

Cianobacterias y Cianotoxinas. Efectos en la salud humana.

Casos informados y primeros acercamientos al estudio epidemiológico

Daniela Sedan y Darío Andrinolo

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Resumen

Hace ya muchos años que se conocen, aunque aisladamente, casos de muertes o daños en la salud humana y animal relacionados con la exposición de éstos a aguas contaminadas con cianobacterias y sus toxinas. De estos casos y de estudios realizados sobre poblaciones expuestas se ha recabado una interesante cantidad de datos que tienen utilidad como evidencia en la necesaria epidemiología que debe realizarse en referencia a estos casos.

La utilidad de estas evidencias radica en contar con una buena definición del caso clínico, una buena caracterización de las condiciones de exposición a cianobacterias y sus toxinas y la disposición de una base de datos que permita consultar y comparar dichos datos.

La información con la que contamos surge principalmente de una serie de afecciones a la salud humana, debida a exposiciones agudas o crónicas a estas toxinas, que varían desde síndromes gastrointestinales, alteraciones respiratorias y cutáneas, promoción de tumores, hasta la muerte por fallo hepático con la importante característica de encontrarse ausente cualquier otro agente etiológico que usualmente puede ser el causante de estas afecciones.

Debido a que los florecimientos de cianobacterias toxígenas constituyen uno de los graves problemas sanitarios relacionados con la fuerte eutrofización de los ambientes naturales, principalmente cuerpos de agua utilizados para obtener agua potable o como lugares de recreación, y a la ausencia de características especiales de estas intoxicaciones, que las distinguan de otro tipo de afecciones que cursan con una sintomatología similar, es posible que las mismas puedan pasar desapercibidas o sean sub-diagnosticadas.

Como consecuencia de ello surge la necesidad de poner en conocimiento del personal involucrado en el cuidado de la salud como médicos, bioquímicos, enfermeras, terapeutas, las características y existencia de casos documentados de daños o intoxicaciones debidas a diversas formas de contacto de la población con las cianobacterias y sus toxinas; con el fin de que incluyan esta posibilidad dentro de su práctica diagnóstica diaria.

En este capítulo se discutirán los principales casos de afecciones a la salud humana vinculados con exposiciones agudas o crónicas a cianobacterias y sus toxinas, describiéndose las condiciones de exposición, sintomatología y evolución de los pacientes y alteraciones en los parámetros de laboratorio.

Con el fin de una mejor comprensión dividiremos los casos en aquellos que generan efectos sobre la salud a corto plazo, los cuales derivan principalmente de intoxicaciones de tipo agudo, y los que producen efectos a largo plazo usualmente debidos a intoxicaciones crónicas con estas cianobacterias y sus toxinas. Finalmente comentaremos los primeros estudios de tipo epidemiológico realizados hasta el momento.

Palabras clave: casos informados, cianobacterias y cianotoxinas.

1. Efectos sobre la salud a corto plazo

Estos casos de intoxicaciones resultan de la exposición a fuertes florecimientos de cianobacterias toxígenas en diferentes situaciones, pudiendo resultar los efectos tóxicos observados en ciertos casos del contacto directo del individuo con las cianobacterias y por ende con las toxinas contenidas en el interior de estas células. Otros casos de intoxicación pueden surgir de contactos con las toxinas liberadas en el agua producto de una lisis celular natural, como en un florecimiento senescente, o de una lisis artificial provocada por el agregado de sustancias empleadas en procesos de potabilización o remoción, como cloro o sulfato de cobre.

Existe una gran cantidad de afecciones gastrointestinales o hepáticas relacionadas con la liberación de las cianotoxinas al agua ya sea natural o artificialmente. Tampoco debemos olvidar las afecciones pulmonares y cutáneas producto del contacto directo con los florecimientos como ocurre en actividades recreacionales o en el caso de ciertos trabajadores como los guardavidas que presentan alteraciones gastrointestinales e importantes rash cutáneos en la zona inguinal y axilar donde los trajes de baño ejercen mayor presión y pueden quedar retenidas una importante cantidad de cianobacterias.

Los casos comentados a continuación involucran principalmente intoxicaciones de tipo agudo, donde uno o varios individuos se encuentran expuestos a una dosis relativamente alta del agente tóxico causante.

1.1. Gastroenteritis cianobacterianas

Los primeros registros de alteraciones gastrointestinales resultantes del contacto de la población con las toxinas cianobacterianas datan de 1931, cuando fueron informados una gran cantidad de casos de gastroenteritis en varias ciudades a orillas del río Ohio. En aquel momento se había producido un intenso florecimiento de cianobacterias en uno de los afluentes del río, el cual fue llevado por la corriente río abajo, dejando a su paso los casos referidos de gastroenteritis sin encontrar otro agente causal responsable de la afección (1).

