

**S9: TOXICOLOGÍA.**

**ÍNDICE.**

S9: TOXICOLOGÍA.....	299
PROPOSED PHARMACY BASED PARTNERSHIP, INVOLVING PHARMACY SCHOOLS IN CUBA AND UNITED STATES.....	301
AIR POLLUTION AND GENETIC SUSCEPTIBILITY.....	302
PRACTICAL APPLICATION OF RISK ASSESSMENT AT A CONTAMINATED SITE IN LOS ANGELES, CALIFORNIA.....	303
IMPORTANCE OF LIVER TRANSPORTERS IN HEPATOTOXICITY INDUCED BY CHEMICALS.....	304
SAFETY DEMOSNSTRATION OF THE CIGB-814, HOPE AND A BETTER QUALITY OF LIFE..	305
DETECTION OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBON (PAH)-DNA ADDUCTS IN EPIDERMIS FROM WHALES.....	306
SEARCHING FOR THE ROLE OF MHCII GENES AND LINKS TO AIR POLLUTION.....	307
ADVANCES IN ECOLOGICAL RISK ASSESSMENT FOR CONTAMINATED SITES.....	308
WHAT DETERMINES THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO ACETAMINOPHEN HEPATOTOXICITY?.....	309
RIGID CLAY FOR REMOVE ENVIRONMENTAL CONTAMINANT.....	310
EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DE UN FERTILIZANTE ORGÁNICO.....	311
DETERMINACIÓN DE RESIDUOS PLAGUICIDAS PIRETROIDES EN MIEL DE ABEJA.....	312
DEGRADACIÓN DEL MIDAZOLAM Y EL FLUMAZENIL POR RADIACIÓN GAMMA EN DISOLUCIONES SINTÉTICAS.....	313
DEGRADACIÓN DEL DIAZEPAM POR RADIACIÓN ULTRASÓNICA, GAMMA Y UV (SOLAR-ARTIFICIAL).....	314
NANOCOMPOSITE TiO <sub>2</sub> /Ag. AGENTE ANTIBACTERIANO PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS.....	315
QUINCE AÑOS DE EXPERIENCIA EN LA EVALUACION DE LA SEGURIDAD TOXICOLOGICA DE PRODUCTOS NATURALES.....	316
INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS DE ARTEMISA REPORTADAS AL CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGÍA ENTRE 2000 Y 2014.....	317
RESPUESTA A HEBERNASVAC UNA VACUNA NASAL ADMINISTRADA EN CONEJOS: ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.....	318

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL IRRITANTE DEL COLUTORIO DE CALÉNDULA AL 10% SOBRE LA MUCOSA ORAL DEL HÁMSTER. ....		319
EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD A DOSIS REPETIDA (I.V) DEL AcM 5G4 (HERCEPTIN CUBANO) EN MACACA FASCICULARIS.....		320
EVALUACIÓN DEL POTENCIAL IRRITANTE DE DOS SOLUCIONES DE SALBUTAMOL 0.05% (SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIÓN) SOBRE LAS MUCOSAS ORAL Y NASAL. ....		321
EVALUACION DE LA SEGURIDAD TOXICOLÓGICA DEL POLVO DE Spirulina sp. ....		322
BEBIDAS FORTIFICADAS CON VIMANG: EVALUACIÓN DE SEGURIDAD TOXICOLÓGICA Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE. ....		323
EVALUACIÓN DEL POTENCIAL GENOTÓXICO DEL CIDEM 161 MEDIANTE EL ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS. ....		324
ESTUDIO TOXICOLÓGICO A DOSIS REPETIDA DE UN CANDIDATO VACUNAL TERAPEUTICO CONTRA LA VHB EN RATAS SD. ....		325
EVALUACIÓN MUTAGÉNICA DE 6 EXTRACTOS DE PLANTAS MEDICINALES. ....		326

PROPOSED PHARMACY BASED PARTNERSHIP, INVOLVING PHARMACY SCHOOLS IN CUBA AND UNITED STATES.

