

COMUNICACIONES ORALES

Seguridad Alimentaria**O-SA/01- IDENTIFICACIÓN DE METABOLITOS DEL DEOXINIVALENOL EN PESCADO PROCEDENTE DE ACUICULTURA**

Tolosa J, Font G, Mañes J, Ferrer E

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Farmacia, Universitat de València. Avda. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100. Burjassot, Valencia. España

A nivel mundial, las micotoxinas provocan importantes pérdidas económicas por la exposición crónica de los animales a bajas o moderadas concentraciones en el alimento. En alimentación animal, los tricotecnos (TRC) son de importancia estratégica para el estudio de la exposición a micotoxinas, la cual puede llevarse a cabo a través del análisis de las materias primas y piensos o bien, mediante el análisis de micotoxinas y/o sus metabolitos en muestras fisiológicas. El deoxinivalenol (DON) es biotransformado por los microorganismos del tracto digestivo de diferentes especies (principalmente rumiantes) o por acción enzimática en hígado y riñón, dando lugar al deepoxi-deoxinivalenol (DOM-1) mediante una reacción de de-epoxidación en el grupo epoxi de los TRC (Yang et al., 2015). La presencia de DOM-1 ha sido estudiada en diversos ensayos llevados a cabo en leche procedente de vacas alimentadas con pienso contaminado con DON (Sørensen & Elbæk, 2005) y en pollos y cerdos (De Baere et al., 2011). Respecto a su toxicidad, de acuerdo con McCormick (2013), el DOM-1 es 55 veces menos tóxico que el DON. En peces, la conversión de DON por parte de la flora bacteriana del tracto digestivo ha sido estudiada en diferentes ensayos in vivo (Guan et al., 2009; Pietsch et al., 2014), dando lugar a la formación de DOM-1, el cual ha sido detectado en diferentes tejidos de los peces tras la ingesta de pienso contaminado con DON. En el presente estudio, el análisis de las muestras de músculo de salmón (*Salmo salar*) mediante LC-QTOF ha permitido la identificación de DOM-1 en las muestras analizadas, mostrando que, pese a las diferencias inter-especie, el salmón es capaz de biotransformar el DON en su principal metabolito (DOM-1), pudiendo ser empleado como biomarcador de la exposición a DON.

Palabras clave: LC; QTOF, deepoxi-deoxinivalenol; *Salmo salar*; detoxificación.

Bibliografía: De Baere et al., 2011. *Journal of Chromatography B*, 879 (24), 2403-2415; Guan et al., 2009. *Aquaculture*, 290(3), 290-295; McCormick, 2013. *Journal of Chemical Ecology*, 39(7), 907-918; Pietsch et al., 2014. *Food and Chemical Toxicology*, 68, 44-52; Sørensen & Elbæk, 2005. *Journal of chromatography B*, 820(2), 183-196; Yang et al., 2015. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(38), 8592-8600

Agradecimientos: Este trabajo forma parte del Proyecto de Investigación AGL-2016-77610-R del Ministerio de Economía y Competitividad.

O-SA/02- EVALUACIÓN DE NUEVOS ADSORBENTES MULTIMICOTOXÍNICOS BASADOS EN BENTONITAS PARA ALIMENTACIÓN ANIMAL

Vila-Donat P, Marín S, Sanchis V, Ramos AJ

Unidad de Micología Aplicada, Departamento de Tecnología de Alimentos, XaRTA, Agrotecnio Centre, Universidad de Lleida, Av. Rovira Roure, 191, 25198, Lleida, España

Se estima que más del 48% de los piensos se encuentran habitualmente contaminados por más de una micotoxina, siendo las más frecuentes la aflatoxina B₁ (AFB₁), la ocratoxina A (OTA), el deoxinivalenol (DON), la fumonisina B₁ (FB₁) y la zearalenona (ZEA). En el presente estudio distintas bentonitas se han caracterizado por su capacidad adsorbente frente a micotoxinas. Para ello, se realizó un estudio preliminar *in vitro* con 31 adsorbentes (ensayados al 0,02%, p/v), en una solución tampón a pH 5 y 37 °C, frente a 5 micotoxinas ensayadas por separado (AFB₁: 4 mg/L; DON: 10 mg/L; ZEA: 5 mg/L; OTA: 1 mg/L; FB₁: 10 mg/L), determinándose la adsorción mediante ELISA y HPLC. Posteriormente, de los 31 secuestrantes testados, 7 fueron seleccionados y sometidos a un ensayo de adsorción *in vitro* frente a 6 concentraciones de toxina usando jugos fisiológicos simulados (a pH 1,2 y pH 6,8). De este modo se determinaron, mediante HPLC, las isotermas de adsorción frente a AFB₁ (en el intervalo de 0,02- 4 mg/L), ZEA (0,1- 5 mg/L) y FB₁ (1- 10 mg/L). Los resultados se compararon con los obtenidos con 7 secuestrantes actualmente en venta. A las concentraciones más bajas de AFB₁ testadas, la eficacia de los adsorbentes estuvo siempre cercana al 100 %, con la FB₁ funcionaron muy bien en condiciones ácidas, mientras que con la ZEA, sólo un adsorbente superó el 70 % de adsorción. La adsorción aumentó de manera inversa a la concentración de toxina ajustándose a una isoterma de Langmuir. En general todos los adsorbentes testados resultaron ser más efectivos que los comerciales.

Palabras clave: micotoxinas, adsorbentes inorgánicos, bentonitas, isotermas de adsorción

Agradecimientos: Proyecto RTC-20153508-2 (cofinanciado por la UE a través del FEDER-Una manera de hacer Europa), Proyecto AGL2014-52648-REDT, y XaRTA (Red de Referencia en Tecnología de los Alimentos). P. Vila agradece al MINECO su contrato postdoctoral.

O-SA/03- EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD SUBCRÓNICA DE ACEITE ESENCIAL DE *ORIGANUM VULGARE* EN RATAS WISTARLlana-Ruiz-Cabello M¹, Maisanaba S¹, Puerto M¹, Pichardo S¹, Jos A¹, Moyano R², Cameán AM¹

¹Área de Toxicología, Dpto. de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. Sevilla; ² Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense, Universidad de Córdoba, Campus de Rabanales, Carretera Madrid-Cádiz s/n, 14071, Córdoba, España

El aceite esencial de orégano (*Origanum vulgare* L. *virens*) (AEO) está siendo utilizado por la industria alimentaria para desarrollar envases activos debido a sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) exige diferentes estudios *in vivo* para la evaluación de la seguridad de las sustancias que van a entrar en contacto con alimentos antes de permitir su comercialización. En este sentido, evaluar la toxicidad subcrónica a 90 días es uno de requisitos que exige EFSA. En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos tras la exposición de ratas Wistar durante 90 días a concentraciones de 50, 100 y 200 mg/Kg peso corporal (p.c.) de un AEO (que contiene 55,8% de carvacrol como componente mayoritario) a través de la dieta siguiendo el protocolo 408 de la OCDE. Durante todo el tratamiento no se observó muerte de ningún animal y no se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros analizados para ninguno de los grupos de exposición (consumo de agua y comida, peso corporal, hematología y bioquímica, necropsias, peso de órganos e histopatología).

Teniendo en cuenta los resultados, se estableció el NOAEL en 200 mg/Kg p.c., la máxima dosis estudiada. En cuanto a la seguridad del AEO estudiado, se podría decir que su uso es seguro en envasado alimentario puesto que las concentraciones ensayadas en el presente trabajo son unas 330 veces superiores a la que se estima pueda estar expuesto un consumidor en el peor escenario posible.

Palabras clave: Aceite esencial de orégano, toxicidad subcrónica, ratas, 90 días

Agradecimientos: los autores agradecen al Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2012-38357-C02-01 cofinanciado con fondos FEDER) y a la Junta de Andalucía (AGR-7252) la financiación de este trabajo. Así mismo, María Llana-Ruiz-Cabello quisiera agradecer a la Junta de Andalucía por su beca predoctoral asociada al proyecto AGR7252.

