, targeted at teenagers who owing to social and biological reasons find themselves at a higher probability of incurring risky behaviors. As a conclusion, the present study underscores the need to hold early discussions with the young regarding current belief systems in order to mitigate the detrimental social and health effects of substance abuse.

Keywords: Postmodernism; Addiction; Sociobiology; Liquid modernity

CREENCIAS CONTEMPORÁNEAS Y CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

En este trabajo se propone reflexionar sobre las implicancias de las ideas filosóficas implícitas que subyacen a la creciente problemática social de consumo de sustancias psicoactivas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como psicoactiva a toda sustancia que, introducida en el organismo, por cualquier vía de administración, produce una alteración del funcionamiento del sistema nervioso central del individuo, la cual modifica la conciencia, el estado de ánimo o los procesos de pensamiento (United Nations 1988). El consumo de estas sustancias no solamente puede terminar en una dependencia física o psicológica, que deteriore todas las áreas de la vida de una persona, sino que también su abuso puede generar conductas violentas, incidentes de tránsito (Tolstrup *et al.* 2021), muerte prematura (Torres *et al.* 2021), embarazos no deseados o alterar el neurodesarrollo (Sivolap 2015) y desencadenar desde fallas cognitivas (Weiss *et al.* 2014) hasta enfermedades discapacitantes como la demencia (Sharma *et al.* 2020). No obstante, su consumo y problemáticas asociadas han aumentado en los últimos años en disímiles países, clases sociales y culturas (NIDA 2020).

Es posible que haya ciertos factores de la filosofía contemporánea predominante que en cierta forma promueva estas conductas. Algunas características de esta filosofía que podemos proponer son:

- la diversión como valor fundamental (Rojas 2012) junto a la asociación de la necesidad de consumir para lograr divertirse, como tanto se promueve en las publicidades de bebidas alcohólicas y lugares de entretenimiento nocturno;
- la filosofía de la inmediatez o la idea de vivir estrictamente el momento (Barimboim 2020) y omitir el pensamiento sobre un futuro incierto;
- la moral estadística o relativismo moral (Emilio y Duque 2014) en la que se debe hacer lo que haga la mayoría porque es lo que debe ser correcto, a pesar de que sea erróneo existe una percepción generalizada de que la mayoría de la población consume alguna droga de abuso sin repercusión alguna;
- la relativización del conocimiento, considerando a la ciencia como una creencia, y un fenómeno de anti-ciencia o anti-intelectualismo (Diethelm y McKee 2009), asociado a este fenómeno se busca asociar a la medicina con el capitalismo de la industria farmacéutica y las drogas como una alternativa naturista y antisistema;
- la creencia del consumo como facilitador de la creatividad;
- la pérdida de habilidades sociales en mundo digital

y la necesidad de desinhibirse para interactuar personalmente;

- la promoción de los excesos, promovidos con frases publicitarias como “desafía tus límites” y “las reglas están para romperlas”;
- la inmersión en una cultura líquida del desapego (Bauman 2010), de la dispersión y sin referentes a seguir;
- el egocentrismo emergente de la sensación de autosuficiencia y de anonimato en la multitud (Huxley 2011), donde la otredad se invisibiliza;
- la idealización de la locura y la búsqueda de la manía;
- el consumismo como objetivo en sí mismo.

Para comprender el impacto social y la necesidad de consumo de sustancias psicoactivas, cabe destacar algunas propiedades de sus efectos biológicos. Gran parte de las sustancias más usadas, como alcohol, benzodiazepinas, cocaína, marihuana, heroína, ketamina y opioides comparten la característica de tener propiedades anestésicas (Seward 2009). En la unidad indisoluble cuerpo-mente, es imposible diferenciar entre un anestésico físico y uno psíquico. La anestesia, es decir la pérdida de la sensibilidad, aplica tanto al dolor físico como al psíquico. De esta manera, no resulta extraño que muchos individuos busquen aliviar el malestar emocional mediante estas sustancias. Más aún, en el contexto de creencias descriptas más arriba y asociadas a la estigmatización de la psiquiatría y a las dificultades de acceso a los servicios de salud mental. Esta problemática se acrecienta si consideramos que también según la Organización Mundial de Salud, la depresión es la enfermedad que más discapacidad genera en el mundo (World Health Organization 2021).