Deziel L<sup>1</sup>, Maravent S<sup>1</sup>, Jones R<sup>1</sup>, Sanchez-Baldoquin C<sup>1</sup>, Montes de Oca R<sup>2</sup>, Mangas R<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Nova Southeastern University College of Pharmacy, Fort Lauderdale, Florida, USA. <sup>2</sup>Laboratorio Antidoping. INDER. Cuba. <sup>3</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, Cuba. Email: [lisad@nova.edu](mailto:lisad@nova.edu).

Nova Southeastern University (NSU) is the second largest, nonprofit university in Southeast United States (US) with a major campus in Puerto Rico. The College of Pharmacy (COP) is the leading graduate of Hispanic pharmacists nationally. COP has a robust history of study abroad, including Asia, South America, Europe and North America. As Cuba-US relations reform, a growing pharmacy interest has emerged. COP seeks to lead the way internationally. Pharmacy stakeholders at COP with an interest in US-Cuba relations convened to identify potential opportunities. Stakeholders included College administrators, faculty, students, and alumni; and encompassed researchers, teachers, and clinicians. Both US and Cuban-born nationals were included. Opportunities for partnership are plentiful. COP Students can team with students from Institute of Pharmacy and Food (IFAL), University of Havana participating in classes, laboratory sessions, and seminars; learn advanced methods implemented by the anti-doping laboratory in Havana; study progressive manufacturing and biotechnology systems; bring clinical experience and resources to the Medico de Familia model of healthcare in hopes of improving patient care including treatments of minor ailments, medication reconciliation, drug labeling, and point-of-care testing. Students from IFAL are invited to COP in return. COP seeks to launch an enthusiastic partnership in Cuba. Numerous promising opportunities exist that will bridge the large Cuban community in South Florida to their native land, while offering COP students an exhilarating experience for learning. College delegates seek to learn more about the practice of pharmacy and policy issues that affect the proposed partnership going forward.









DETECTION OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBON (PAH)-DNA ADDUCTS IN EPIDERMIS FROM WHALES.

Elena E. Hernandez-Ramon<sup>1</sup>, John Pierce Wise<sup>2</sup>, Sr., Nancy Si<sup>1</sup>, Sandra S. Wise<sup>2</sup>, John Pierce Wise, Jr.<sup>2</sup>, and Miriam C. Poirier<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Carcinogen-DNA Interactions Section, LCBG, CCR, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD. USA. <sup>2</sup>Department of Pharmacology & Toxicology, School of Medicine, University of Louisville, KY. USA. E-mail: [elenah\\_itzel@yahoo.com](mailto:elenah_itzel@yahoo.com).

The 2010 Deepwater Horizon oil spill in the Gulf of Mexico resulted in an uncontrolled release of oil into the ocean for 87 days. When the well was capped, the largest environmental oil crisis in U.S. history had ended, but the environmental consequences of exposure to the oil and the chemical dispersants will continue for years. The aim of this work was to examine polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-DNA adducts in skin biopsies taken in the summer of 2012 from whales in the Gulf of Mexico, and to compare these with skin biopsies taken from whales in areas throughout the world known to have low oceanic levels of PAHs (the Sea of Cortez and Galapagos). Formalin fixed and paraffin embedded tissues were examined immunohistochemically using an antiserum elicited against r7, t8-dihydroxy-t-9,10-oxy-7, 8, 9, 10-tetrahydro-benzo[a]pyrene (BPDE)-DNA adducts that is specific for several carcinogenic PAHs bound to DNA. Slides were stained by Ventana, and the Aperio® system was used to automate, digitize and expedite pathology evaluations. Our results showed widespread nuclear localization of PAH-DNA adducts in all 15 of the whales taken from the Gulf of Mexico in 2012, and no detectable staining in 3 different whales biopsied in the Sea of Cortez and Galapagos several years earlier. Therefore, in 2012 the Gulf of Mexico whales carried high levels of epidermal PAH-DNA damage, and because this was not seen in whale biopsies taken from other oceanic areas it is possible that this damage was caused by the 2010 oil spill.

