

Revista de

# Toxicología

ÓRGANO OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE TOXICOLOGÍA

Revista de Toxicología

Asociación Española de Toxicología

revtoxicol@unex.es

ISSN (Versión impresa): 0212-7113

ISSN (Versión en línea): 1697-0748

ESPAÑA

2007

TOXICOLOGIA ALIMENTARIA

*Revista de Toxicología*, año/vol. 24, número 2-3

Asociación Española de Toxicología

Pamplona, España

pp. 89-92

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



Cada día se van conociendo un poco más los perniciosos efectos para la salud amalgamas dentales (no sólo en individuos/colectivos más sensibles o predispuestos: embarazadas, niños, personas con problemas renales y/u otras patologías de fondo, etc.) y de uno de sus componentes más peligrosos: el mercurio (Hg). Sin duda, los efectos neurológicos (y otros efectos) de este metal pesado están bien estudiados desde hace tiempo, pero las investigaciones recientes (<http://www.consulnat.com/terap08.htm>, [http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/manual01\\_01.htm](http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/manual01_01.htm)) aportan datos nuevos, particularmente en lo que se refiere a los niveles de seguridad del Hg. Así, por ejemplo, un Informe de la OMS, de 2005, dice ya no se puede hablar de niveles de seguridad del Hg, y que éste puede producir efectos adversos (incluso subclínicos), a partir de cualquier nivel de exposición, sobre distintos órganos y fluidos. De hecho, ya en 1991, en el "Simposium Internacional sobre la Toxicidad de las Amalgamas de Mercurio" (Vancouver, Canadá) se advertía de su posible conexión con la artritis, la Esclerosis Múltiple y la enfermedad de Alzheimer. Entre los destacados dentistas que fueron ponentes, se encuentra la Dra. Sandra Denton de la *American Board of Emergency Medicine and Chelation Therapy* y el Dr. Hal A. Huggins del *Huggins Diagnostic Center*. Por otra parte, la FDA (equivalente al Ministerio de Sanidad y Consumo español) ha obligado en algunos estados de EE.UU. a que los dentistas pidan un consentimiento por escrito a sus pacientes antes de que le implanten amalgamas dentales, donde se advierte de los riesgos que implican. Un profesor de neurología del Instituto Karolinska de Estocolmo, el Dr. Patrick Stortebecker, consciente de todo ello, escribió el libro: Envenenamiento por Mercurio de las Amalgamas Dentales - Un Peligro para el Cerebro Humano. En este libro se habla del transporte del mercurio dentro del cuerpo humano por diferentes vías hacia el cerebro, lo mismo que la conversión microbiana de mercurio inorgánico en mercurio orgánico. El libro presenta una visión global de las características del mercurio y su toxicidad, en particular, su acción dañina sobre el sistema nervioso. Aquí también se informa sobre las secuelas serias que se generan debido a la intoxicación por mercurio, el cual, se libera continuamente de las amalgamas dentales. Por último, el Dr. Stortebecker dice que el mercurio liberado se asienta en las membranas de las mucosas de la cavidad oro-nasal, de donde se transporta todavía más allá dentro del cuerpo, especialmente hacia el cerebro.

Nuestra comunicación hace un repaso de literatura y algunos casos clínicos en los que se interrelacionan amalgamas dentales y diversos efectos neurológicos adversos (o muy adversos)

## TOXICOLOGIA ALIMENTARIA

**Mesa Redonda: "Nuevas perspectivas en el control de riesgos de micotoxinas y residuos de medicamentos veterinarios."**

**Moderadora.** Guillermina Font (UV)

**Ponentes:**

Cepeda A.

Martínez Larrañaga R.M

Furelos Toral D.

## TOXICOLOGIA ALIMENTARIA COMUNICACIONES ORALES

### DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE SULFONAMIDAS EN CARNE POR

#### EC-EM/EM Y EXTRACCIÓN PRESURIZADA CON DISOLVENTES

Juan-García A., Picó Y., Font G.

Laboratori de Bromatologia i Toxicologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de València, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, València, Spain.

Las sulfonamidas (SAs) se utilizan para evitar proliferaciones e infecciones bacterianas en animales destinados al consumo humano y en la industria ganadera para estimular el crecimiento. Un uso desmesurado implica su presencia a niveles traza en alimentos lo que comporta un riesgo para la salud [1].