Educación en Toxicología

O-ET/01- REVISTA DE TOXICOLOGÍA Y TIC: APRENDIZAJE COOPERATIVO EN LA ASIGNATURA DE TOXICOLOGÍA APLICADA Y PSICOFARMACOLOGÍA.

Ferrer E, Berrada H, Fernández-Franzón M, Font G, Juan A, Ruiz, MJ

Laboratori de Toxicologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. Avda. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100 Burjassot-Valencia

La asignatura de Toxicología Aplicada y Psicofarmacología es una asignatura optativa, con una carga lectiva de 4.5 créditos ECTS que imparte compartida el área de Toxicología de la Universitat de València durante el segundo semestre a los alumnos que cursan 4º curso del Grado de Criminología o del Doble Grado de Derecho y Criminología y que forma parte del itinerario de Criminología Aplicada. En la docencia se combinan clases teóricas y prácticas. El desarrollo de trabajo cooperativo es necesario entre las competencias del futuro criminólogo para poder colaborar con un experto en la realización de pruebas periciales del ámbito de la toxicología. Durante las clases teóricas, el profesor expone los contenidos, los métodos y las técnicas que permitan la formación toxicológica sobre los efectos de los tóxicos o sus mezclas. En las clases prácticas, se utiliza la Revista de Toxicología junto con las Tecnologías de la Información y Comunicación para fomentar el aprendizaje cooperativo entre los alumnos y aplicarlo en la obtención de datos relevantes para la investigación criminológica. Para desarrollar las competencias de trabajo cooperativo, diferentes grupos de alumnos seleccionan artículos de la Revista de Toxicología sobre un determinado tema propuesto por el profesor, a partir de los cuales realizarán un trabajo conjunto, centrado en la búsqueda bibliográfica y lectura crítica de los mismos. Cada grupo de estudiantes es evaluado conjuntamente con la presentación del trabajo y con la aplicación informática Kahoot, en la que se realiza una competición a nivel grupal sobre los conocimientos y competencias adquiridos en las sesiones grupales de prácticas. Los resultados obtenidos muestran que la lectura crítica de los artículos de la Revista de Toxicología y la puesta en común de los mismos conducen a un aprendizaje adecuado y específico. La evaluación mediante Kahoot es esencial en cuanto a motivación para los alumnos respecto al trabajo cooperativo y proporciona al profesor, entre otros, objetividad en la evaluación.

Palabras clave: toxicología aplicada, Grado de Criminología, aprendizaje cooperativo

O-ET/02- TUTORIZACIÓN ON LINE DE TFGs/TFMs: EXPERIENCIA EN EL ÁREA DE TOXICOLOGÍA

Oropesa Jiménez AL

Área de Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, Avda. de la Universidad, s/n, 10003 Cáceres, Spain; INBIO G+C Research Institute, University of Extremadura, Avda. de la Universidad, s/n, 10003 Cáceres, Spain. aoropesa@unex.es

Los tutores de los trabajos fin de grado (TFGs) y trabajos fin de máster (TFMs) implantados en las nuevas titulaciones nos enfrentamos, en ocasiones, a la tutorización de varios trabajos durante un mismo curso académico. Por ello es imprescindible optimizar el tiempo que dedicamos a esta tarea. El campus virtual, en el que utilizamos los recursos de Moodle adaptados a las necesidades del profesor y del alumnado, puede convertirse en un buen aliado para ahorrar tiempo en esta actividad docente. La creación de un espacio virtual donde albergar toda la información relativa a los TFGs/TFMs es una herramienta que facilita la labor de orientación por parte del tutor y la tarea del alumno. Cada bloque del espacio virtual corresponde a un determinado TFG/TFM restringido exclusivamente para el tutor (o tutores) y el alumno. Los diferentes recursos que nos ofrece Moodle (foro, creación de carpetas, inserción de recursos web, etc) favorecen un contacto permanente y fluido entre tutor-alumno. Las ventajas asociadas a la tutorización *on line* de TFGs/TFMs son: facilitar al alumnado toda la información y orientaciones relacionadas con su trabajo fin de estudios en un único espacio virtual; facilitar la tarea del tutor al tener concentrado en un espacio virtual todo el material y comentarios relacionados con los TFGs/TFMs; aplicable para tutorizar “Trabajos de revisión bibliográfica” y “Trabajos experimentales”.

Palabras clave: Moodle, TFGs, TFMs, tutorización *on line*.
Agradecimientos: a la Junta de Extremadura, Consejería de Economía e Infraestructuras- (Ayuda GR15114); y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

O-ET/03- APRENDIENDO TOXICOLOGÍA A TRAVÉS DE LA PLATAFORMA MIRIADAX. UNA PRIMERA EXPERIENCIA CON EL PROYECTO TOX-OER

Vicente-Vicente L^{1,2,3} Prieto M^{1,2,3}, Pescador M^{1,2}, Casanova AG^{1,2,3}, Hernández-Sánchez MT^{1,2,3}, Almaraz-Menéndez FE⁴, Morales AI^{1,2,3}

¹Unidad de Toxicología, University of Salamanca, Spain; ²Translational Research on Renal and Cardiovascular Diseases (TRECARD), University of Salamanca, Spain; ³Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca, Spain; ⁴Servicio de Innovación y Producción Digital. University of Salamanca

El área de Toxicología de la Universidad de Salamanca lidera un proyecto Europeo llamado TOX-OER (de sus siglas en inglés Learning Toxicology through Open Educational Resources), financiado por el programa Erasmus+. En este proyecto participan expertos en Toxicología de universidades de Portugal, Italia, Finlandia, República Checa, Rumanía y Bulgaria. Con este proyecto se está elaborando un completo curso masivo abierto online (MOOC), que aborda diferentes aspectos de la Toxicología en 22 temas (35 créditos ECTS). Todo el contenido de la MOOC está siendo elaborado en los idiomas de las siete universidades participantes y en inglés, y se puede acceder a través de la página web toxoer.com. Como una primera experiencia en el estudio de la Toxicología mediante el uso de plataformas virtuales, se ha seleccionado un tema específico del proyecto TOX-OER para ser realizado a través de una plataforma muy conocida y que cuenta con dilatada experiencia: MiriadaX. Esta plataforma oferta MOOCs de

diversa temática, en español y/o en portugués, elaborados por Universidades Iberoamericanas. Hasta el momento se han ofertado 580 cursos en los que se han matriculado más de 1.000.000 de alumnos. Con estos datos, MiriadaX representa una herramienta eficaz para difundir el conocimiento de la Toxicología. El curso ofertado en MiriadaX se ha titulado “Efecto de los tóxicos en el riñón”. El contenido se ha dividido en 4 Módulos, cada uno de ellos compuesto por varios vídeos didácticos, un texto que complementa la información y una evaluación. Tras completar el curso y superar las evaluaciones, el alumno obtiene un certificado de superación emitido por MiriadaX. En definitiva, ofrecer cursos de contenido toxicológico en plataformas con elevado número de participantes, como MiriadaX, permite acercar el conocimiento del área a diversos grupos poblacionales y además facilita la difusión de la plataforma TOX-OER donde el alumno podrá ampliar la formación en Toxicología. Para matricularse en el curso de MiriadaX: <https://miriadax.net/web/efecto-de-los-toxicos-en-el-rinon/inicio>.

Palabras clave: Toxicología, MOOC, MiriadaX, aprendizaje
Agradecimientos: los autores agradecen al Programa Erasmus+ Action KA2. Ref. 2015-1-ES01-KA203-015957-Cooperation for Innovation and the Exchange of Good Practices Strategic Partnerships for Higher Education.