SEARCHING FOR THE ROLE OF MHCII GENES AND LINKS TO AIR POLLUTION.

Braulio Jimenez-Velez. School of Medicine, Department of Biochemistry; Center for Environmental and Toxicological Research, University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus. Puerto Rico. E-mail: [Braulio.jimenez@upr.edu](mailto:Braulio.jimenez@upr.edu).

During the last decades, cardiovascular and respiratory illnesses related to air pollution have increased dramatically in the US and Puerto Rico. Substantial evidence shows an elevated association between air pollution and health conditions such as respiratory illnesses, lung cancer, and cardiovascular disease mortality (respiratory track inflammation, acute bronchitis, COPD and asthma). The respiratory system can respond to air pollutants resulting in an acute or sudden reaction, or in a chronic or long persistent reaction leading to adverse health effects. Growing evidence shows an additional function of regulating immune responses through the production of cytokines and chemokine. We have reported the induction of pro-inflammatory mediators upon airborne particulate matter exposure (PM) in human lung cells. It is interesting to always find concomitant expression of the major histocompatibility complex (MHCII) with inflammation. Many non-APC have been reported to express MHCII molecules, the production of humoral factors, bronchial epithelial cells have the capacity to act as antigen-presenting cells because they have been reported to express not only major histocompatibility complex (MHC) class I and class II molecules, but also co-stimulatory molecules. Recent experiments in our laboratory show that expression of MHC class II in bronchial epithelial cells can be up regulated when exposed to PM<sub>2.5</sub> extract. Yet INF $\gamma$  potent inducer of CIITA (master regulator of MHCII) on cells exposed to PM<sub>2.5</sub> resulted to be negligible, however, CIITA, retained its expression. How can this be? We hypothesize that bronchial epithelium exposure to PM<sub>2.5</sub> results in CIITA expression by other mechanisms, which are discussed.



WHAT DETERMINES THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO ACETAMINOPHEN HEPATOTOXICITY?.

José E. Manautou. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, United States. E-mail: [jose.manautou@uconn.edu](mailto:jose.manautou@uconn.edu).

Treatment of mice with low hepatotoxic doses of acetaminophen (APAP) results in resistance to subsequent, more toxic doses of APAP. This phenomenon is known as “autoprotection”. Development of tolerance to APAP hepatotoxicity by repeated dosing is also seen in humans. Similarly, treatment of rodents with chemicals known as peroxisome proliferators also confers tolerance to APAP hepatotoxicity. Our laboratory is interested in studying the genetic determinants responsible for the heightened tolerance to APAP hepatotoxicity observed in these animal models. This presentation will highlight the results of studies analyzing differentially expressed hepatic genes in the APAP autoprotection and peroxisome proliferation mouse models. Interrogation of transcriptomic data using computational approaches has led to the identification of a selected number of genes and cellular pathways of potential importance to the development of resistance to APAP hepatotoxicity. The specific contributions of two of these genes, Vanin-1 (Vnn-1) and Flavin containing monooxygenase-3 (FMO3), have been further studied using knockout mice and chemical inhibition approaches. The identification of novel genetic determinants of susceptibility to chemical-induced hepatotoxicity provides new opportunities for the development of novel therapeutic modalities for treating acute and chronic liver diseases.





DETERMINACIÓN DE RESIDUOS PLAGUICIDAS PIRETROIDES EN MIEL DE ABEJA.

Paula Gaspar <sup>1</sup>, Aramando Romeu <sup>2</sup>, Yoagne Trapero <sup>3</sup>. <sup>1</sup>Centro de higiene y epidemiología de las Fuerzas Armadas de Angola, Angola<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones de Sanidad Vegetal (INISAV), Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas y Contaminación Ambiental (LARCA). <sup>3</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos IFAL, Universidad de la Habana. Calle 222 No. 2317 entre 23 y 31, La Coronela, La Lisa, La Habana, CUBA. CP 13600. E-mail: [yoagnetg@ifal.uh.cu](mailto:yoagnetg@ifal.uh.cu).