Las SAs son hoy en día uno de los contaminantes que más se monitorizan en alimentos de origen animal, así como en una gran variedad de matrices, debido a que sus residuos pueden persistir e incorporarse a aguas, suelos, cultivos, tejido animal y fluidos biológicos (leche y plasma) [2,3]. En Europa y en EEUU, se han establecido límites máximos de residuos de SAs de 0.1 mg kg<sup>-1</sup> en total para tejidos como músculo, grasa, hígado y riñón [4,5].

En este estudio se propone y valida un método analítico nuevo basado en electroforesis capilar-espectrometría de masas en tandem (EC-EM<sup>2</sup>) para la identificación y cuantificación simultánea de 12 SAs en carne de cerdo. Las SAs estudiadas fueron sulfatiazol, sulfadiazina, sulfametopiridazina, sulfaguanidina, sulfanilamida, sulfadimetoxina, sulfapiridina, sulfacloropiridazina, sulfisoxazol, sulfasalazina, sulfabenzamida y sulfadimidina. Se optimizaron diferentes parámetros (tampón de separación, líquido envolvente, condiciones de electrospray) para obtener una separación óptima por EC y una sensibilidad elevada por EM. Con el fin de alcanzar el número de puntos de identificación necesarios establecido en la Decisión de la Comisión Europea 2002/657/EC se llevaron a cabo ensayos de EM<sup>2</sup>, utilizando un analizador de masas de trampa de iones, trabajando en modo de monitorización de reacciones seleccionadas (SRM). La cuantificación de muestras en tejido de cerdo se llevó a cabo mediante la técnica de extracción presurizada con disolventes utilizando agua caliente como disolvente de extracción, seguido de un proceso de purificación en una columna Oasis HLB. Se obtuvieron valores aceptables de linealidad (*r* entre 0.996 y 0.997), precisión (DSR < 14 %) y recuperación (de 76 a 98%). Los límites de detección y cuantificación (por debajo de 12.5 y 46.5 µg kg<sup>-1</sup> respectivamente) fueron inferiores a los LMRs, lo que pone de manifiesto la eficacia de la EC-EM<sup>2</sup> para el análisis de SAs, en las áreas de control de seguridad y calidad de los alimentos.

### CONTENIDOS DE ARSÉNICO TOTAL E INORGÁNICO EN ARROCES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA: EFECTO DEL COCINADO Y EVALUACIÓN DE RIESGOS

Torres S., Leal M., Calatayud, M., Devesa V., Vélez, D., Montoro, R.

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (CSIC), Apartado 73, 46100, Burjassot, España.

El arroz, grano más consumido en los países en vías de desarrollo, contiene una cantidad relativamente alta de arsénico (As). El arsénico inorgánico (AsI), que engloba las especies químicas más tóxicas del As, As (III) y As(V), es carcinógeno para humanos (Grupo I). Para una adecuada estimación del riesgo toxicológico que supone el As en este cereal, es necesario cuantificar AsI, y considerar el contenido del tóxico en el alimento tal y como lo ingiere la población (cocinado). España, es en la actualidad y detrás de Italia, el segundo país productor de arroz en la Unión Europea. Sin embargo, no se dispone de datos de contenidos de AsI en arroces comercializados en España. El presente trabajo evalúa el AsI presente en 39 arroces comercializados en España tras un cocinado con agua contaminada con As (V) (0.1-1 µg/mL) y analiza los posibles riesgos toxicológicos derivados de su consumo. Los contenidos de AsT oscilan entre 0.058 y 0.406 µg/g peso seco (ps), con medias similares para arroces blancos (0.081 µg/g ps) e integrales (0.199 µg/g ps). Los contenidos de AsI oscilan entre 0.027 y 0.253 µg/g ps, siendo las concentraciones medias en arroz integral 1.7 veces superiores a las de arroz blanco. El AsI supone del 27 al 93% del AsT. Tras el cocinado, el arroz retiene entre el 5 y el 117% del As (V). La ingesta de AsI calculada en arroces crudos podría alcanzar el 94% de la IDT recomendada por la WHO. En arroces cocinados, las ingestas serían alarmantes.