Respecto a la idea del uso de drogas como promotoras de la creatividad, se podría realizar otra hipótesis según la cual, los grandes artistas suelen ser personas más sensibles y vulnerables al malestar de su entorno, en tanto sería más fácil de entender por qué buscarían más frecuentemente el uso de sustancias con estas propiedades anestésicas. También se destaca el concepto, históricamente mencionado, de que cuando existe un malestar generalizado en el que cada individuo no se siente capaz de autorrealizarse y mejorar su entorno, aumenta el consumo, que también podría ser promovido como anestésico social para evitar conductas rebeldes. También relacionado a la necesidad de escapar de un malestar motivado por una realidad adversa, es comprensible el uso de sustancias que tengan efectos disociativos, tales como el éxtasis, el ácido lisérgico, las anfetaminas y la marihuana (Seward 2009).

Otra característica que tienen en común muchas de las sustancias más frecuentemente consumidas es la de ser psicoestimulante (Seward 2009), como por

ejemplo la nicotina, la cocaína, las xantinas, la efedrina y las anfetaminas. Esta propiedad puede ser buscada para exceder los límites fisiológicos de la duración de una fiesta, de jornadas hiperextendidas de trabajo o estudio, para una mayor productividad. Además, pueden ser elegidas para contrarrestar una carencia de motivación y desánimo, o para compensar la somnolencia generada por otras sustancias sedativas como el alcohol. Es importante destacar que un porcentaje importante de consumidores de psicoestimulantes tienen un Trastorno por Déficit Atencional no diagnosticado o no tratado médicamente (Ozgen *et al.* 2021), con lo cual estas personas las estarían usando a modo de automedicación para paliar sus síntomas. Dada la mencionada presión social por los excesos, el aumento de la depresión y la pérdida de habilidades sociales en una creciente vida digital, pareciera que las personas requieren cada vez más el uso de sustancias desinhibitorias para cumplir con las conductas esperadas. También la tendencia indicaría que uno debe mostrarse consumiendo para impresionar divertido y relajado. Un reflejo de esta tendencia a normalizar el consumo y mostrarlo como sinónimo de diversión, puede verse en las canciones contemporáneas y sus videos musicales.

La diversión como principal fuente de motivación se combina con la filosofía de la inmediatez, desde la cual se prioriza el placer a corto plazo por sobre el mediano y largo plazo. Pareciera que se busca “vivir el momento” en una diversión permanente y sin lugar para pensar en las consecuencias futuras de ese momento. Todo debe obtenerse en forma inmediata o la atención se dispersará hacia otro objeto de fácil acceso. “No sé lo que quiero, pero lo quiero ya” suele publicarse en redes sociales. No hay tiempo que perder, el momento es ahora. Esta ansiedad sumada al estilo de vida contemporáneo y la distracción permanente del mundo digital, con estímulos cada vez más intensos y fugaces, no dan lugar a la introspección, a la crítica y al análisis en profundidad. Realizar estas actividades parecería cada vez más tedioso. Así es más sencillo caer en falsas dicotomías o en tendencias de masas, dado que no hay tiempo para analizar matices. Para lograr este placer inmediato, sin grandes esfuerzos, se promocionan las sustancias psicoactivas como la gran solución. Y si los médicos o toxicólogos advierten lo contrario, la ciencia es solo una creencia más, una opinión, tan válida como la de un video de internet que describa la contrario. Los que promocionan la venta de sustancias, responderán que los representantes de la academia son las autoridades opresoras aliadas del capitalismo y que consumir debe constituirse como un acto de rebeldía al sistema. Cabe destacar que la mayoría de las publicidades apuntan a la población más vulnerable por su esta-

do de desarrollo físico y psicológico, los adolescentes. Justamente en esta etapa vital y del neurodesarrollo en donde se tiende a poner a prueba los límites y en la búsqueda de encajar en grupos sociales, es donde se maximiza la unión entre demanda y oferta (Thomasius *et al.* 2020). Debido al desfasaje en el desarrollo de la corteza prefrontal respecto al sistema límbico en esta etapa de la vida, se favorece la aparición de conductas de riesgo, sin la plena capacidad reflexiva e inhibitoria. A la vez que es el período de más riesgo para alterar el neurodesarrollo, de sufrir accidentes o suicidios, como principales causas de mortalidad. La menor percepción de riesgos como característica intrínseca a la adolescencia, sumada a los efectos desinhibitorios y euforizantes de las sustancias psicoactivas generan una sinergia para el riesgo de embarazos a edad temprana, adquisición de enfermedades de transmisión sexual, incidentes de tránsito o conductas violentas. En Argentina por ejemplo la edad promedio de inicio de consumo de sustancias psicoactivas es de 13 años (OAD 2017), muy lejos de la edad permitida para consumo de sustancias legales, a los 18 años y más aún de la edad promedio de madurez del neurodesarrollo a los 25 años. La adquisición del hábito de consumo en estas edades tan tempranas, de mayor vulnerabilidad e inmadurez para la toma de decisiones, pueden condicionar el futuro de gran parte de la población. Por ejemplo, ya es habitual encontrar pacientes con múltiples hospitalizaciones a menos de 25 años edad, debido a una adicción establecida por más de 10 años de carrera de consumo. No solo atravesados por problemas de salud, sino también con causas judiciales por conductas delictivas en estados de intoxicación o en búsqueda de recursos para calmar una abstinencia intolerable. Todo esto complica aún más el futuro de los jóvenes y disminuye las posibilidades de autorrealización y de salir de este círculo vicioso.