El uso frecuente e inadecuado de compuestos químicos, como los plaguicidas utilizados en actividades agropecuarias, traen consigo contaminación del medio ambiente. Estos, inciden en la actividad apícola, debido a que son recolectados, transportados y concentrados en la colmena, por las abejas durante la actividad de pecoreo, permaneciendo como residuos en la miel. La cuantificación de estos compuestos puede emplearse como un bioindicador, para monitorear el estado del medio ambiente en una región apícola, ya que la persistencia de estas sustancias tóxicas, perjudican directamente a todas las especies que interactúan con el entorno. Se validó el método de ensayo para la cuantificación utilizando muestras blanco de miel fortificadas con plaguicidas piretroides para la posterior cuantificación. Se determinaron residuos de plaguicidas piretroides en muestras de miel de abejas, para el consumo humano y se determinó su impacto ambiental. El método demostró ser lineal, preciso, exacto, robusto, selectivo y específico, para 7 compuestos de plaguicidas piretroides. De las 31 muestras estudiadas se cuantificó el tau-fluvalinato como el compuesto más frecuente para un 74.1% y la deltametrina para un 9.6%. Los Límites Máximos de Residuos (LMR) experimentales, revelan valores por encima de los establecidos por la unión europea, demostrando la contaminación de la miel. Se corrobora que las abejas y sus productos son empleados como bioindicadores del impacto de varios contaminantes ambientales incluyendo los plaguicidas. Los piretroides son agrupados de acuerdo a la ocurrencia de sus efectos adversos ambientales como que actúan a corto plazo en el ambiente cercano.

DEGRADACIÓN DEL MIDAZOLAM Y EL FLUMAZENIL POR RADIACIÓN GAMMA EN DISOLUCIONES SINTÉTICAS.

Michel Manduca Artilés<sup>a</sup>, Susana Gómez Gonzalez<sup>b</sup>, Maria A. González Marín<sup>a</sup>, Claudia Marchán Moreno<sup>a</sup>, Ulises J. Jauregui Haza<sup>a</sup>. <sup>a</sup> Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana, Avenida Salvador Allende # 1110 e/ Infanta y Rancho Boyeros, A.P. 6163, Plaza de la Revolución, 10400, La Habana, Cuba. <sup>b</sup> Laboratorios farmacéuticos AICA+, avenida 23 s/n e/ 268 y 270 San Agustín, La Lisa, La Habana, Cuba. E-mail: [cmarchan@instec.cu](mailto:cmarchan@instec.cu)

El creciente desarrollo de la industria farmacéutica y el elevado consumo de medicamentos en Cuba, en los últimos años, trae como consecuencia la entrada deslocalizada de una gran cantidad de sustancias químicas al medio ambiente. Dentro de las principales vías de ingreso se encuentran los efluentes y fangos de las estaciones depuradoras de aguas residuales; diferentes estudios reportan concentraciones de hasta los miles de microgramos/litros. La incapacidad de los sistemas biológicos convencionales de remover los contaminantes persistentes pone en peligro el frágil equilibrio natural del cual depende la vida en la Tierra; e impone la implementación de nuevas tecnologías entre las que destacan los procesos avanzados de oxidación. En el presente trabajo se estudió la degradación del midazolam y flumazenil en disoluciones acuosas sintéticas mediante el uso de radiación gamma y su intensificación con peróxido de hidrógeno y el reactivo Fenton. Las condiciones óptimas de trabajo se obtuvieron a pH 3 y a dosis de irradiación de 2500 y 1000 Gy para el midazolam y flumazenil respectivamente. Se obtuvo un 100 % de degradación en la intensificación de la degradación radiolítica con el reactivo Fenton a 100 Gy, para ambos fármacos en matrices sintéticas.

DEGRADACIÓN DEL DIAZEPAM POR RADIACIÓN ULTRASONICA, GAMMA Y UV (SOLAR-ARTIFICIAL).