#### MERCURIO TOTAL Y BIOACCESIBLE EN PESCADOS CRUDOS Y COCINADOS

Torres S.<sup>1</sup>, Calatayud, M.<sup>1</sup>, Devesa V.<sup>1</sup>, Vélez, D.<sup>1</sup>, Barberá R.<sup>2</sup>, Montoro, R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (CSIC), Apartado 73, 46100, Burjassot, España. Dirección de contacto: storres@iata.csic.es

<sup>2</sup> Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Avda. Vicente Andrés Estellés s/n. 46100 Burjassot. España.

Los productos de la pesca constituyen la principal fuente de exposición humana al mercurio para la población. Son los peces depredadores, como el pez espada y tiburón, los de mayor contenido en mercurio, del cual hasta más de un 90% puede encontrarse en forma de metilmercurio. La mayoría de trabajos concernientes al estudio del riesgo toxicológico asociado al mercurio, se han centrado en la determinación de mercurio total en el alimento, no considerando ni la cantidad del tóxico que puede ser absorbido por el organismo, ni el efecto del cocinado. El objetivo de este trabajo es la determinación del efecto del cocinado en los contenidos de mercurio y en la bioaccesibilidad del tóxico (máximo contenido solubilizado disponible para ser captado por el epitelio intestinal). Se han utilizado muestras de atún, cazón y pez espada, comercializados en España y Francia. Los contenidos de mercurio en las muestras analizadas oscilan entre 0.291 µg/g peso fresco (pf) en una muestra de atún española y 1.131 µg/g pf en una muestra de pez espada español, superándose en algunos casos el límite máximo permitido por la legislación española. El cocinado de los pescados conlleva un incremento de mercurio de hasta un 35% con respecto a los contenidos de los pescados crudos. El mercurio bioaccesible llega a suponer en algunas muestras más del 75% del mercurio

existente en el producto. Considerar el efecto del cocinado y la bioaccesibilidad en la evaluación del riesgo conlleva cambios significativos respecto a una evaluación realizada sobre contenidos en productos crudos.

#### EFFECTOS TÓXICOS DERIVADOS DE LA INGESTA SUBCRÓNICA DE ACEITE SOMETIDO A DIVERSOS GRADOS DE FRITURA EN RATA

Rollán I., J.A., Pichardo S., Moreno I., Molina A., Moyano R., Dobarganes C., Cameán A.

Área de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Área de Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

Instituto de la Grasa. CSIC. Sevilla

Cuando el aceite de oliva es sometido a repetidos procesos de calentamiento térmico, se producen cambios en su composición, con la formación de compuestos tóxicos. El parámetro que define el grado de fritura de un aceite es el nivel de compuestos polares (CP). La legislación española establece que un aceite con más de un 25% de CP no es apto para el consumo humano. El objetivo de este estudio fue conocer los efectos tóxicos inducidos por el consumo subcrónico de aceite de oliva virgen (AOV) sometido a repetidos grados de fritura en rata. Para ello se establecieron 5 grupos experimentales. Un grupo control al que se le proporcionó una dieta base con un 5% de aceite de oliva, un grupo con un 12% de AOV en la dieta y otros 3 grupos que recibieron, respectivamente, una dieta con un 12% AOV sometido a tres grados de fritura distintos correspondientes a un nivel de CP de 12,5, 26,5, y 33,6.

Los efectos tóxicos se estudiaron a nivel morfológico y bioquímico, analizándose principalmente biomarcadores de estrés oxidativo.

Los resultados muestran que el estado antioxidante de las ratas se ve alterado en relación con el grado de fritura del aceite a ambos niveles.

Los autores agradecen al proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía AGR678 la financiación de este estudio.

#### OCRATOXINA A: DISTRIBUCIÓN Y ACUMULACIÓN EN RATAS F344 TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL ÚNICA Y REPETIDA

Vettorazzi A.<sup>1</sup>, Arbilla L.<sup>1</sup>, Gil A.G.<sup>1</sup>, González-Peñas E.<sup>2</sup>, López de Cerain A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. <sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. C/ Irunlarrea 1. CP 31008, Pamplona, Navarra, España.