Desde el punto de vista médico, vale destacar el concepto de dosis. Es habitual escuchar en los medios de comunicación que una persona falleció por una “sobredosis” de alguna sustancia psicoactiva. Para que un fármaco sea autorizado para el uso médico en el tratamiento de una determinada condición, deben realizarse estrictos estudios para esclarecer un rango de dosis terapéutica, donde los beneficios del uso del fármaco superen el riesgo de consecuencias adversas para la salud. Pero en el caso de sustancias sin uso médico autorizado, no existe una dosis terapéutica o segura. Al contrario, como cualquier dosis de muchas de estas sustancias es perjudicial para la salud, son consideradas directamente como tóxicas, legales como el tabaco o ilegales como la cocaína. De hecho, difícilmente el consumidor pueda conocer con certeza la sustancia y la concentración que está ad-

quiere. Para algunas sustancias como la cocaína o drogas sintéticas es posible fallecer con el consumo de una monodosis experimental de la sustancia (Hendrickson *et al.* 2008), como ha sucedido en múltiples fiestas, por ejemplo, por arritmias cardíacas y fallas renales agudas en personas previamente sanas. Por otro lado, otras sustancias que hace décadas eran consideradas como “drogas blandas” demostraron que pueden ser igualmente perjudiciales, como por ejemplo el mayor riesgo de desarrollo de psicosis por el consumo de marihuana en la adolescencia (Funada y Tomiyama 2020) o la mortalidad en incidentes viales bajo efectos del alcohol (Movig *et al.* 2004). Como conclusión se propone que para lograr prevenir las problemáticas sociales y de salud asociadas al consumo de sustancias psicoactivas se debería tener presente el contexto filosófico y de creencias sociales que atraviesan especialmente a los adolescentes y jóvenes. Discutir estas ideas prevalentes a temprana edad podría servir como factor protector y disminuir la demanda de consumo de sustancias psicoactivas, con un efecto beneficioso para la salud y trayectoria vital de las próximas generaciones.

CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara que no posee conflictos de interés o relaciones personales que hayan podido influenciar lo enunciado en este trabajo.