Michel Manduca Artilles<sup>a</sup>, Susana Gómez González<sup>b</sup>, Maria A. González Marín<sup>a</sup>, Ulises J. Jauregui Haza<sup>a</sup>. <sup>a</sup> Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana, Avenida Salvador Allende # 1110 e/ Infanta y Rancho Boyeros, A.P. 6163, Plaza de la Revolución, 10400, La Habana, Cuba. <sup>b</sup> Laboratorios farmacéuticos AICA+, avenida 23 s/n e/ 268 y 270 San Agustín, La Lisa, La Habana, Cuba. E-mail: [mary@instec.cu](mailto:mary@instec.cu).

Estudio de degradación del diazepam (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) en agua residual mediante radiación gamma, ultrasonido de alta frecuencia, y radiación UV (artificial-solar), así como cada proceso intensificado con agentes oxidantes ( $H_2O_2$  y reactivo Fenton). Los parámetros que interfieren en la degradación del diazepam como potencia y frecuencia, dosis de irradiación, pH y concentración de los agentes oxidantes empleados fueron estudiados. La radiación gamma se realizó en un irradiador con fuente de  $^{60}Co$ , para la radiación UV artificial se empleó una lámpara de 11 watt y la sonificación se realizó a valores de frecuencia de 580 y 862 kHz con valores de potencia variados. En la radiólisis se obtuvo un 100 % de degradación a los 2500 Gy. Para la sonólisis se alcanzó a los 180 minutos un 28.3 % de degradación a 862 KHz de frecuencia y 30 W de potencia. En la fotólisis artificial se obtuvo un 38.2 % de degradación a los 300 minutos de exposición. La intensificación de cada proceso con  $H_2O_2$  incrementó la degradación del fármaco en comparación con ellos por si solos. Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron combinando los procesos con el reactivo de Fenton para concentraciones óptimas de  $H_2O_2$  de 2.95 mmol/L y  $Fe^{2+}$  de 0.06 mmol/L, alcanzándose un 100 % de degradación en un menor tiempo de tratamiento, con valores de dosis de 750 Gy en el caso de la radiación gamma. Los procesos optimizados fueron evaluados en aguas residuales, con una degradación total a los 10 minutos de reacción.







RESPOSTA A HEBERNASVAC UNA VACUNA NASAL ADMINISTRADA EN CONEJOS:  
ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

Barbara Gonzalez Navarro<sup>1</sup>, Julio Cesar Aguilar<sup>1</sup>, José Suarez Alba<sup>1</sup>, Rosalina Caraballo<sup>1</sup>, Ana Mayda Valdez<sup>1</sup>, Dania Bacardí<sup>1</sup>, Lisett Aldana<sup>1</sup> y Jorge Castro<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado 6162, La Habana 10600. Cuba. CP 10600. email. [barbara.gonzalez@cigb.edu.cu](mailto:barbara.gonzalez@cigb.edu.cu).

La enfermedad hepática progresiva por VHB evoluciona a cirrosis hepática y cáncer del hígado en aproximadamente el 25% de los portadores y mueren más de un millón anualmente. El objetivo del estudio fue demostrar los efectos adversos y reversibilidad en conejos, de la exposición repetida del candidato vacunal HeberNasvac por vías intranasal y subcutánea simultáneamente y compararlos con la vía intravenosa a través de la patología anatómica. Se utilizaron 60 conejos, 30/sexo de aproximadamente 2 Kg. Se conformaron ocho grupos (6-12 animales/sex): Control, Placebo y seis grupos tratados recibieron dosis de 28.6 and 57.1 µg/kg. Los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico y exsanguinación. Los órganos fueron fijados en formol neutro al 10%. La cavidad nasal fue decalcificada en una solución de EDTA por tres semanas. Los tejidos fueron procesados en parafina, cortados a 4 µm y teñidos con H-E. No se reportaron signos de toxicidad, muertes y cambios morfológicos en órganos y tejidos alejados del sitio de aplicación incluyendo el cerebro, observación relevante teniendo en cuenta la ruta que puede recorrer el fármaco después de administrado por vía intranasal. El grado de irritabilidad en el sitio de administración estuvo entre MÍNIMO y NINGUNO, además se observaron cambios en los tejidos que parecen estar muy relacionados con el efecto inmunoestimulador de la vacuna intranasal y debieran ser considerados si son extrapolados al humano ofreciendo muchas ventajas.