La ocratoxina A (OTA) es una micotoxina producida por hongos del género *Aspergillus* y *Penicillium* que puede contaminar una gran variedad de alimentos y se ha relacionado con nefropatías tanto en animales como en humanos. La mayor parte de los estudios *in vivo* con esta micotoxina se han realizado utilizando como vehículo aceite de maíz o NaHCO<sub>3</sub>. Sin embargo no hay estudios recientes de cinética utilizando este último vehículo.

Los objetivos del trabajo son: validar un mismo método de HPLC-FLD para cuantificar la micotoxina en plasma, riñón, hígado y cerebro; determinar la cinética y estudiar la acumulación de la OTA en los diferentes órganos tras una administración oral única y otra repetida (a 7 y 21 días) de 0,5 mg/kg p.c. de OTA disuelta en NaHCO<sub>3</sub> (0,1 M pH 7,4) en ratas F344.

El análisis de puntos tempranos en la primera fase de la cinética, así como la cuantificación de OTA en tejidos diana, ha permitido una adecuada descripción de la absorción, distribución y eliminación de la OTA. La máxima concentración de OTA en plasma después de dosis única se alcanzó a las 2h; en riñón e hígado a las 24h, obteniéndose valores cuantificables de OTA en ambos órganos hasta las 96h. No se observaron grandes diferencias en los niveles plasmáticos y tisulares entre sexos, sin embargo, la OTA parece eliminarse algo más rápido en hembras que en machos. Dichos resultados se compararán con los obtenidos en el estudio a dosis repetida.

---

### CAMBIOS DE EXPRESIÓN GÉNICA EN RIÑÓN DE RATAS F344 MACHO TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL REPETIDA DE OCRATOXINA A

Arbillaga L., Vettorazzi A., Gil A.G., López de Cerain A. Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, C/ Irunlarrea 1, 31008 Pamplona.

La ocratoxina A (OTA) es una micotoxina clasificada como carcinógeno de clase 2B por la IARC. En roedores macho resulta ser un potente carcinógeno renal. No obstante, existe gran controversia en cuanto a si su mecanismo de carcinogénesis es genotóxico o por el contrario, es epigenético. Datos recientes de expresión *in vivo* ponen de manifiesto una reducción de las defensas antioxidantes renales y como consecuencia un aumento del daño oxidativo en el ADN; *In vitro*, en células renales humanas se observa una sobre-expresión de genes implicados en el estrés oxidativo y genes de la cadena mitocondrial transportadora de electrones. Con el objetivo de identificar los genes y procesos biológicos involucrados en la toxicidad de la OTA *in vivo*, se ha diseñado un estudio en ratas F344 macho: a dos grupos (n=5) se les ha administrado diariamente por vía oral una dosis carcinogénica de OTA (0,5 mg/kg pc), a otros dos grupos (n=5) el vehículo (0,1 M NaHCO<sub>3</sub> pH 7,4). A día 7 y 21, los animales (un grupo tratado y uno control, en cada punto) se han sacrificado para analizar los cambios de expresión génica en riñón. Se han utilizado chips de *Affymetrix* que contienen 28000 genes caracterizados de rata. Los genes modificados se han identificado mediante *BRB-ArrayTools* y se han clasificado utilizando *GenMapp*.

Se han encontrado signos leves de toxicidad a nivel bioquímico e histológico. Respecto de los genes y procesos biológicos modificados significativamente, éstos se compararán con datos previos de expresión obtenidos *in vivo* e *in vitro*.

---

### RESIDUOS DE OXITETRACICLINA Y 4'-EPI-OXITETRACICLINA EN DORADAS (*SPAURUS AURATA*)

Caballero, V., Martínez, M.A., Martínez, M., Ares, I., Nieto, I., Díaz, M.J., Martínez-Larrañaga, M.R. y Anadón, A. Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid.