REFERENCIAS

- Barimboim D. 2020. Sociedad de consumo. una tarea dilemática para los padres de hoy: la puesta de límites. *Revista Chakiñan de Ciencias Sociales y Humanidades*. 11, 109–120. Disponible en: <https://doi.org/10.37135/CHK.002.11.08>
- Bauman Z. 2010. *Amor líquido (1º)*. Fondo de Cultura Económica.
- Diethlm P, McKee M. 2009. Denialism: what is it and how should scientists respond? *European Journal of Public Health*. 19(1): 2–4. <https://doi.org/10.1093/EURPUB/CKN139>
- Emilio C, Duque G. 2014. La racionalidad y la solución no violenta de conflictos: Elementos para una crítica del relativismo moral. *Discusiones Filosóficas*. 15(25): 167–183. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-61272014000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Funada M, Tomiyama KI. 2020. Dependence and Cytotoxicity of Components of Cannabis. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 140(2): 205–214. <https://doi.org/10.1248/YAKUSHI.19-00195-4>
- Hendrickson RG, Cloutier R, McConnell KJ. 2008. Methamphetamine-related emergency department utilization and cost. *Academic Emergency Medicine*. 15(1): 23–31. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2007.00006>
- Huxley A. 2011. *Nueva visita a un mundo feliz*. 1º Ed. Debolsillo. Disponible en: <http://isbn.cloud/978987663053/nueva-visita-a-un-mundo-feliz/>
- Movig KLL, Mathijssen MPM, Nagel PHA, Van Egmond T, De Gier JJ, Leufkens HGM, Egberts ACG. 2004. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accident Analysis and Prevention*. 36(4):631–636. [https://doi.org/10.1016/S0001-4575\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4575(03)00084-8)
- NIDA. 2020. Monitoring the Future 2020 Survey Results | National Institute on Drug Abuse (NIDA). Available at: <http://nida.nih.gov/research-topics/related-topics/trends-statistics/infographics/monitoring-future-2020-survey-results>
- OAD. 2017. Observatorio Argentino de Drogas. Análisis de los contextos individuales y sociofamiliares en jóvenes escolarizados y su relación con el consumo de alcohol y marihuana. Disponible en: <http://observatorio.gob.ar/index.php/epidemiologia/item/17-estudios-de-poblacion-escolar>
- Özgen H, Spijkerman R, Noack M, Holtmann M, Schellekens ASA, Van De Glind G, Banaschewski T, Barta C, Begeman A, Casas M et al, ... Hendriks, V. 2021. International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder. *Eur Adict Res*. 26(4-5):223-232. doi: 10.1159/000508385
- Rojas E. 2012. *El hombre light : la importancia de una vida con valores*. Disponible en: <https://www.planetadelibros.com/libro-el-hombre-light/68764>
- Seward G. 2009. Addiction and the Medical Complications of Drug Abuse. In *Psychiatric Services* (Vol. 60, Issue 6). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.60.6.854>
- Sharma A, Brenner M, Wang P. 2020. Potential Role of Extracellular CIRP in Alcohol-Induced Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 57(12): 5000–

5010. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-02075-1>

Sivolap YP. 2015. Maternal alcoholism and its impact on child health. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 115(11):133–136. <https://doi.org/10.17116/JNEVRO2015115111133-136>

Thomasius R, Arnaud N, Holtmann M, Kiefer F. 2020. Substance-related disorders in adolescence and young adulthood]. *Zeitschrift Fur Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*. 48(6): 448–452. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/A000725>

Tolstrup J, Møller SP, Grønbæk M, Hviid SS, Askgaard G. 2021. Harmful consequences of heavy episodic drinking in young people in Denmark. *Ugeskrift for Laeger*. 183(14). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33832555/>

Torres G, Trimboli A, Ruiz D, Barrientos R, Alí M. 2021. Mortalidad relacionada al consumo de sustancias psicoactivas. 2019. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/oad_2021_mortalidad_relacionada_al_consumo_de_sustancias_psicoactivas_2019.pdf

Weiss E, Singewald EM, Ruepp B, Marksteiner J. 2014. Alcohol induced cognitive deficits. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 164(1–2): 9–14. <https://doi.org/10.1007/S10354-013-0226-0>

United Nations 1988. *Drugs. Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances*. Available at: <https://www.unodc.org/unodc/en/treaties/illicit-trafficking.html>

World Health Organization. 2021. *Depresión*. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

RECENSIÓN

Toxicología Veterinaria y Ecología ***De relaciones tóxicas a un vínculo amoroso*** *El ambiente, los animales y nosotros*

Libro de Editorial Universidad Nacional de Cuyo EDIUNC, coordinación: Ferré, Daniela M. y Gorla, Nora B.M. CONICET y Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción (GenAR) Universidad Juan Agustín Maza; prólogo Prof. Dra. Mudry, Marta D. - 1ª ed. Mendoza, 2023. 170 páginas. Edición impresa.

Esta completa obra se logra tras 9 años de trabajo colaborativo de un sólido equipo de profesionales, docentes e investigadores científicos que integran la comunidad universitaria, y que han formado parte del Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción (GenAR) de la Universidad Nacional de Cuyo (UMaza), entre varios. En ella se plasma el desarrollo de varias tesis de grado y posgrado, becas doctorales del Conicet y proyectos de investigación subsidiados por la UMaza y la Agencia Nacional, que han contribuido sin duda a la construcción del conocimiento que hoy se constituye en este nuevo ejemplar, de manera clara y sencilla, que logra a través de una fácil y fluida lectura, introducirnos en hechos concretos que ilustran sobre la pérdida de conciencia y respeto por la naturaleza, con sus consecuentes efectos sobre el planeta Tierra y quienes lo habitamos.