Métodos Alternativos

O-MA/01--APLICACIÓN DE METODOS COMPUTACIONALES EN TOXICOLOGIA PREDICTIVA Y SU VALIDEZ REGULATORIA

Gómez-Ganau S¹, Julián-Ortiz JV², Gozalbes R

¹ *ProtoQSAR SL (Centro Europeo de Empresas Innovadoras, Parque Tecnológico de Paterna, Valencia) España;* ² *Departamento de Química Física (Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia), España*

Se calcula que unos doce millones de animales vertebrados son sacrificados anualmente en Europa con fines científicos o regulatorios. La implementación de nuevas normativas para la protección de la salud humana y el medio ambiente (por ejemplo la reglamentación REACH para la producción e/o importación de compuestos químicos en la UE) implican a priori un incremento ingente de estos ensayos con animales, lo que se traduce en un enorme impacto tanto social como económico. Por tanto la necesidad de métodos alternativos para reducir o sustituir la experimentación animal es más fuerte que nunca. La propia reglamentación REACH estimula claramente el uso de dichos métodos, pues establece que “el máximo esfuerzo debe realizarse para la reducción de los ensayos de productos químicos en animales, que deben ejecutarse exclusivamente como la última opción, cuando no hay otra manera científicamente fiable de demostrar el impacto de dichos productos en el ser humano o el ecosistema”. Los métodos computacionales o “*in silico*”, que permiten la simulación de mecanismos de acción y la predicción de valores de toxicidad humana o medioambiental mediante el uso de ordenadores, gozan de un interés creciente. Mientras que los experimentos “*in vivo*” requieren mucho tiempo y un elevado coste para su preparación y ejecución, los modelos computacionales permiten predecir las características y propiedades de compuestos químicos sin tener que llevar a cabo necesariamente su síntesis en laboratorio. El uso de las simulaciones moleculares implica pues un ahorro muy significativo de tiempo, recursos y dinero, y los modelos predictivos son aplicables de forma fácil e inmediata a nuevas estructuras, incluso a bases con miles de datos. En esta presentación introduciremos los principales métodos existentes en toxicología computacional, su grado de aceptación en el ámbito normativo y algunos ejemplos prácticos en los que trabajamos actualmente.

Palabras clave: toxicología computacional, REACH, QSAR, cribado virtual

O-MA/02- ESTUDIO TRANSCRIPTÓMICO TRAS EXPOSICIÓN A BEAUVERICINA EN LINFOCITOS T HUMANOS IN VITRO

Escrivá L¹, Jennen D², Font G¹, Manyes L¹

¹*Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Ciencias de la Alimentación y Medicina Legal. Facultat de Farmàcia. Universitat de València;* ²*Departamento de Toxicogenómica, Universidad de Maastricht, Holanda*

Beauvericina (BEA) es una micotoxina emergente de *Fusarium* que presenta citotoxicidad principalmente debido a sus propiedades ionofóricas. La acumulación del Ca²⁺ intracelular conduce al aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la reducción del glutatión como signos de estrés oxidativo, con pérdida de la integridad de la membrana mitocondrial conduciendo a la degeneración celular, necrosis y/o apoptosis. En este trabajo se ha realizado un análisis transcriptómico para estudiar el efecto de BEA en la expresión génica tras 24 h de exposición (1,5; 3 y 5 µM) en células Jurkat, cuyo ARNm fue extraído y procesado por secuenciación masiva (NextSeq500 Illumina). Para este estudio se realizó un análisis de expresión génica diferencial con las herramientas bioinformáticas Bowtie2, RSEM y DESeq2 mostrando alteraciones a todas las dosis ensayadas (vs. controles) en modo dosis-dependiente. 42 genes mostraron alteración en su expresión a las tres concentraciones de estudio (35 reprimidos y 7 sobreexpresados), localizándose 11 de ellos en el ADN mitocondrial. El análisis de la ontología de genes (GO) mediante la plataforma ConsensusPathDB mostró varios procesos biológicos relacionados con la cadena de transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y la respiración celular. Las funciones moleculares relacionadas con la actividad de la NADH deshidrogenasa y componentes celulares de las cadenas respiratorias mitocondriales fueron mayormente representados para los genes de estudio. La fosforilación oxidativa y la cadena de transporte de electrones fueron las vías metabólicas más significativas (z-score > 1,96; adj p < 0,05). Los resultados demuestran la implicación del daño mitocondrial en la toxicidad de BEA en linfocitos T humanos *in vitro*.

Palabras clave: beauvericina, Jurkat, transcriptómica, secuenciación masiva

Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (AGL2016-77610-R y BES-2014-068039).

O-MA/03- MODELO PERSONALIZADO IN VITRO PARA EL ESTUDIO DE LA HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

Tolosa L¹, Jiménez N¹, Pelechá M¹, Escrivá J¹, Gómez-Lechón MJ¹, Donato MT^{1,2}

¹*Unidad de Hepatología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, 46026, Spain;* ²*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, 46010, Spain*

La hepatotoxicidad por fármacos es una causa frecuente de daño hepático y una de las principales razones para las acciones regulatorias después de la aprobación de un fármaco. La hepatotoxicidad idiosincrática, aquella que sólo se presenta en un grupo reducido de individuos, tiene un impacto considerable en la salud humana y representa un gran reto para la evaluación de la

seguridad de los fármacos. La mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad observada en algunos pacientes podría estar relacionada con la gran variabilidad fenotípica del metabolismo de fármacos existente en la población humana. En el presente estudio, exploramos la viabilidad del uso combinado de células HepG2 co-transducidas con múltiples adenovirus que codifican enzimas de biotransformación (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, GSTM1 y UGT2B7) y un ensayo multiparamétrico para evaluar la toxicidad de fármacos con metabolismo hepático e identificar fenotipos metabólicos con mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad. Para ello se estudiaron los efectos de 9 fármacos hepatotóxicos en células HepG2 generadas con diferentes niveles de expresión de enzimas del metabolismo de fármacos. La toxicidad se evaluó mediante un panel de parámetros mecanísticos preletales (producción de superóxido mitocondrial y ROS, calcio intracelular, potencial de membrana mitocondrial y apoptosis) y se observaron diferencias significativas en función del nivel de expresión y/o de la combinación de enzimas biotransformación en las células creadas *ad-hoc* de acuerdo con los enzimas implicados en la toxicidad de cada fármaco. Esta herramienta de cribado permitió mimetizar la variabilidad del metabolismo de fármacos existente en la población y mostró una gran eficacia en la predicción de la hepatotoxicidad así como en la identificación de fenotipos metabólicos asociados a un riesgo incrementado de hepatotoxicidad y los mecanismos implicados en la misma.

Palabras clave: hepatotoxicidad idiosincrática, metabolismo, mecanismos

Agradecimientos: ISCIII (Plan Estatal II+D+I 2013-2016) y Fondo Europeo Desarrollo Regional (PI13/00986, PI16/00333).

Toxicología Experimental

O-TE/01- VALORACIÓN DE LA EMBRIOTOXICIDAD DERIVADA DEL USO DEL HERBICIDA GLIFOSATO EN EL PEZ CEBRA (*Danio rerio*)

Ayala N, Lora AJ, Molina AM, Montero E, Moyano MR

Dpto. Farmacología, Toxicología, y Medicina legal y Forense. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba. España

El glifosato es un herbicida de carácter sistémico, no selectivo y de amplio espectro, muy extendido en agricultura para el control de plantas asociadas a zonas húmedas. Su componente activo es la N-fosfonometil-glicina, una molécula derivada del aminoácido glicina, de marcado carácter ácido e hidrosoluble. Después de que en 2015 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) elevara y clasificara al glifosato como grupo 2A, la Comisión Europea prorrogó en junio de 2016 su autorización por un periodo de 18 meses a la espera de una evaluación concluyente sobre su toxicidad. El objetivo planteado ha sido evaluar la toxicidad del glifosato a través de las posibles alteraciones en el desarrollo embrionario del pez cebra (*Danio rerio*) como modelo experimental. Para la producción de huevos, así como para el estudio de embriotoxicidad se siguieron las directrices específicas de la OCDE (OCDE 236), utilizándose un sistema de exposición semiestático para las distintas soluciones de estudio (2.5, 5.5, 12, 25 y 50 ppm), así como para el grupo control. El seguimiento del desarrollo embrionario se realizó a las 24, 48, 72 y 96 horas post-fertilización (hpf). Se observó un aumento gradual en la mortalidad embrionaria, en relación al grupo control, a medida que se incrementaron las concentraciones de estudio, presentando porcentajes inferiores al 10% en todos los grupos. En el caso de los signos subletales de toxicidad, los huevos expuestos a

concentraciones ≥ 12 ppm presentaron eclosiones prematuras a las 24 hpf, llegando al 15% en el caso de los embriones expuestos a ≥ 25 ppm. En relación a las malformaciones en la fase de mórula-gástrula, éstas se observaron en todos los grupos de estudio expuestos al glifosato en una proporción superior al 5%, registrándose porcentajes próximos al 10% en los grupos de embriones expuestos a ≥ 25 ppm.