La oxitetraciclina (OTC), antibiótico de amplio espectro, esta siendo en la actualidad ampliamente utilizado en piscifactorías por lo que un modo de empleo no racional puede estar asociado con la presencia de residuos pudiendo originar implicaciones en la salud pública. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo (1) evaluar los posibles residuos de OTC y su epímero, 4'-epi-oxitetraciclina (4'-epi-OTC) en doradas y (2) establecer un tiempo de retirada como parámetro de seguridad alimentaria. Doradas (*Spaurus aurata*, *Limnaeus* 1758) de peso corporal 200 g fueron tratadas con dosis orales de 30 mg/kg p.c. /día (equivalente a 3,2 g/kg de pienso) durante 5 días consecutivos. Tras el tratamiento, las doradas por eutanizadas por decapitación a intervalos de tiempo. Muestras de músculo + piel, en condiciones normales, son aisladas y almacenadas a -45°C hasta su posterior análisis del contenido en OTC y 4'-epi-OTC por una técnica validada de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados demuestran niveles de OTC + 4'-epi-OTC superiores al límite máximo de residuos (LMR) fijado por la Unión Europea, a los primeros días tras la retirada del fármaco. En función de la depleción de los residuos de OTC + 4'-epi-OTC observada en el presente trabajo, se concluye que cuando se utilice la dosificación de 30 mg/kg p.c. /día, 5 días, debe respetarse un tiempo de retirada de al menos 5 días como medida de salud pública para el consumidor.

Trabajo financiado en parte por el Proyecto Ref. n° S-0505/AGR/0153

---

### DETECCIÓN DE PATULINA EN ZUMOS DE MANZANA Y EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LA POBLACIÓN NAVARRA

Murillo M.<sup>1</sup>, Amézqueta S.<sup>2</sup>, González-Peñas E.<sup>2</sup>, López de Cerain A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. <sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. C/ Irunlarrea 1. CP 31008, Pamplona, Navarra, España.

La patulina (PAT) es un metabolito secundario de origen fúngico producido por una amplia variedad de mohos incluyendo varios tipos de *Penicillium*, *Aspergillus* y *Byssochlamys*. Esta micotoxina esta presente en numerosos productos alimenticios como peras, uvas, albaricoques, fresas, melocotones y principalmente en manzanas. Se han descrito efectos nefrotóxicos, hepatotóxicos e inmunotóxicos. La contaminación por patulina de productos elaborados a base de manzana representa un riesgo para la salud de los consumidores sobre todo en niños de corta edad, ya que durante el primer año de vida consumen proporcionalmente una gran cantidad de este tipo de productos.

En 1995, JECFA estableció una ingesta provisional tolerable diaria de 0,4 µg / kg pc día. En 2003, la Unión Europea estableció niveles máximos permitidos de PAT para productos derivados de la manzana: entre 50 y 10 µg L<sup>-1</sup> dependiendo del alimento y del consumidor.

Se ha realizado un estudio sobre la presencia de PAT en 100 muestras de zumos de manzana obtenidas en supermercados

de Navarra en los años 2006 y 2007. Se ha empleado un procedimiento de extracción líquido-líquido con acetato de etilo. El análisis se ha realizado por electroforesis capilar con micelas y detector de ultravioleta. El método ha sido validado teniendo en cuenta los parámetros selectividad, linealidad ( $r > 0,99$ ), límites de detección y cuantificación ( $0,7$  y  $2,5 \mu\text{g L}^{-1}$ , respectivamente), precisión (variabilidad en un mismo día y en diferentes días) y recuperación ( $80,2\%$  RSD =  $4\%$ ), exactitud y robustez.

La cantidad ingerida de PAT a través del zumo de manzana se ha calculado considerando una ingesta semanal del producto de  $1 \text{ L}$  y un peso medio del consumidor adulto de  $60 \text{ kg}$ .

## METODOS ALTERNATIVOS

### **Mesa Redonda: Toxicidad para la reproducción: evaluación y alternativas**

Moderadores: Guillermo Repetto (INTCF) y Argelia Castaño (ISCIII)

Ponentes:

de la Puente. J. Estrategias de estudio en toxicología de la reproducción: técnicas in vivo e in vitro

García Cambero J.P. Evaluación de la toxicidad para la reproducción de productos fitosanitarios

Fabre N. Necesidades de la industria y coordinación de la investigación en la Evaluación de la toxicidad para la reproducción

## METODOS ALTERNATIVOS TOXICOLOGIA EXPERIMENTAL TOXICOLOGÍA LABORAL COMUNICACIONES ORALES

### **MICROCISTINAS: AGENTES TÓXICOS PARA LA PIEL**

Hernández<sup>1</sup> M., Martínez<sup>1</sup> P., Ouahid<sup>2</sup> Y., Barón<sup>2</sup> A, del Campo<sup>2</sup> F. F.