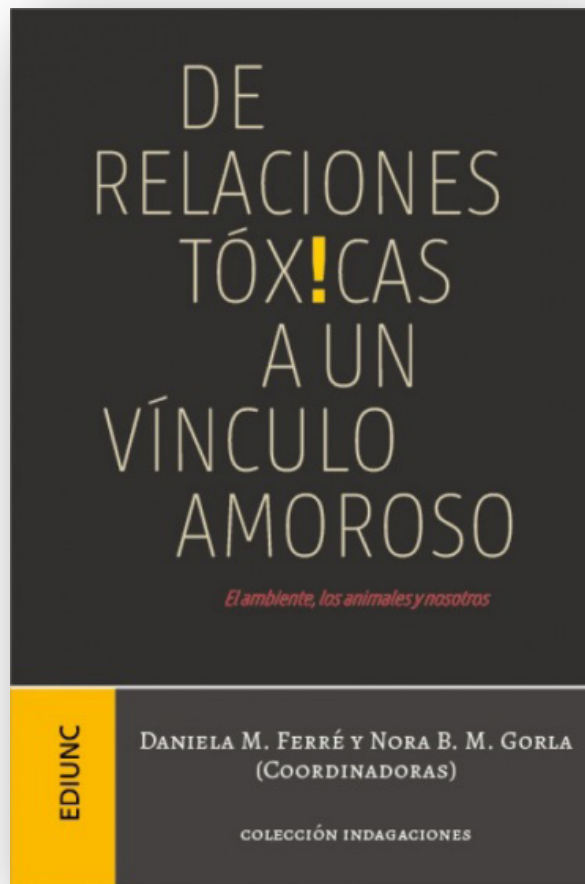
Sus autores, profesionales dedicados a la genética, la toxicología, la ecotoxicología, el comportamiento y la evolución del complejo mundo que relaciona a los seres humanos con los animales y el medioambiente, dejan en claro que para poder seguir ocupando nuestro planeta, debemos proteger la salud de los seres vivos que lo habitamos y el ambiente todo, integrados en un delicado y frágil vínculo amoroso, como una Única Salud.

El enriquecedor texto, comienza recorriendo distintos sucesos históricos, donde describe hechos y situaciones producidas por la liberación o presencia de diversos contaminantes tóxicos, que pusieron en riesgo la vida, a la vez que destaca la importancia que tienen los animales bioindicadores, el biomonitoreo y el valor diagnóstico de los biomarcadores, a la vez que muestra, a través de conceptos básicos, cómo su aplicación permite trabajar en alertas tempranas y evaluar la calidad ambiental. Al avanzar con la atrapante lectura, podemos descubrir capítulo tras capítulo, el estrecho vínculo que existe entre la salud de los ecosistemas y el desarrollo humano, a la vez que nos ilustra, con hechos concretos, sobre la pérdida de conciencia y respeto que impera por la naturaleza y sus consecuentes efectos. Es en este entorno que aborda a las aves como verdaderas centinelas, las que nos alertan sobre los riesgos existentes para la salud en ambientes silvestres, agrícolas y urbanos; al igual que los peces, que nos reflejan el origen y el impacto que tienen los contaminantes en los cursos y reservas de agua; o como los bovinos pueden advertirnos sobre la calidad de los ambientes agropecuarios, donde son producidos los alimentos que consumimos; sin olvidar finalmente a los perros, nuestros animales de compañía, que son protagonistas clave en una salud global, donde el resultado de distintos estudios realizados en ellos, han mostrado ser extremadamente útiles y de alto impacto para la salud humana.

En definitiva, se trata de una excelente obra, que debería ser leída en diversos ámbitos, y por los responsables de los organismos de gestión gubernamental, que tienen el poder de decidir sobre las políticas de salud pública y el manejo del ambiente; como también por los distintos actores en el ámbito de la educación. Puesto que sus autores, docentes y científicos, a través de su experticia, son los portavoces más calificados para exponer sobre las problemáticas que se abordan en este texto, que tiende a despertar en sus lectores, nuevas responsabilidades en pos de promover la salud ambiental, a través de un delicado equilibrio entre los conocimientos de la ciencia y las dimensiones básicas de la toxicología y el ambiente, que dan como resultado un libro que atrae y lo transforma en

una verdadera herramienta del conocimiento, que brinda a través de una visión holística los cuidados que debemos abordar hoy como humanidad, sobre la salud humana, la animal y del ambiente.

Prof. Mgr. Aldo Sergio Saracco, médico toxicólogo
Presidente Asociación Toxicológica Argentina



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 de la sección de *Acta Toxicológica Argentina* en la página web de la Asociación Toxicológica Argentina (<https://toxicologia.org.ar/formulario-acta/>).