Alteraciones similares se observaron en Harare, Zimbawe, donde los niños de ciertas áreas de la ciudad abastecidas por un reservorio particular de agua desarrollaban gastroenteritis año a año coincidentemente con la senescencia de un florecimiento de *Microcystis sp.* sin que existiera otro agente etiológico usual de gastroenteritis. Sin embargo, no se producían estas afecciones en niños de otras regiones de la ciudad abastecidas por otros reservorios (2).

Uno de los peores eventos tóxicos gastrointestinales, incluso con algunos casos letales, relacionado con cianotoxinas ocurrió en Bahía, Brasil en 1988. En Paulo Alfonso una región de Bahía, Brasil, luego de la instalación de la represa de Itaparica, se produjo una severa epidemia de gastroenteritis, en la cual fueron informados cerca de 2000 casos en un período de 42 días, 88 de los cuales resultaron fatales siendo los afectados principalmente niños. Se tomaron muestras de agua de bebida, sangre y heces de los pacientes, las cuales fueron testeadas bacteriológica, virológica, parasitológica y toxicológicamente en busca de posibles agentes causantes de la epidemia, resultando negativos todos los estudios. Sin embargo, se encontraron evidencias que relacionaron este importante problema sanitario con un florecimiento de cianobacterias de los géneros *Anabaena* y *Microcystis*. Esta relación se apoyó también en que las personas afectadas fueron principalmente aquellas que ingirieron aguas que sólo habían sido hervidas siendo la epidemia de gastroenteritis se registrada solo a zonas abastecidas por esta represa (3).

Existen también casos de malestares gastrointestinales relacionados con la presencia de florecimientos de diversos géneros de cianobacterias descritos en USA y Australia donde un importante porcentaje de la población sufrió síntomas de gastroenteritis luego de un período de 5 días tras el contacto con aguas que habían sido tratadas con sulfato de cobre para la remoción de estas cianobacterias, sin que existieran otros organismos presentes que pudieran ser responsables de dichas afecciones (4).

Se han informado casos de intoxicación con cianobacterias y sus toxinas, ocurridos en Europa, por ingesta en el agua de bebida como el ocurrido en una refinera de azúcar en Suiza donde accidentalmente se dio acceso a la red de suministro de agua potable de la planta al agua del río sin tratar, donde en ese momento se estaba desarrollando un florecimiento de *Plankthotrix agardhii* con un nivel tóxico de aproximadamente 1 µg MC-LR equivalente/L. En los siguientes días 121 personas expuestas desarrollaron síntomas como diarrea, vómitos, dolores de cabeza, debilidad y dolor muscular y abdominal (5).

Como mencionamos anteriormente la vía de exposición más común a nivel mundial es la ingesta de agua contaminada con cianobacterias y sus toxinas. Por otra parte se ha informado la presencia de estas cianobacterias y sus toxinas en el agua potable de numerosos países del mundo como Argentina, Alemania, Australia, Finlandia, Israel e Italia entre otros (6, 7).

Sumado a esto una gran cantidad de personas en el mundo no tienen acceso a agua potable y simplemente utilizan para beber aguas que someten únicamente a un tratamiento de hervido, lo cual exacerbaría más el problema debido a que las cianotoxinas son termoresistentes.

Los casos medianamente severos de gastroenteritis relacionada con la exposición a cianobacterias y sus toxinas no concluyen con los casos presentados en esta revisión siendo posible que muchos otros hayan pasado desapercibidos, por lo cual es necesario comenzar a realizar en nuestro país estudios epidemiológicos que ayuden al correcto diagnóstico de los mismos.

1.2. Fallo hepático severo

Si bien la población que entra de alguna manera en contacto con las toxinas cianobacterianas está en riesgo de sufrir importantes afecciones en su salud, algunos individuos en particular se presentan más susceptibles. Tal es el caso de los niños, cuya relación entre el volumen de agua ingerido por unidad de peso corporal es mayor que para un adulto, o de aquellas personas que presentan una enfermedad de base como hepatitis virales o provocadas por otros tóxicos, cirrosis, síndrome de hígado graso o disfunciones renales que pueden derivar en una terapia de diálisis donde el paciente está expuesto vía intravenosa a grandes cantidades de agua.

Uno de los casos más graves de intoxicaciones humanas con cianotoxinas fue el ocurrido en 1996 en Caruaru, Brasil, donde 131 pacientes fueron sometidos a diálisis con agua contaminada con estas toxinas debido a un inadecuado tratamiento de la misma. 100 de esos pacientes desarrollaron rápidamente fallo hepático agudo y más de 50 murieron luego de la exposición al agua contaminada (8).

Los pacientes presentaron inicialmente síntomas de malestar general, letargo, mialgias y debilidad; los cuales en general estaban acompañados por síntomas de tipo neurológico como dolor de cabeza y dificultades visuales e incluso ceguera en algunos casos. Además todos los pacientes refirieron un importante dolor abdominal localizado en general en el hipocondrio derecho, presentando hepatomegalia sin esplenomegalia, náuseas y vómitos. Algunos de los pacientes también presentaron ictericia, sangrado gastrointestinal e hipoglucemia sintomática. A este cuadro clínico se lo denominó "Síndrome de Caruaru".