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología (Fisiología Animal). Universidad Complutense de Madrid. 28040-Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Biología. Universidad Autónoma de Madrid. 28034-Madrid.

La piel es el órgano mayor del cuerpo humano y la principal barrera frente a agresiones del medio externo y pérdida de elementos internos. Presenta además otras características importantes, como el ser impermeabilizante y desempeñar funciones homeostáticas, inmunológicas, de información y comunicación con el medio, reparadoras, etc. Los queratinocitos, que constituyen  $80\%$  de la epidermis, producen gran cantidad de queratinas y otras moléculas relevantes como citoquinas (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , etc.). Los macrófagos (M $\Phi$ s) son células inmunocompetentes, fagocíticas, presentadoras de antígenos, esenciales en la respuesta inmunológica (RI) inespecífica y específica. Abundan en la epidermis (células de

Langerhans), la dermis y la hipodermis, y son responsables de todas las alergias de contacto. Hay datos bibliográficos sobre episodios de daños cutáneos en humanos expuestos a aguas contaminadas con cianobacterias tóxicas, e incluso alguno puntual acerca de reacciones positivas de la piel a parches conteniendo extractos crudos de cianobacterias. Sin embargo, no hemos encontrado ninguno que muestre en esos casos la participación directa de MCs, ni de queratinocitos, ni la mención de efectos causados por MCs en líneas establecidas de macrófagos.

En el presente trabajo mostramos que tanto en queratinocitos humanos de la línea HaCaT como en M $\Phi$ s murinos RAW 264.7, extractos parcialmente purificados de *Microcystis aeruginosa* 2666 (productora sobre todo de MCLR y MCLA) inhiben a concentraciones  $\mu\text{M}$  (equivalentes de MCLR) de forma estadísticamente significativa tres funciones celulares básicas: la lisosómica (medida por la incorporación de rojo neutro), la actividad metabólica (medida por reducción de MTT) y la adherencia al sustrato (por determinación de proteínas totales).

Parece lógico pensar que una vez dañada la barrera defensiva de queratinocitos y afectada su funcionalidad, las MCs contactarían con mayor facilidad con los M $\Phi$ s, lo que podría ocasionar alergias y otros problemas inmunológicos locales y/o más generalizados.

A. Barón es beneficiario de un contrato predoctoral de la Comunidad Autónoma de Madrid y del Fondo Social Europeo

### **ACTIVIDAD DE GLUTATIÓN PEROXIDASA Y FIBROSIS PULMONAR: PAPEL DE LA ASOCIACIÓN N-ACETILCISTEÍNA-TRIMETAZIDINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL CON PARAQUAT**

Aular Y<sup>1,2,3</sup>, Fernández Y<sup>1</sup>, Reigosa<sup>3</sup> A, Landaeta G<sup>1</sup>; Sutil, R<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Maestría en Toxicología Analítica, <sup>2</sup>Departamento de Farmacología y <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas (CIMBUC). Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Carabobo. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

Diversos autores han mostrado que el estrés oxidativo provocado por el paraquat genera precursores fibrogénicos, resultando la fibrosis pulmonar (FP), por lo tanto, la valoración de la actividad de glutatión peroxidasa (AGPx) podría ser de utilidad para indicar el desarrollo de FP luego de la intoxicación con paraquat. Se han empleado numerosos tratamientos para controlar y prevenir esta condición, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Por lo que se decidió evaluar el efecto de la asociación N-acetilcisteína (NAC)-Trimetazidina (TMZ) sobre la AGPx y la FP, en un modelo experimental con paraquat, utilizando 36 ratas machos divididas en 5 grupos: 1 (control negativo), 2 (control positivo, Paraquat,  $11 \text{ mg/kg IP}$ ), 3 (NAC  $39 \text{ mg/kg VO}$ ), 4 (TMZ  $5 \text{ mg/kg VO}$ ), 5 (NAC-TMZ, VO). Los resultados mostraron disminución significativa ( $P < 0,05$ ) de la AGPx en el grupo 2, sin cambios significativos en los grupos 3, 4 y 5, disminución porcentual de la FP en TMZ-NAC con respecto al grupo 3 (NAC). Se Concluye que la asociación NAC-TMZ mantiene la AGPx y previene la FP