Gratuidad de las publicaciones

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

Derechos de autor

Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los

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

Derechos de publicación

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

Aspectos generales en la preparación del manuscrito para artículo original

Los manuscritos deberán redactarse con procesador de texto (Microsoft Word versión 2003 o superior), a doble espacio (incluso los resúmenes, referencias y tablas) con un tamaño mínimo de letra Arial en 12 puntos. Las páginas deberán numerarse desde la portada. Las letras en negrita o itálica se usarán sólo cuando corresponda. En la primera página se indicará: título del trabajo, apellido, nombre de autor 1; apellido, nombre de autor 2; apellido, nombre de autor 3; etc.; 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). En los manuscritos en español los números decimales deben indicarse con coma, y los miles con punto. En los manuscritos en inglés, los decimales deben indicarse con punto y los miles, con coma.

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 *italica*.

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.

Conflictos de intereses. Los autores deberán expresar si alguno de ellos o el grupo poseen algún conflicto de interés respecto al material publicado. De no haberlo, también debe declararse. como por ejemplo: Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses o relaciones personales que hayan podido influenciar lo enunciado en este trabajo

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

Número

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. Agregar tras ""autores", tres puntos (...) seguidos por una coma (,) y el nombre del último autor. Ejemplo Autor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ..., Autor 11.

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 requieren 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 biochar 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/BeyondTLiteraturereview.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 eco-toxicological alterations, clinic cases, diagnostic images (radiograph, electrocardiogram, echography, angiography, tomography, magnetic resonance Image, optic or electron microscopy, etc).

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

Such images should be not necessarily exceptional, but illustrative.

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

toxicology, a brief description of the context should be included in the text.

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

Maximum word guidance: abstract 100 words, text 1000 words. The number of references should not be over 12. No more than three authors may be listed.

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

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

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

Submission of manuscripts

Submission of manuscripts will be made through *Acta Toxicológica Argentina* section in the website of the Argentine Toxicological Association (<https://toxicologia.org.ar/formulario-acta/>).

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

Copyright

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

Publishing rights

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

General guidelines in the preparation of manuscripts for original articles

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

First page should contain the article title, full name, surname, name author 1; surname, name author 2; surname, name author 3; etc. 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 submission 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. Decimals should be indicated by a point and thousands by a comma.

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.

Conflicts of Interest. Authors must declare if some conflict of interest regarding the manuscript. If not, this must be declared. In example:

Declaration of competing interest The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this.

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.

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.

*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.

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 three points (...), comma (,) and the name of the last Author. In example. Author 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ..., 11.

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 dis-*

covery: 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 at: 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 at: <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 at: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [cited 2010 Apr 22]. Available at: 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 at: 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 at: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [updated 2007 Mar 30; cited 2013 Jan 11]. Available at: <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 at: 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 at: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdfw>

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 expli-

cativos 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 *Acta Toxicológica Argentina* em la página web de la Asociación Toxicológica Argentina (<https://toxicologia.org.ar/formulario-acta/>).

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 e conceder à revista o direito de ser a primeira ser o primeiro site de publicação da obra. 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 sobrenome (sobrenome Autor 1, nome; sobrenome Autor 2, nome; sobrenome Autor 3, nome; etc. etc.) 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 de-

verão expressar especificamente o que mostra a figura.

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

Unidades de medida. As medidas de longitude, tamanho, peso e volume deverão ser expressas em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas serão expressas em graus Celsius e as pressões arteriais em milímetros de mercúrio. Todos os valores de parâmetros hematológicos e bioquímicos deverão ser apresentados em unidades do sistema métrico decimal, de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI). Não obstante, os editores poderão solicitar que, antes de publicar o artigo, os autores agreguem unidades alternativas ou diferentes das do SI.

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

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

Conflitos de interesse. Os autores deverão expressar se algum deles ou o grupo possui algum conflito de interesses em relação ao material publicado. Caso contrário, também deverá ser declarado. como por exemplo: Os autores declaram não ter conflitos de interesse ou relações pessoais que podem ter influenciado o que é afirmado neste trabalho.

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

Número

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 converteram 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, após ""autores", três pontos (...) seguidos de vírgula (,) e o nome do último autor. Exemplo Autor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ..., Autor 11.

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 editoriais, 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, editores. *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, editores. 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 homólogos 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/views/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/BeyondTLiteraturereview.pdf>