BEBIDAS FORTIFICADAS CON VIMANG: EVALUACIÓN DE SEGURIDAD TOXICOLÓGICA Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE.

María Regla Pérez Capote<sup>1</sup>, Irania Guevara Orellanes<sup>1</sup>, Caridad Clara Rodríguez<sup>1</sup>, Masiel Gutiérrez Bueno<sup>1</sup>, Yusimí Hernández Oliva, José Luis Rodríguez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Grupo Empresarial LABIOFAM, La Habana, Cuba. <sup>2</sup> Instituto de Investigaciones para la Industria Alimenticia (IIIA), La Habana, Cuba. E-mail: [mreglap@infomed.sld.cu](mailto:mreglap@infomed.sld.cu).

Comer alimentos sanos con valor nutricional agregado es tendencia mundial para prevenir enfermedades. La Organización Mundial de la Salud estima que se han incrementado alarmantemente los índices de enfermedades crónicas degenerativas asociadas a la falta de consumo de antioxidantes en la dieta. La incorporación de extractos, derivados de productos naturales de demostrada actividad antioxidante, a bebidas, constituye una alternativa con valor nutricional agregado, convirtiéndolas en un alimento funcional. En este sentido, el Grupo Empresarial LABIOFAM, ha venido trabajando en la introducción de formulaciones de refrescos gaseados y elixires fortificadas con extracto acuoso concentrado Vimang, un producto natural antioxidante. Se realizaron estudios de inocuidad a través de un ensayo de toxicidad aguda oral en ratas (dosis 2000 mg/kg), actividad antioxidante a través del secuestro del radical DPPH y contenido de polifenoles por el método de Folin-Ciocalteu. Como resultados se obtuvo que el Refresco gaseado de cola con Vimang y los elixires administrados por vía oral, no ocasionaron letalidad, signos de toxicidad, alteraciones macroscópicas, ni alteraciones en la ganancia de peso corporal durante el período de estudio. Se obtuvo una actividad antioxidante superior al 50% en el refresco gaseado y para los elixires entre un 20 y 30% de actividad. Adicionalmente se evidenció la presencia de polifenoles en las formulaciones. Teniendo en cuenta estos resultados las formulaciones evaluadas presentan bajo potencial de toxicidad y actividad antioxidante, lo que los convierte en un alimento con valor nutricional agregado.



ESTUDIO TOXICOLÓGICO A DOSIS REPETIDA DE UN CANDIDATO VACUNAL TERAPEUTICO  
CONTRA LA VHB EN RATAS SD.

Zonia Martínez Benítez<sup>1</sup>, Dania Bacardi Fernandez<sup>2</sup>, Karelía Cosme Díaz<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos, La Habana, Cuba. <sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba E-mail: [zoniamb@ifal.uh.cu](mailto:zoniamb@ifal.uh.cu).

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) supone un problema de salud pública importante. La infección por el VHB es responsable de 1,5 millones de muertes anuales por cirrosis y carcinoma hepatocelular. La inmunoterapia con vacunas en el tratamiento de la infección crónica por el VHB no sólo ha abarcado las vacunas profilácticas anti-hepatitis B disponibles en el mercado, sino el desarrollo de nuevos candidatos vacunales con fines terapéuticos. En el presente trabajo se exponen los resultados del estudio toxicológico a dosis repetida realizado a un candidato vacunal terapéutico contra la Hepatitis B adyuvada en hidróxido de aluminio. El producto se administró en todos los casos por vía intramuscular y se emplearon ratas Sprague- Dawley (SD) de ambos sexos. Se evaluaron tres niveles de dosis, 30,60 y 100 veces la dosis terapéutica. De los resultados obtenidos pudimos concluir que en el rango de dosis ensayado la vacuna no es tóxica, ni provoca efectos sistémicos adversos en la especie utilizada. En las observaciones macroscópicas realizadas a los órganos estudiados no se reportaron alteraciones.