Palabras clave: glifosato, herbicida, embriotoxicidad, zebrafish

O-TE/02- EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS DE CASEÍNA

Gil AG¹, Irache JM¹, Peñuela I², Azqueta A¹, López de Cerain A¹

¹Universidad de Navarra, España; ² Clínica Universidad de Navarra, España

Nano y microencapsulación son tecnologías relativamente recientes que se están desarrollando principalmente en el campo de los fármacos, pero también pueden ser de interés para aplicaciones alimentarias y nutracéuticas. Una de sus ventajas es que pueden proteger al compuesto de interés de su degradación prematura y mejorar su biodisponibilidad oral. En la actualidad, no existe legislación específica para nanomateriales, y los países dentro y fuera de la UE siguen diferentes enfoques en su regulación. La caseína es la proteína más abundante en la leche de vaca (80%) y se ha utilizado para producir nanopartículas destinadas a promover la absorción oral y la biodisponibilidad de fármacos quimioterapéuticos y compuestos bioactivos. Debido a las características prometedoras de las nanopartículas de caseína y a la ausencia de información sobre posibles peligros específicos relacionados con la formulación, se consideró necesaria una evaluación de la inocuidad de las nanopartículas vacías. Se realizó un estudio de toxicidad repetida en dosis de 90 días por vía oral bajo condiciones BPL, de acuerdo con la directriz 408 de la OCDE; incluyendo un grupo adicional para evaluar el estado del tracto gastrointestinal después de 28 días de tratamiento. Además, se realizó un estudio de biodistribución para examinar si había translocación de las nanopartículas a cualquier órgano. Las nanopartículas de caseína no fueron absorbidas y permanecieron dentro del tracto gastrointestinal. Después de su administración a dosis de 50, 150 y 500 mg/kg de peso corporal, 90 días en ratas Wistar, no produjeron alteraciones significativas. A los 28 días, hubo una hipercloremia generalizada en machos y hembras tratados con la dosis de 500 mg/kg, que se asoció con hipernatremia en las hembras. Esto puede deberse al alto porcentaje de manitol contenido en la formulación de nanopartículas. De acuerdo con estos resultados, el NOAEL podría establecerse en 150 mg/kg/día y el LOEL en 500 mg/kg/día.

Agradecimientos: Ministerio de Ciencia e Innovación (ADICAP; ref. IPT-2011-1717-900000) y Gobierno de Navarra (Alimentos funcionales, EUROINNOVA).

O-TE/03- EVALUACIÓN CUANTITATIVA DE PIRÓGENOS BACTERIANOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Ordóñez Escudero D, Balaña Fouce R, Ordóñez Pascua C

Dpt. CC. Biomédicas Universidad de León 24071-León, España

La prueba de LAL (*Lymulus Amebocyte Lysate*) se emplea en la empresa farmacéutica como método control de calidad. La detección de endotoxinas de origen bacteriano exige un control riguroso de la presencia de pirógenos bacterianos en las mismas, juntamente con la prueba animal estándar de la USP. La eliminación

de endotoxinas se lleva a cabo de manera general con carbón activado de características especiales. El impacto económico que supone el empleo de cantidades inadecuadas de adsorbente en los distintos procesos hace necesario el desarrollo de métodos cuantitativos en base de un uso racional de cualquier medio de eliminación. La presente comunicación describe dos métodos de cuantificación a partir de dos procesos cualitativos adaptados a la Legislación Internacional. Para la prueba animal se ha estudiado la cinética de desaparición del efecto pirogénico en conejo a distintas concentraciones del antígeno somático <<O>> de *Shigella dysenteriae*. Los valores hallados para la constante de velocidad que caracteriza la aparición del efecto hipertérmico en función del tiempo a diferentes concentraciones de endotoxina bacteriana, hace posible la formulación matemática de una ecuación empírica que permite la evaluación cuantitativa de la endotoxina bacteriana. La prueba de LAL puede alterarse como resultado de las condiciones de trabajo (temperatura y pH de la muestra), pero independientemente de las condiciones físicas del entorno, se ha descrito una reacción positiva cuando están presentes polinucleótidos y polipéptidos sencillos. Para la optimización de la prueba de LAL hemos estudiado el posible efecto de la concentración de 3 cefalosporinas semisintéticas de administración parenteral: cefalotina y cefazolina sódicas y cefaloridina sobre las condiciones experimentales de dicha prueba. Los valores experimentales indican una dependencia de la concentración de cefalosporinas ensayadas en el proceso de gelificación, siendo la misma un factor que afecta al desarrollo de la prueba. Se propone un método hipsométrico para la evaluación cuantitativa de endotoxinas en cada producto ensayado.

Toxicología Forense

O-TF/01- DETERMINACIÓN DE 9 BENZODIAZEPINAS EN LÍQUIDO PERICÁRDICO POR CROMATOGRFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Brunetti P ¹, Álvarez-Freire I ², Cabarcos-Fernández P ², Fernández-Liste A ³, Taberero-Duque MJ ², Bermejo-Barrera AM ²

¹ Università degli Studi di Urbino "Carlo Bo" Facoltà di Farmacia Via Aurelio Saffi, 2 61029 Urbino (PU) Italia; ²Servicio de Toxicología Forense. Instituto de Ciencias Forenses. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela C/ San Francisco s/n 15782 Santiago de Compostela España; ³Instituto de Medicina Legal de Galicia. Subdirección de Santiago de Compostela. Rúa Viena s/n (Edif. Xulgados), Fontiñas, 15707 Santiago de Compostela España

La membrana pericárdica envuelve completamente al corazón y está formada por dos capas separadas por un estrecho espacio capilar que contiene el líquido pericárdico. El líquido pericárdico es un ultrafiltrado del plasma que puede ser fácilmente recogido postmortem en cantidades suficientes para su análisis. Su ventaja principal es que está bien preservado, libre de contaminación, y contiene los tóxicos que circulan en sangre, no estando expuesto a fenómenos de hemólisis o coagulación. El análisis de tóxicos en líquido pericárdico es objeto de estudio en los últimos años en el campo de la Toxicología Forense. Estudios previos sugieren que es una muestra útil para el análisis postmortem de sustancias, mostrando buenas correlaciones con los niveles sanguíneos. En este trabajo se han determinado 9 benzodiazepinas (diazepam, nordiazepam, midazolam, bromazepam, oxacepam, temazepam, lorazepam, clonazepam y alprazolam) en líquido pericárdico. Para ello se ha realizado una extracción en fase sólida (SPE) empleando cartuchos Bond Elut Certify 130 mg, 3 mL (Agilent Technologies®) Como técnica cromatográfica para la separación de los analitos se ha utilizado la cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas previa derivatización de seis de las nueve

benzodiazepinas con N-tert-butildimetilsilil-N-metil-trifluoroacetamida con 1% tert-butildimetilclorosilano (MTBSTFA+ 1%TBDMSCl ,70 °C, 40 min). El método desarrollado fue validado para los 9 analitos, incluyendo linealidad, precisión, exactitud, límites de detección y recuperación. Fue lineal para todas las benzodiazepinas estudiadas obteniéndose coeficientes de regresión mayores de 0.99. Los coeficientes de variación obtenidos fueron menores del 7% y las recuperaciones fueron mayores del 94%. El método desarrollado fue aplicado a muestras reales de líquido pericárdico recibidas en el Servicio de Toxicología Forense del Instituto de Ciencias Forenses de la Universidad de Santiago de Compostela.