Los síntomas de tipo neurológicos remitieron completamente luego de 1 a 2 semanas de la exposición a la toxina, por lo cual ninguno de los sobrevivientes presentó este tipo de alteraciones en forma permanente.

Debido a la falta de monitoreo en el cuerpo de agua que abastecía a la clínica, no fue posible confirmar la presencia de algún florecimiento. Sin embargo, a partir del conocimiento en ese momento sobre los daños que pueden provocar estas toxinas, los eventos de intoxicación que se habían informado y la evaluación de los informes realizados con anterioridad que daban cuenta de la presencia de florecimientos, princi-

palmente de los géneros *Microcystis*, *Anabaena* y *Cylindrospermopsis*, al menos hasta 1990 en ese reservorio de agua; es que surgen como posibles responsables de este grave incidente las cianotoxinas.

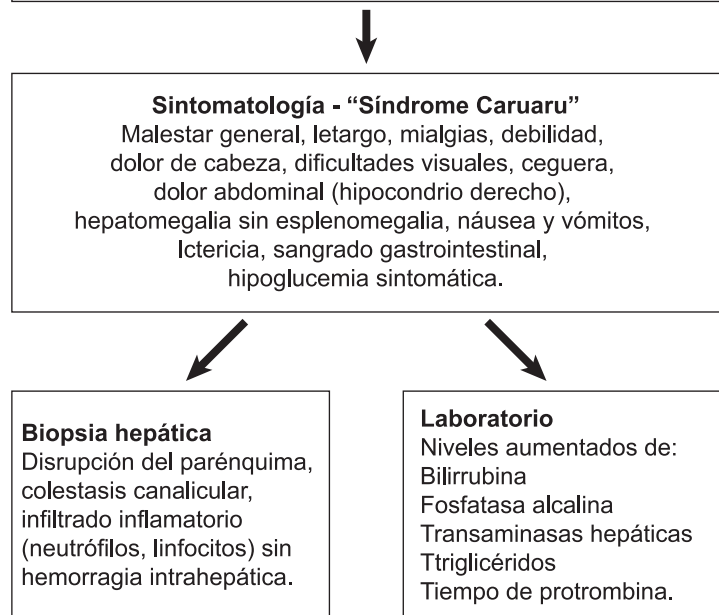
A partir de esto se realizaron estudios sobre muestras del sistema de purificación de agua (resinas de intercambio iónico, carbón activado, filtros de arena) utilizado en la clínica, así como sobre muestras biológicas de los pacientes intoxicados.

En las muestras del sistema de purificación de agua se pudo confirmar la presencia de Microcystina -LR.

A nivel histológico en las muestras de hígado de los pacientes fallecidos se encontraron alteraciones similares a las descritas en los estudios en animales: disrupción del parénquima hepático, colestasis canalicular, importante infiltrado inflamatorio constituido principalmente por neutrófilos y algunos linfocitos en el tracto portal; mientras que a diferencia de lo observado en el modelo animal de intoxicación con MC-LR no se evidenció en este caso hemorragia intrahepática (9).

Asimismo se estudiaron los parámetros bioquímicos en suero, encontrándose niveles elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas hepáticas y de triglicéridos. También se observó una prolongación en el tiempo de protrombina. Todos estos valores retornan a niveles normales luego de algunas semanas a medida que los pacientes van recuperándose.

En estudios posteriores realizados en el CDC (Centers for Disease Control) en Atlanta Georgia, USA, se pudo confirmar la presencia de MC-LR en suero (10 ng ml^{-1}) y en hígado ($0.1 \text{ a } 0.5 \text{ ng mg}^{-1}$) de los pacientes.



Un caso similar a esta intoxicación ocurrida en una clínica de diálisis privada de Caruaru, ocurrió en otra clínica de diálisis en Río de Janeiro en el año 2001 donde 44 pacientes fueron expuestos de la misma forma aunque a concentraciones menores de toxina en el agua, con lo cual no se produjeron casos fatales ni del impacto de los ocurridos en Caruaru en 1996 (10).

Fig. 1. Incidente Caruaru. Uno de los casos mas graves de intoxicaciones humanas con cianotoxinas. Sintomatología, laboratorio y biopsia hepática de pacientes fallecidos.

1.3. Daños producidos por exposiciones recreacionales

Como hemos comentado, cuando la población entra en contacto con las cianobacterias y sus toxinas se producen daños a la salud de diversas características y variada intensidad, dependiendo de la vía de contacto, la cianobacteria y cianotoxina involucrada y características propias del sujeto expuesto.

La exposición recreacional, que frecuentemente provoca incidentes tóxicos, puede combinar varias vías de ingreso, oral, inhalatoria y cutánea. En estos casos pueden producirse reacciones adversas sobre la salud por el poder tóxico de la toxina en si misma, así como otras derivadas de procesos irritativos y/o alérgicos. Así, los casos debidos a exposiciones recreacionales, que comentaremos en esta sección, abarcan alteraciones gastrointestinales, afecciones pulmonares y rash cutáneos.

Los primeros casos de exposiciones recreacionales informados datan de 1959 en Saskatchewan, Canadá. En este incidente 30 personas enfermaron luego de ingresar a nadar en un lago con un importante florecimiento de cianobacterias, a pesar de las advertencias y la muerte de animales que habían ocurrido en ese lugar. Los síntomas que desarrollaron fueron dolores de cabeza y musculares, náusea, dolores abdominales y diarrea. Uno de esos pacientes era un médico que había ingerido accidentalmente 300 ml de esa agua. En la materia fecal de ese paciente se pudieron identificar células de *Microcystis spp* y tricomas de *Anabaena circinalis* (11).

1.3.1. Microcystinas

Recientemente se han producido casos de intoxicación aguda en nuestro país, como el ocurrido en enero de 2007 en Concordia, Entre Ríos, donde un joven estuvo expuesto a un intenso florecimiento de *Microcystis spp* en Salto Grande.

Este joven de 19 años estaba realizando deportes náuticos en el lago, cuando por un desperfecto de la moto de agua, termina en una bahía inmerso en un intenso florecimiento que el mismo joven refiere como una capa verde espesa similar a una “sopa de arvejas”. El joven con el fin de resolver la situación se sumerge en el agua y permanece inmerso en ella durante unos cuantos minutos, tras lo cual comienza a nadar hacia la orilla arrastrando consigo su moto de agua. Al salir del agua se encuentra cubierto con estas algas.

De las actividades realizadas por esta persona en esas aguas podemos inferir que ha estado expuesto por varias vías a las cianobacterias y sus toxinas, principalmente por vía inhalatoria (aerosoles generados por la moto de agua), vía dérmica y vía oral al sumergirse en el agua.

Pocas horas después de ocurrida esta exposición el paciente comenzó con trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y debilidad muscular. El primer diagnóstico fue stress y se le recomendó descanso.

A los 4 días el paciente ingresó en una institución médica en muy mal estado general, con dificultad respiratoria, taquipnea, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y oliguria. Luego de la evaluación inicial el diagnóstico fue Neumonía atípica.

El paciente fue ventilado mecánicamente de forma inmediata, mantuvo un estado grave por 2 o 3 días y luego comenzó a revertir lentamente su estado.

Este paciente presentó una acidosis respiratoria compensada con PO_2 baja y PCO_2 aumentada, estos parámetros normalizaron con asistencia respiratoria mecánica, al igual que los valores de saturación de hemoglobina.

Los parámetros clínicos del paciente fueron evolucionando durante las primeras horas indicando daño hepático y renal. Se encontraron niveles elevados de las enzimas marcadoras de daño hepático γ GT, ALT, AST, así como aumentos en la glucemia del paciente.

También los niveles de Urea y Creatinina se presentaron elevados indicando posibles alteraciones renales. Estos valores retornaron a la normalidad luego de 15 días y el paciente no presenta, hasta hoy, secuelas de esta intoxicación con cianobacterias.