Palabras clave: líquido pericárdico, benzodiazepinas, SPE, CG/EM

O-TF/02- MUERTE POR INTOXICACIÓN POR FLUOSILICATO DE MAGNESIO

Font Valsecchi G, Morillas ML, Buforn A

Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Cataluña. Barcelona. España

El fluosilicato de magnesio es un cristalizador de suelo duro de uso industrial. La dosis tóxica es de 30 mg/kg. El ácido hidrofluórico es el principal componente. Las intoxicaciones agudas con sales de ácido fluosilicato son relativamente infrecuentes. Los síntomas más frecuentes incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal. A nivel cardíaco la toxicidad se produce por una triple vía, predisponiendo al paciente a sufrir arritmias ventriculares. Nuestro caso clínico se trata de un varón que es ingresado en urgencias tras ingesta del compuesto, con cuadro de agitación psicomotriz y epigastralgia intensa. A los pocos minutos fallece. Análítica de sangre: pH 7,45 (7,32-7,42), Calcio 1,97 mmol/L (2,2-2,54). Resultados de química: Magnesio en sangre 29,1 mg/l, en contenido gástrico 1,15 g/l y en líquido de botella 24,8 g/l. Silicio: sangre 67,5 mg/l, en contenido gástrico 1,47 g/l y en líquido 28,8 g/l. Histopatología: descamación parcial del epitelio de esófago e importante congestión de los vasos del corion y pérdida parcial de estructura histológica de la pared de estómago, congestión y focos de descamación. El fluosilicato de magnesio es altamente tóxico, muy corrosivo para piel y mucosas y puede producir la muerte en poco tiempo.

Palabras clave: fluosilicato de magnesio, intoxicación

Bibliografía: Lech T. Fatal cases of acute suicidal sodium and accidental zinc fluorosilicate poisoning. Review of acute intoxications due to fluoride compounds. Forensic Sci Int. 2011; Mar 20; 206(1-3):e20-4; Suberviola B et al. Med Intensiva. 2007;31(6):342-6; Velilla J et al. Fibrilación ventricular por fluosilicato de magnesio. Emerg 2002; 14:139-141.

Agradecimientos: A la Srta. Celia Rudilla por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

O-TF/03- INTOXICACIÓN Y FALLECIMIENTO POR ESCOPOLAMINA. DOS CASOS DE SUMISIÓN QUÍMICA

Frías I ¹, Quintela O ², Menéndez LM ¹, Hernández FJ ¹, Cuellas JA ¹

¹Delegación de Canarias del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses; ²Departamento de Madrid del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses

La escopolamina es un alcaloide presente en ciertas plantas *solanáceas*, con efectos anticolinérgicos centrales y periféricos. En la actualidad, debido a su supuesta capacidad para *anular* la

voluntad, es una de las sustancias investigadas cuando hay sospecha de *sumisión química*. A pesar de que los resultados positivos a escopolamina son muy escasos, en España se ha incrementado notablemente su interés mediático y social. Presentamos dos casos de *sumisión química*, uno de ellos con resultado de fallecimiento, en el que la sustancia empleada para cometer un presunto delito de robo ha sido la escopolamina. Los hechos se desarrollan en un local nocturno de ocio, en el que un varón de 45 años comienza a sentirse mal y es rápidamente atendido en urgencias por posible intoxicación, presentando síndrome anticolinérgico y síntomas de midriasis y agitación psicomotriz. Previamente, otro varón de 55 años compañero del anterior y con los mismos síntomas, había sido trasladado a un centro de salud en el que falleció. Según la información aportada como antecedentes, se admite el consumo de alcohol negándose el consumo de drogas. Ante la sospecha de intoxicación por escopolamina, se remiten muestras biológicas del paciente ingresado en urgencias y procedentes de la autopsia del fallecido. Se recibe asimismo una bolsa conteniendo una sustancia blanca incautada. Los análisis se llevaron a cabo en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS) y cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tandem (UPLC-MS/MS), poniendo de manifiesto la presencia de escopolamina en la sustancia blanca y en varias muestras biológicas. Se confirma por tanto la presencia de esta sustancia como medio de *sumisión* para cometer un delito, dando lugar al primer caso conocido de fallecimiento por escopolamina en España.

Palabras clave: sumisión química, escopolamina, UPLC-MS/MS

Toxicología Clínica

O-TC/01- RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA CON CANAGLIFLOZINA

Frasquet Peiro G², Martínez Román B², Román Llamasí B^{1,2}, Ruiz Leal MJ¹

¹Laboratorio de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Burjassot, Valencia; ²Farmacia comunitaria, Gandía, Valencia

La canagliflozina es un antidiabético oral que pertenece al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Reduce la reabsorción renal de glucosa por lo que produce diuresis osmótica. En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, este riesgo ha sido confirmado tras la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). Este riesgo no puede descartarse para otros medicamentos de este grupo (dapagliflozina y empagliflozina), ya que tienen el mismo mecanismo de acción. Se ha establecido que el aumento de 1% en la HbA1c se asocia a un aumento del 25% en el riesgo de enfermedad arterial periférica, que es una de las causas establecidas para la amputación no traumática, de hecho los pacientes diabéticos tienen un riesgo de amputación 10 veces mayor que el resto. Se realiza un estudio observacional descriptivo en una farmacia comunitaria de Gandía (Valencia) con el objeto de determinar el riesgo de amputación para los pacientes en tratamiento con fármacos SGLT-2. Los resultados son: de un total de 28 pacientes activos, 4 (14%) tienen riesgo muy alto por tener establecida neuropatía diabética o claudicación intermitente y no recibir tratamiento anti-trombótico preventivo; 13 pacientes (47%) tienen riesgo alto por no recibir tratamiento anti-trombótico; y el resto de pacientes 11 (39%) son de riesgo moderado por el hecho de estar tomando algún SGLT-2. Por tanto, se puede concluir de los datos de este estudio que aunque el número de pacientes no sea demasiado elevado, las consecuencias son tan grave que se ha

preparado una carta de remisión al médico para los pacientes con riesgo muy alto o alto, y a todos los pacientes consejos para prevenir el pie diabético.

O-TC/02- BIOMARCADORES DE NEFROTOXICIDAD CAPACES DE IDENTIFICAR PACIENTES ONCOLÓGICOS EN RIESGO DE DESARROLLAR DAÑO RENAL

Casanova AG^{1,2,3}, Vicente-Vicente L^{1,2,3}, Hernández-Sánchez MT^{1,2,3}, Rihuete MI^{3,4}, Ramis LM⁴, Alioto F², Duarte J^{1,2}, del Barco E^{3,4}, Gómez-Bernal A^{3,4}, Prieto M^{1,2,3}, Pescador M^{1,2}, López-Hernández FJ^{1,2,3}, Morales AI^{1,2,3}

¹Unidad de Toxicología, University of Salamanca; ²Translational Research on Renal and Cardiovascular Diseases (TRECARD); ³Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca- Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IBSAL-IECSCYL); ⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca

Cisplatino y carboplatino son antineoplásicos utilizados en la terapéutica de tumores sólidos. Pese a la alta efectividad de estos compuestos platinados, su uso se ve limitado debido a la alta nefrotoxicidad que desarrollan. Se ha demostrado que el 25-35% de los pacientes tratados pueden desarrollar fracaso renal agudo (FRA). Estudios preclínicos realizados en nuestro laboratorio han identificado marcadores urinarios capaces de predecir el riesgo de desarrollar FRA tras la administración de diversos fármacos potencialmente nefrotóxicos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de algunos de estos biomarcadores en pacientes oncológicos tratados con cisplatino o carboplatino. Se analizó la orina de 36 pacientes voluntarios del Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Salamanca. La orina se recogió tanto a tiempo 0h (antes del antineoplásico) como a las 72h (tiempo de máximo daño) en cada ciclo quimioterápico. Para evaluar la función renal se registraron valores de creatinina y urea plasmáticas, así como de calcemia y magnesemia. Los pacientes fueron agrupados en: Casos (pacientes con al menos dos de los cuatro parámetros sanguíneos alterados en algún momento del tratamiento) y Controles (pacientes que no sufrieron esa alteración durante al menos tres ciclos). Los biomarcadores proteinuria y actividad N-acetyl-β-D-glucosaminidasa (NAG) fueron cuantificados mediante métodos colorimétricos; y Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y albúmina mediante ELISA. Los niveles de proteinuria, NAG, NGAL y albúmina en el grupo Casos mostraron diferencias significativas con el grupo Controles tanto en su muestra basal como antes del daño renal. Este estudio confirma que los marcadores estudiados pueden ser una nueva herramienta para la aplicación preventiva y personalizada de los tratamientos oncológicos. Por una parte, podría prevenir mediante un diagnóstico precoz el daño renal asociado a estos fármacos y por otra, permitiría el ajuste personalizado del tratamiento.

Palabras clave: oncología, nefrotoxicidad, cisplatino, biomarcadores

O-TC/03- EFECTOS DEL ALCOHOL ETÍLICO EN LA CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS A MOTOR, DENTRO DE LA NORMATIVA VIGENTE, CON ESPECIAL REFERENCIA AL SISTEMA VISUAL

Guisández N¹, Guisández A²

¹Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria. Escuela de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (España); ²Ilustre Colegio de Abogados de Madrid

(España)

El consumo de etanol puede tener implicaciones graves cuando se realizan tareas complejas como la conducción de vehículos. Los límites de alcohol en aire espirado para la conducción se establecen en España en 0,15 mg/L (noventa y profesionales), y 0,25 mg/L (resto de la población). La elevada cifra de siniestros ocasionados por accidentes de tráfico en conductores bajo los efectos del alcohol, ha sido la base de este estudio para determinar si la ingesta de alcohol en dosis $\leq 0,25$ mg/L, tiene efectos en el sistema visual y la capacidad de reacción, en sujetos que se encuentran realizando pruebas de conducción simulada. Examinar su influencia en la conducción sobre parámetros de función cognitiva (capacidad de reacción) y visual (agudeza visual y respuesta pupilar). Concluyendo, bajo los efectos del etanol (media 0,17 mg/L en mujeres y 0,18 mg/L en hombres), existe una pérdida de Agudeza Visual altamente significativa, afectando a la visión binocular de cerca en relación con la alteración acomodativa producida, estando notablemente acusada en el hipermetrope, en relación al resto del grupo de ametropías (miope, presbita, astigmata e hipermetrope). Existe una respuesta pupilar ralentizada (99%) y una ligera midriasis, irritación y sufusión conjuntival leve (100%) en toda la muestra general y un aumento del diámetro pupilar que se incrementa con el nivel de alcohol. El tiempo de reacción y la distancia de reacción es menor, aunque la distancia de frenada aumenta, significativo de que existe una prolongación de la parada en el espacio con el alcohol. Existe un aumento de la velocidad que se incrementa con el nivel de alcohol a partir de concentraciones $\geq 0,11$ mg/L en toda la MG. Se hace necesaria una modificación de los niveles de concentración de alcohol en aire espirado por debajo de 0,10 mg/L en aire espirado, aunque la propuesta sería de niveles 0,00 mg/L.

Palabras clave: alcohol, drogas y conducción, etanol, siniestralidad y alcohol

Toxicología Ambiental

O-TA/01- PAPEL DEL SISTEMA DOPAMINERGICO EN LA TOXICIDAD DE INSECTICIDAS PIRETROIDES TIPO II

Rodríguez JL, Ares I, Martínez M, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA

Departamento de Toxicología y Farmacología, Universidad Complutense de Madrid

Los piretroides en general son neurotóxicos con efectos agudos. Los piretroides se agrupan en dos subclases (Tipos I y II) en base a su estructura química y la inducción del síndrome de intoxicación T (temblor) o CS (coreoatetosis con salivación) tras administración intravenosa o intracerebral en roedores. En mamíferos, al igual que en insectos, la presencia de un sustituyente α -ciano en la configuración S del alcohol 3-fenoxibencilico (piretroides Tipo II) aumenta significativamente la neurotoxicidad aguda. Recientemente se viene involucrando la exposición a piretroides con desordenes tipo déficit de atención/hiperactividad (Wagner-Shuman, 2015). Por otro lado, ya que la degeneración de neuronas dopaminérgicas es uno de los mayores marcadores de enfermedades neurodegenerativas, tipo enfermedad del Parkinson (Xion et al, 2016), el presente estudio examina en ratas Wistar el efecto del ciflutrin (piretroide Tipo II) sobre los niveles de dopamina y sus metabolitos en cinco regiones cerebrales (hipotálamo, mesencéfalo, hipocampo, estriado y corteza prefrontal), áreas principales de sistemas monoaminérgicos implicados en el rendimiento cognitivo, el aprendizaje, memoria y actividad motora, que podrían ser dianas para este piretroide. Los resultados del estudio demuestran en ratas Wistar macho adultas una disminución, dosis dependiente, de los

niveles de dopamina (DA) tras administración oral del piretroide Tipo II ciflutrin (5-20 mg/kg de peso corporal, durante 6 días). También se observó disminución de los niveles de los metabolitos DOPAC y HVA en todas las regiones del cerebro estudiadas. Además, en células SH-SY5Y, ciflutrin causó muerte celular y generación de especies reactivas de oxígeno. Estos resultados implican al piretroide ciflutrin como un neurotóxico dopaminérgico y un posible factor de riesgo medioambiental de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: insecticidas piretroides, ciflutrin, depleción de dopamina, SNC, ratas

Agradecimientos: Trabajo financiado proyecto Ref. S2013/ABI-2728 (ALIBIRD-CM Programa). Referencias: Xion et al., Mol Neurobiol (2016) 53:995–1008; M. Wagner-Shuman et al., Environ Health (2015) DOI 10.1186/s12940-015-0030-y.

O-TA/02- ANTIMICROBIANOS EN RESIDUOS ANIMALES. VALORACION DE RIESGO DE ENROFLOXACINA DE USO EN AVICULTURA

Carballo M, González M, Esperon F, De la Torre A

INIA-CISA. Sección de Epidemiología y Sanidad Ambiental. Carretera Algete-El Casar s/n. Valdeolmos, 28130 Madrid

La presencia de residuos de antimicrobianos en excretas animales, cuestiona en algunos casos, su utilización como enmienda orgánica en los campos agrícolas. Tienen especial interés los antibióticos que se acumulan en suelo ya que pueden suponer un peligro para los organismos terrestres, como el grupo de las fluoroquinolonas. Estas poseen una alta capacidad de adsorción a materia orgánica y una persistencia elevada. El objetivo de este trabajo se centra en la valoración de riesgo de la enrofloxacin (ENR) y de su principal metabolito en excretas animales (ciprofloxacina, CIPR) en su uso en avicultura. Para ello, se ha utilizado el cociente de riesgo (RQ) siguiendo la Guía Europea de Valoración de Riesgo de Medicamentos Veterinarios. La concentración estimada en suelo (PEC) de la ENR, se calcula a partir de la dosis más alta autorizada en pollos, recogida en las hojas técnicas publicadas en la web de la AEMPS y el cálculo de la concentración sin efecto (PNEC), se obtiene a partir de los datos de toxicidad disponibles para el compartimento acuático y terrestre. Se utiliza la información del metabolismo y excreción de la ENR en pollos, para establecer los niveles de CIPR en suelo y posteriormente establecer su peligrosidad ambiental. El resultado obtenido indica que la PEC_{suelo} estimada para ENR, situada en 443 $\mu\text{g}/\text{kg}$, podría ser peligrosa para los organismos terrestres, concretamente en plantas, como expresa el valor de $\text{RQ} > 1$. La CIPR aparece en concentraciones mucho más bajas, pero que también podrían afectar a la elongación de la raíz de las plantas más sensibles. Se discute la relevancia ambiental de estos resultados y se indican tratamientos en las excretas, como el compostaje, que parecen indicados para minimizar el riesgo de estos medicamentos. RTA2014-00012-C03-00 y S2013/ABI-2747 (Tecnologías Avanzadas en Vigilancia Sanitaria. TAVS-CM).