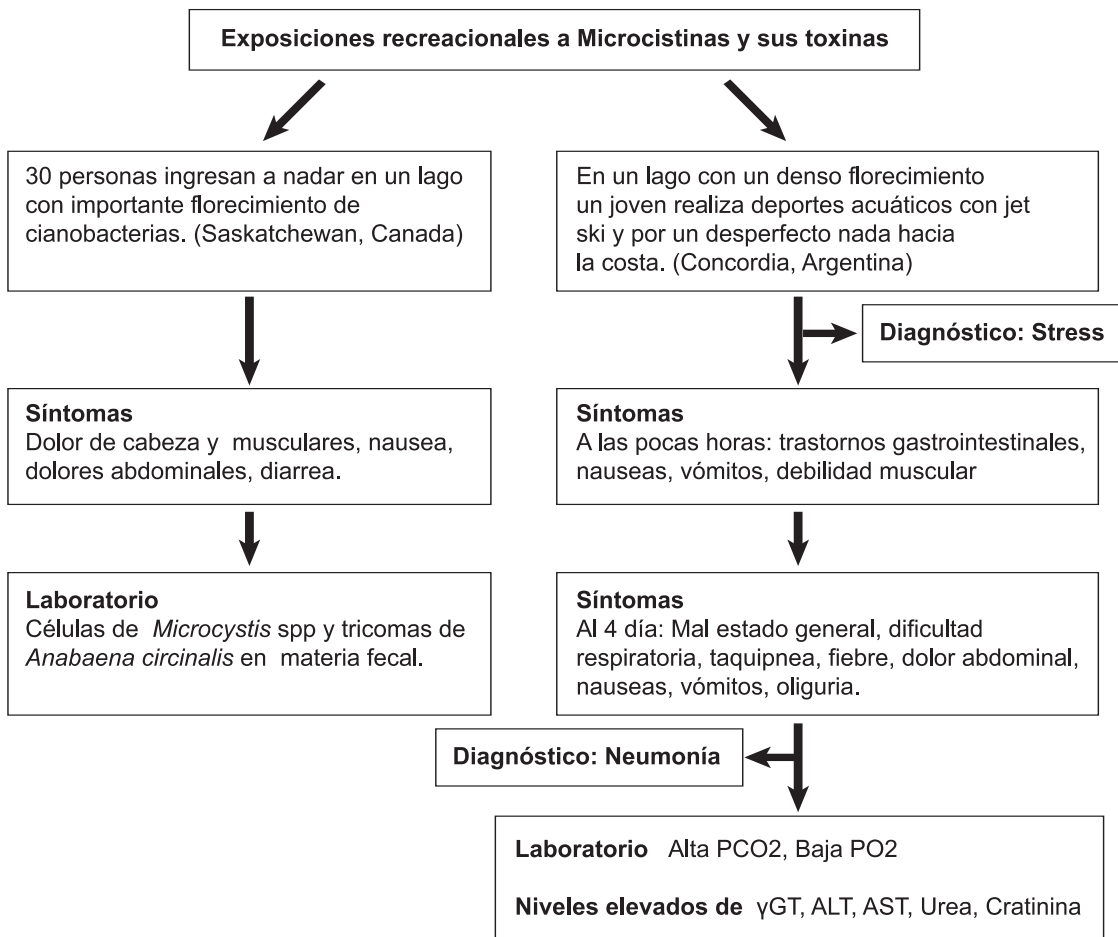


Fig. 2. Diferentes cuadros clínicos resultantes de exposición recreacional a cianobacterias y sus toxinas.

Dos casos similares a éste fueron informados en el año 1990 por Turner y col. (12) donde dos soldados británicos sufrieron un cuadro similar a éste, luego de estar expuestos a un florecimiento de *Microcystis aeruginosa* por haber ingerido este agua contaminada mientras realizaban ejercicios de canotaje, siendo diagnosticados también con neumonía atípica, ya que los estudios realizados en ellos para detectar microorganismos comúnmente responsables de neumonías resultaron negativos, al igual que en el caso ocurrido en Concordia en 2007.

1.3.2. Anatoxinas

Los casos de intoxicaciones humanas no letales, en su mayoría, que se manifiestan como trastornos gastrointestinales agudos (por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea), se han atribuido a la ingestión de agua de los lagos que contienen especies los géneros *Anabaena* y *Microcystis* (13). Varios de estos casos fueron documentados por la detección de *Anabaena*, ya sea sola o con *Microcystis*, en las heces. Se ha demostrado reacción alérgica a *Anabaena* sp en una mujer joven que desarrollaba erupciones cutáneas papulo-vesiculares cada vez que nadaba en un lago que contenía una floración de las algas (13).

Anatoxina-a fue implicada en la muerte de un joven estadounidense de 17 años de edad, quien murió dos días después de ingerir agua al nadar en un estanque que contenía una floración de algas (14). El joven

entró en shock antes de morir por paro cardíaco. Una amiga adolescente que también ingirió agua del estanque, mientras nadaba, enfermó con diarrea grave y dolor abdominal, pero sobrevivió. Otros tres adolescentes que nadaban en el estanque al mismo tiempo que los anteriores, pero que no se habían sumergido en el agua, desarrollaron síntomas menores. Las pruebas de muestras de heces de los dos niños afectados revelaron la presencia de células de *A. flos-aquae* (14). Los resultados de los análisis iniciales realizados en hígado, sangre y humor vítreo del joven fallecido indicaron la presencia de anatoxina, siendo negativas para otras toxinas de cianobacterias (MCs, Cyls y STXs). El médico forense concluyó que anatoxina-a fue la causa más razonable de la muerte sobre la base de la información disponible, pero el diagnóstico definitivo fue dudoso por el retraso entre la exposición y toxicidad manifiesta además de la falta de otras muertes humanas relacionadas con anatoxina-a (14).

1.4. *Cylindrospermopsinas en el agua potable*

Como la mayoría de las toxinas algales las *cylindrospermopsinas* (Cyls) tuvieron su presentación con un evento de intoxicaciones múltiples en el año 1979, ocurrido en Palm Island, Australia, que afectó a 148 personas de las cuales 138 eran niños entre 2 y 16 años. Las personas afectadas, presentaban anorexia, hepatomegalia, y 138 debieron ser hospitalizadas. Los exámenes clínicos mostraron niveles anormales de proteínas, glucosa y cuerpos cetónicos tanto en plasma como en orina. La Intoxicación progresa hacia un shock acidótico y diarreas sangrantes (15).

Las miradas se dirigieron hacia el agua ya que durante días previos había presentado olores desagradables que habían llegado hasta los hogares a pesar de los tratamientos de potabilización de rutina por cloración. En la fuente de agua de abastecimiento del pueblo estaba en curso un florecimiento cianobacteriano. Una de las especies presentes mas prevalentes en el reservorio fue determinada como *Cylindrospermopsis raciborskii*.

El detonante de la intoxicación ocurrió cuando el alguicida sulfato de cobre fue utilizado a fin de eliminar la presencia de la Cianobacterias del reservorio, el florecimiento fue eliminado y las toxinas quedaron libres en el agua y no fueron retenidas en la planta potabilizadora alcanzando la red domiciliaria (16).

En América existen varias especies de *cylindrospermopsis* potencialmente tóxicas, sin embargo a la fecha se han determinado toxinas paralizantes (STXs) y MCs pero no Cyls (17).

1.4. *Dermatitis cianobacteriana*

La Figura 3 muestra inflamación cutánea con eritema ampollado y descamación dentro de las 12 hs. a partir de la exposición a un florecimiento cianobacteriano con presencia mayoritaria de *Lyngbia sp.* Es una de las más comunes afecciones que sufren cientos de personas todos los años al bañarse en aguas con florecimientos y que refieren picazón y enrojecimiento de la piel más evidente en las zonas donde ajusta la ropa. Este tipo de afecciones se atribuyen a los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular de las células de las cianobacterias, fundamentalmente al Lípido A, sin embargo hasta ahora no hay en la literatura científica suficientes datos como para sustentar esta idea tan ampliamente distribuida (18).



Fig. 3. Foto tomada de Gary Winston, 2010, donde se observan alteraciones cutáneas luego de una exposición a cianobacterias (18).

Así, a los LPS Cianobacterianos se les atribuyen un amplio rango de efectos patológicos en seres humanos, desde problemas gastrointestinales, signos cutáneos, alergias, afectaciones respiratorias, dolores de cabeza y fiebre.

La explicación que aparece como más factible se basa en dos premisas:

- Primera: Los LPS de las bacterias Gram-negativas heterotróficas están implicados en la morbilidad y mortalidad en un gran número de afecciones bacterianas.
- Segunda: los LPS de las Cianobacterias (identificadas por la comunidad científica dentro del grupo de bacterias Gram-negativas) tendrían la misma capacidad tóxica que sus parientes heterotróficas.

Sin embargo, Netea y col. (19) sugieren que es incorrecto asumir que los LPS de las distintas bacterias poseen similares efectos biológicos y que la diferencia entre los LPS de las distintas especies puede ser mayor a la considerada actualmente.

De hecho poco se sabe de los LPS de cianobacterias, los que se estiman con mucho menos potencial tóxico comparado con los LPS de enterobacterias. Además existe débil evidencia de que los LPS de cianobacterias inicien reacciones cutáneas en personas sanas expuestas ocupacionales o recreacionalmente. Incluso existe controversia en cuanto a que las respuestas respiratorias agudas puedan atribuirse a los LPS más que a las cianotoxinas.

En conclusión, falta aun mucho por investigar y descubrir para poder dar una respuesta a porque se producen afecciones como la que muestra la figura.

2. Efectos sobre la salud a largo plazo

Si bien las intoxicaciones de carácter agudo son las que exponen más claramente la problemática sanitaria con respecto a los florecimientos cianobacterianos en el mundo, debemos tener bien presente que esa no es la única forma de intoxicación posible con estas toxinas, sino que puede existir una forma mucho más silente pero que también genera a largo plazo importantes problemas de salud.

Al recordar que en un gran número de ciudades en todo el mundo se ha comprobado la existencia de cianobacterias y/o cianotoxinas en reservorios de agua que abastecen las plantas potabilizadoras, en lagos, pozos o directamente en el agua potable, es muy fácil imaginar que al menos un porcentaje de la población puede estar expuesto por vía oral a dosis bajas de estas toxinas en forma crónica, al ingerirlas en el agua de bebida.

Sin embargo, la ingesta oral y crónica de estas toxinas no solo se ocurre con el agua de bebida, sino también con el consumo de pescados obtenidos de fuentes contaminadas con cianobacterias tóxicas, en los cuales pueden presentarse ciertos efectos de bioacumulación de la toxina. No debemos dejar de considerar que para un sector de la población, quizás afectado también por otras carencias, estos pescados pueden constituir una de sus únicas fuentes de alimento y proteína.

Hoy en día existe una importante tendencia, en especial en los países desarrollados, a emplear terapias alternativas o complementarias basadas en consumo de suplementos dietarios compuestos por cianobacterias no tóxicas como *Spirulina* (o *Arthrospira*) por sus presuntas propiedades benéficas y su alto contenido proteico. Esto podría constituir un nuevo escenario de intoxicaciones crónicas por el consumo de estos suplementos contaminados con cianotoxinas, ya que hasta el momento no está estrictamente regulado el control y utilización de los mismos.