Palabras clave: antimicrobianos veterinarios, enrofloxacin, valoración del riesgo

O-TA/03- VOLANTONES DE CERNÍCALO VULGAR Y CIGÜEÑA BLANCA COMO INDICADORES DE EXPOSICIÓN LOCAL A METALES PESADOS EN EL ESTUARIO DEL GUADALQUIVIR

Manzano J¹, Romero D², Balbontín J³, Ferrer M¹

¹ Grupo de Ecología Aplicada, Departamento de Etología y Conservación de la Biodiversidad, Estación Biológica de Doñana, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla,

España;² Departamento de Toxicología, Universidad de Murcia, España;³ Departamento de Zoología, Facultad de Biología, Avenida Reina Mercedes s/n. Universidad de Sevilla, Sevilla 41012 Spain

El Espacio Natural de Doñana y las zonas adyacentes al mismo han estado sometidos a perturbaciones antrópicas recurrentes a lo largo de la historia más reciente. La alta diversidad y abundancia de avifauna en este entorno permiten su uso como herramienta de biomonitorio de los cambios temporales y espaciales en la ocurrencia de metales pesados en el medio. En este estudio, hemos usado pollos de cernícalo vulgar (*Falco tinnunculus*) y cigüeña blanca (*Ciconia ciconia*) para monitorear elementos inorgánicos en dos zonas de este espacio: una sometida a la influencia del río Guadalquivir, y otra control sin esta interacción. Para determinar la exposición a estos elementos, sus concentraciones fueron investigadas mediante ICP-OES en muestras de pluma y sangre. Además, las relaciones isotópicas del $\delta^{15}\text{N}$ y $\delta^{13}\text{C}$ fueron utilizadas como marcadores de posición trófica para inferir su efecto sobre la exposición a los elementos analizados en los individuos muestreados. Para el cernícalo vulgar, el análisis de isótopos estables reveló la existencia de diferencias en la ecología trófica entre las áreas de estudio, encontrando valores más elevados de $\delta^{15}\text{N}$ en pollos nacidos en las áreas de influencia del río Guadalquivir. Para la cigüeña blanca, las diferencias entre áreas en los niveles de $\delta^{15}\text{N}$ no fueron significativas. Relaciones positivas entre $\delta^{15}\text{N}$ y concentraciones de Pb en pollos de cernícalo, y entre $\delta^{15}\text{N}$ y Cd en pollos de cigüeña mostraron la bioacumulación de estos elementos. Por último, las diferencias en concentraciones de Pb, As y Fe y los niveles de $\delta^{13}\text{C}$ entre ambas zonas de estudio sugirieron que el uso de presas de origen marino puede influir en las concentraciones de ciertos elementos en pollos de cigüeña.

Palabras clave: contaminación, *Falco tinnunculus*, *Ciconia ciconia*, isótopos estables.

Toxicología Veterinaria

O-TV/01-INTOXICACIÓN POR PENTOBARBITAL SÓDICO EN BUITRES LEONADOS (*GYPS FULVUS*) EN UNA BUITRERA TRAS EL CONSUMO DE CARNE DE CABRA DOMÉSTICA

María-Mojica P^{1,2}, Navas I¹, González-Franco JA¹, García-Fernández AJ¹

¹Servicio de Toxicología y Veterinaria Forense, Área de Toxicología, Facultad de Veterinaria, Campus de Espinardo, 30100 Murcia; ²Centro de Recuperación de Fauna Silvestre "Santa Faz" (Alicante), Servicio de Vida Silvestre, Conselleria de Agricultura, Medio Ambiente, Cambio Climático y Desarrollo Rural. Generalitat Valenciana

El aporte de comida en algunas buitreras son fundamentales para el mantenimiento de las poblaciones de aves carroñeras en determinadas zonas geográficas donde no encuentran suficiente aporte alimenticio. La alimentación de estas aves, en estos casos depende casi exclusivamente de especies de abasto muertas que no llegan al consumo humano. A finales del mes de noviembre del pasado año, en el Centro de Recuperación de Fauna "Sta. Faz", (Conselleria de Agricultura, Medio Ambiente, Cambio Climático y Desarrollo Rural de la Generalitat Valenciana), se recibe el aviso de los responsables de la buitarrera que han observado varios buitres enfermos, un día después de aportar dos cabras domésticas al comedero. Se procede a la recogida e ingreso en el centro de recuperación de las aves enfermas. Se remiten un total de cinco buitres leonados presentando todos ellos una sintomatología

similar, consistente en inconsciencia en mayor o menor grado, hipotermia con valor mínimo de 37,7 °C y máximo 39,8 °C y respiración superficial. El tratamiento aplicado consistió en la aplicación de fluidoterapia intravenosa y subcutánea y mantenimiento de ambiente caldeado durante 3 días. La alimentación vía oral, se inició posteriormente a base de dieta blanda con proteína altamente digestible. Pasados 10 días se devolvieron a la buitarrera, recuperados totalmente. Cinco días después del ingreso de los cinco buitres, ingresa otro individuo de la misma buitarrera, presentando una debilidad muy aparente. Se toma muestra de sangre, se aplica fluidoterapia, pero muere a las 12 horas después de su ingreso. En la necropsia se observan depósitos de color blanquecino en riñón, sacos aéreos, hígado y corazón. Ante la sospecha de una posible intoxicación debido a la presencia de algún medicamento en las cabras aportadas como alimento se procedió a analizar las muestras de sangre, resultando positivo a pentobarbital sódico las muestras sanguíneas de los seis buitres.

Palabras clave: pentobarbital sódico, sangre, buitre leonado

Agradecimientos: A la Fundación Séneca por financiar el Proyecto MASCA (19481/PI/14). A Alvar Seguí (padre e hijo) por su inestimable trabajo en el proyecto Canyet.

O-TV/02- ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE PBDEs EN LOBO IBÉRICO

Soler F¹, Rodríguez-Espinosa S¹, Martínez S¹, López-Beceiro A², Fidalgo LE², Llana L³, Pérez-López M¹

¹Área de Toxicología, Facultad de Veterinaria de Cáceres, Universidad de Extremadura; ²Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela; ³A.RE.NA Asesores en Recursos Naturales SL

Los polibromodifenil éteres (PBDEs) son compuestos usados como retardantes de llama, ampliamente distribuidos en el medio ambiente (contaminantes) y de carácter bioacumulativo. El objetivo de este trabajo fue el de estudiar su presencia en el lobo ibérico. Muestras de tejido graso fueron tomadas de 37 lobos salvajes necropsiados en la Facultad de Veterinaria de Lugo debido a atropellos, envenenamientos o encontrados muertos en el campo, procedentes de tres provincias gallegas. Las muestras se remitieron al Servicio de Toxicología de la Facultad de Veterinaria de Cáceres para análisis de PBDEs. Todos los PBDEs de interés fueron detectados en las muestras, apareciendo los congéneres 153 y 154 en el 100 % de las muestras, seguidos por los congéneres 28-99 (97 %), 47-183 (94 %), 100 (83 %) y 209 (67 %). Los valores medios más altos se observaron en los congéneres 153 y 183 (0,80 y 0,66 ng/g, respectivamente) y los más bajos a los congéneres 28 y 100 (0,09 y 0,07 ng/g, respectivamente). El valor medio del Σ PBDEs fue de 2,81±3,78 ng/g, si bien en un macho joven este valor fue de 21,79 ng/g al presentar las concentraciones más elevadas de los congéneres 153 (6,66 ng/g) y 183 (13,12 ng/g). En general, los machos presentaron unos valores medios ligeramente más altos y dispersos que las hembras (3,20±4,89 y 2,29±1,85 ng/g, respectivamente). No se detectó un patrón de acumulación progresiva con la edad, todo lo contrario, ya que los jóvenes presentaron las concentraciones medias más altas que los adultos. En el estudio por provincias, los valores medios más altos se encontraron en La Coruña, y los más bajos en Pontevedra. Este estudio es el primero en reportar valores de PBDEs en lobo ibérico.