2.1. Exposición crónica y elevados índices de cáncer primario de hígado

Uno de los mayores rangos de incidencia de cáncer hepatocelular en el mundo es el registrado en China (20, 21). Dentro del conjunto de complejos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de esta

afección encontramos en los primeros lugares a la infección con el virus de la hepatitis B y la ingesta de alimentos, como el maíz, contaminados con Aflatoxina B₁. El siguiente factor de riesgo reconocido en este sentido es la fuente de agua de bebida utilizada por una determinada población.

Debemos considerar que la distribución de los casos de cáncer hepático presenta un importante componente geográfico, que hace que por ejemplo en el sud-este de China existan tasas que varían desde 15 casos en 100.000 habitantes en algunas localidades hasta 60 en 100.000 en ciudades cercanas.

Se han observado en China, importantes diferencias en cuanto a la tasa de muerte por cáncer de hígado dependiendo de cual era la fuente de provisión de agua, siendo considerablemente menores cuando la población utilizaba agua de pozos profundos respecto de aquellos casos donde la fuente estaba constituida principalmente por lagunas o estanques donde se generaban importantes florecimientos cianobacterianos.

Esto motivó el estudio llevado a cabo en China durante el período 1993-1994 (22, 23), donde se evaluaron los niveles de MCs en aguas de pozos, estanques y lagunas que eran utilizados como fuente de agua de bebida por una población residente en una zona endémica de cáncer primario de hígado, encontrándose una correlación positiva entre los niveles de la toxina en el agua y la incidencia de cáncer primario de hígado en dicha población. Pero una correlación positiva no indica causalidad, por lo cual es necesario seguir investigando.

3.2. Daño hepático crónico

En nuestros días es común, sobre todo en los países industrializados, el consumo de suplementos dietarios a base de cianobacterias no tóxicas, principalmente compuestos por *Spirulina* spp y *Aphanizomenon flos-aquae*, debido a los beneficios sobre la salud que se les han atribuido. De esta forma son utilizados por algunos pacientes para favorecer un descenso de peso, mejorar el estado de alerta y concentración, aumentar la energía, como antidepresivos y para “desintoxicarse” (24). Incluso son utilizados en ciertos casos en niños como terapia alternativa para tratar los desórdenes de atención e hiperactividad.

Debido a que estos suplementos no son considerados como medicamentos, no están regulados o controlados ni existen niveles guía sobre la presencia de toxinas en ellos.

En relación al consumo de suplementos dietarios a base de cianobacterias, se ha informado un caso ocurrido en Oregón donde una mujer de 34 años fue hospitalizada al presentar una disfunción hepática progresiva. La paciente fallece luego de dos meses del ingreso. En la investigación post-mortem se observó una avanzada hepatitis y cirrosis, se descartó el consumo de alcohol como la causa de este padecimiento, mientras que se confirmó un consumo crónico de suplementos a base de *A. flos-aquae*. Se analizaron remanentes de dos de los suplementos consumidos por la paciente encontrando niveles de 2.62 y 4.06 µg MC-LR equiv/gr. de peso seco de producto. También se analizó la presencia de MC-LR en una muestra de hígado de la paciente por inmunoblotting encontrándose un resultado positivo (25).

En otras investigaciones se ha podido demostrar una correlación positiva entre la presencia de MC-LR en suero con valores plasmáticos alterados de las enzimas marcadoras de daño hepático; tal es el caso del estudio llevado a cabo en muestras de sangre de pescadores expuestos a cianobacterias en niveles superiores a la ingesta tolerable diaria (TDI) (26).

De esta forma, por todo lo discutido anteriormente, nos encontramos ante un nuevo desafío en cuanto a la detección de posibles casos de intoxicaciones con cianobacterias y sus toxinas. Por ello resulta necesario informar y capacitar a todo el personal que pueda intervenir en alguno de estos casos y trabajar en conjunto con aquellos organismos que puedan aportar información sobre la presencia de florecimientos y toxinas en los cuerpos de agua que habitualmente utiliza la población y con aquellos que puedan desarrollar estrategias tendientes a la prevención y remediación.

3.3. Primeros estudios epidemiológicos

El informe de casos de intoxicaciones por diversas formas de exposición a cianotoxinas resulta una herramienta muy útil con el fin de poner en conocimiento del personal involucrado en el cuidado primario de la salud la existencia de estos padecimientos, la sintomatología y el laboratorio que presentan estos pacientes para poder así ser incluidos en el diagnóstico médico.

Resulta particularmente interesante poder llevar a cabo estudios epidemiológicos que puedan relacionar estos padecimientos en forma más efectiva con los florecimientos de cianobacterias toxígenas. Hasta el momento este tipo de información, ausente en nuestra región, es escasa en el mundo; sólo se han efectuado algunos estudios en Australia, Reino Unido y China (25, 26).