Palabras clave: PBDEs, lobo, grasa, Galicia.

Agradecimientos: a la Junta de Extremadura, Consejería de Economía e Infraestructuras- (Ayuda GR15114); y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

O-TV/03- MICOTOXICOSIS TREMORGÉNICA CAUSADA

POR *Paspalum paspalodes* (Michx.) Schribner CONTAMINADA POR *Claviceps paspali* EN BOVINOS

Lora AJ¹, Ayala N¹, Molina A¹, Rueda A¹, Artillo JI², Moyano MR¹

¹Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense. Universidad de Córdoba. España; ²Veterinario colegiado de la Provincia de Sevilla. España

Las micotoxicosis son enfermedades de una gran incidencia e importancia por afectar a los animales de abasto y su relación con la salud humana. Varios síndromes producidos en el ganado se asocian a la ingestión de plantas que han sido contaminadas por diferentes especies de hongos. Los hongos pertenecientes al género *Claviceps*, como *Claviceps paspali* invaden los ovarios no fertilizados de plantas del género *Paspalum* durante la época de floración, reemplazándolos por una masa de origen fúngico, el esclerocio. Se describe un caso de intoxicación espontánea en el ganado vacuno, ocurrida en primavera, causada por la ingestión de plantas de la especie *Paspalum paspalodes* (Michx.) Schribner por *Claviceps paspali*, en la provincia de Sevilla. Este tipo de intoxicación, descrita en Sudáfrica y Sudamérica, es muy poco frecuente en España. Los animales afectados, 40 bovinos de diferente raza y edad, presentaban un síndrome nervioso tremorgénico acompañado de ataxia, depresión, e incluso a veces parálisis en los miembros anteriores., todos ellos agravados al estimular a los animales o en condiciones de estrés. Todos los animales se fueron recuperando de forma paulatina una vez desplazados de la zona donde se encontraban los pastos contaminados, sin que se produjera la muerte de ningún animal. El diagnóstico de la intoxicación se basó en el cuadro neurotóxico tremorgénico que presentaban los animales el cual es característico de esta enfermedad, y tras descartar otro tipo de intoxicaciones y enfermedades; así como en la identificación morfológica del esclerocio de *Claviceps paspali* que invadía las muestras vegetales de *Paspalum paspalodes* (Michx.) Schribner. Se trata de un caso de intoxicación tremorgénica espontánea en el ganado vacuno por consumo de *Paspalum paspalodes* (Michx.) Schribner contaminado por *Claviceps paspali*, de escasa presentación en España.

Palabras clave: micotoxicosis, vacuno, *Claviceps paspali*, *Paspalum paspalodes* (Michx.) Schribner, síndrome tremorgénico

COMUNICACIONES PÓSTER

Seguridad Alimentaria

P-SA/01- RIESGOS DEL USO DEL DESINFECTANTE CLORAMINA-T EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Martínez MA, Ares I, Rodríguez JL, Martínez M, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR

Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, España

Existe preocupación sobre el beneficio/riesgo del uso de desinfectantes que contienen en su molécula cloro. Cloramina-T, agente oxidante reconocido por sus propiedades desinfectantes, es ampliamente utilizado en la industria alimentaria y se ha clasificado como un agente liberador de hipoclorito. Sus efectos bactericidas son mediados principalmente por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Los radicales libres de oxígeno pueden conducir a alteraciones del ADN y peroxidación lipídica. Existen datos demostrando que alteraciones del ADN mediadas por ROS se

derivan del peróxido de hidrogeno generado por los peroxisomas. Como consecuencia de esta fuerte unión, es conveniente examinar si Cloramina-T, agente químico no genotóxico, posee capacidad para inducir proliferación de peroxisomas. Se conoce que los proliferadores de peroxisomas también inducen enzimas citocromo P-450 (CYP), en concreto la subfamilia CYP4A responsable de la omega-hidroxicilación de ácidos grasos. En el presente estudio, se determinaron *in vivo* efectos de Cloramina-T sobre las actividades de las isoenzimas CYP4A1/2 y de enzimas peroxisomales. Tratamientos de ratas Wistar con Cloramina-T (5 y 10 mg/kg peso corporal, 6 días) produjeron un aumento, dosis-dependiente, en la hidroxilación del ácido láurico en microsomas hepáticos. Cloramina-T produjo aumento significativo en la 12- y 11-hidroxilación de ácido láurico (70% y 67%; 139% y 131%, respectivamente) asociado con la subfamilia CYP4A. También se demostró en hígado que Cloramina T aumentó significativamente, dosis-dependiente, la β -oxidación del palmitoyl-CoA (23% y 58%), enzima marcadora peroxisomal, así como también la actividad de la enzima carnitina acetiltransferasa (20% y 40%). Estos resultados apoyan la clasificación de Cloramina-T como un potencial agente proliferador de peroxisomas con posibles implicaciones en el estrés oxidativo. Estos resultados son de gran importancia a efectos de evaluación del riesgo. Cloramina-T, como desinfectante en la industria alimentaria, debe utilizarse de forma racional cumpliendo todas las recomendaciones reglamentarias.

Palabras clave: Cloramina-T, proliferación de peroxisomas, CYP4A, hígado, rata

Agradecimientos: Trabajo financiado proyecto Ref. S2013/ABI-2728 (ALIBIRD-CM Programa).

P-SA/02- SILIBINA Y SU POTENCIAL PAPEL PROTECTOR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Ares I, Rodríguez JL, Martínez M, López-Torres B, Roura-Martínez D, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA

Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, España

La silibina, es el principal constituyente activo de la silimarina. La silimarina se obtiene del *Silybum marianum* (cardo mariano), planta comestible utilizada por su acción hepatoprotectora. La silibina es un flavonoide con actividad antiinflamatoria y antioxidante. Trabajos recientes han demostrado que la silibina tiene efectos potenciales sobre la transmisión de monoaminas y la función cognitiva, sugiriéndose que la silibina atenúa el deterioro de la memoria disminuyendo el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria por lo que pudiera proporcionar protección en enfermedades neurodegenerativas. Dado que los piretroides, recientemente, se vienen asociando con una potencial neurodegeneración dopaminérgica y con estrés oxidativo, en el presente estudio se examinó en ratas Wistar macho adulto tratadas con el insecticida piretroide cihalotrin (8 mg/kg peso corporal, 6 días), los efectos de dicho insecticida sobre la expresión del ARNm de p53, caspasa-3, Bcl2, NF- κ B, y TNF- α en cuerpo estriado e hipocampo; también se examinó el potencial efecto protector de la silibina (400 mg/kg peso corporal, 6 días). Nuestros resultados demostraron que la silibina inhibe significativamente la sobreexpresión de TNF- α inducida por cihalotrin. Además, la silibina podría tener efectos anti-apoptóticos en enfermedades neurodegenerativas por la reducción observada de la expresión de moléculas inductoras de apoptosis tales como p53 y caspasa 3. Además, la silibina indujo una disminución en la expresión del marcador inflamatorio NF- κ B y un aumento de la expresión del marcador anti-apoptótico Bcl-2. Los resultados observados en el presente estudio sugieren posibles efectos neuroprotectores de la