En la mayoría de estos trabajos se ha estudiado la morbilidad luego de una exposición recreacional a florecimientos de cianobacterias de mayor o menor envergadura.

El estudio realizado por Stewart y col. (27) se orientó a determinar la morbilidad debida a la exposición a cianobacterias, focalizándose en la detección y cuantificación de cianobacterias y cianotoxinas en los cuerpos de agua estudiados, y su relación con la sintomatología informada por las personas que ingresaron en esos cuerpos de agua con fines recreacionales.

Para ello trabajaron durante 3 años, entre 1999 y 2002, con personas que asistían a los cuerpos de agua en estudio con la intención de ingresar a los mismos con fines recreacionales. El criterio de admisión en este estudio fue:

- 1) Predisposición o intenciones de entrar en contacto con el cuerpo de agua en el día de admisión con fines recreacionales (nadar, deportes náuticos, etc.).
- 2) Capacidad de contactarlos posteriormente por teléfono para realizar el seguimiento.
- 3) Ausencia de sintomatología o enfermedades preexistentes como asma, alergias, enfermedades hepáticas.

La admisión se llevó a cabo durante épocas estivales principalmente los fines de semana y feriados en los cuales estos sitios recreacionales registran una mayor afluencia de público para maximizar la eficacia de la admisión.

El estudio consistía en entregar un cuestionario que recababa información de carácter demográfico, presencia de afecciones crónicas o agudas recientes, actividades relacionadas con el agua, y que debía ser entregado al salir del complejo recreacional. Luego se contactaba telefónicamente a cada participante del estudio para registrar la presencia o no de síntomas catalogados en distintas categorías: afecciones en ojos y oídos, gastrointestinales, respiratorias, cutáneas, fiebre o "algún síntoma" si se daba una combinación de los anteriores. Al mismo tiempo se recolectaron muestras de agua de los lagos estudiados para determinar cianobacterias, cianotoxinas y coliformes fecales. Los resultados indicaron que, pese a que en el período monitoreado las concentraciones de toxinas no fueron demasiado elevadas, los sujetos expuestos a las mayores concentraciones reportaron más síntomas que los expuestos a menores concentraciones, siendo los síntomas de tipo respiratorio los más evidentes y de intensidad leve (27).

Como comentamos anteriormente, se han realizado algunos estudios más similares a éste, con resultados medianamente concluyentes.

Asimismo, se ha llevado a cabo recientemente un estudio con el fin de relacionar la exposición crónica de pescadores a microcystina con daño hepático y con la presencia de microcystina en el suero de estas personas (26).

El grupo de personas estudiadas en este caso eran pescadores que vivían en el lago por aproximadamente 10 años, que utilizaban como agua de bebida la que recolectaban del mismo, utilizando sólo precipitantes para remover las algas, y que consumían productos del lago como moluscos, camarones y pescados como su principal fuente de alimento.

Se tomaron muestras de agua y de los productos que obtenían estos pescadores del lago, sobre los cuales se determinaron los niveles de MCs. Con estos datos se estimó que la ingesta diaria de MCs de este grupo rondaba los 2.2 a 3.9 $\mu\text{g MC-LReq}$, siendo la ingesta tolerable diaria (TDI) estimada por la WHO de 2 a 3 μg por persona.

Al mismo tiempo se tomaron muestras de sangre de los participantes en el estudio con el fin de determinar en suero la presencia de cianotoxinas y realizar un hepatograma que indicara la existencia o no de daño hepático.

A través de un método, que exige un sofisticado y laborioso procesamiento de la muestra de suero y un equipamiento muy específico y de alto costo no utilizado en la práctica clínica diaria, se pudo determinar que se encontraban presentes MCs en todas las muestras estudiadas en un nivel de MCs totales (MC-LR, -YR, -RR) que oscila entre 0.045 y 1.832 ng.ml^{-1} (26). Asimismo, se encontró una correlación positiva entre la presencia de MCs y los indicadores plasmáticos de daño hepático: fosfatasa alcalina (FAL), transaminasas hepáticas (ALT y AST) y lactato deshidrogenasa (LDH); ya que todas las muestras positivas para MCs presentaron aumentos significativos de estas enzimas, aunque no tan elevados como los observados en estudios agudos en animales o en los pacientes dializados en la clínica de Caruarú.

Este estudio permite evidenciar la relación existente entre una exposición a MCs de tipo crónico a dosis bajas con daño hepático. Es claro que estos estudios son sólo un primer intento para obtener información sobre en que medida puede afectar a la salud humana la exposición por diversas vías a estas cianotoxinas. Poder establecer el riesgo real requiere realizar estudios epidemiológicos más profundos, llevados adelante por equipos interdisciplinarios, abarcando las distintas situaciones en las que una población puede encontrarse expuesta a florecimientos tóxicos y determinando todas aquellas variables que nos ayuden a establecer sin lugar a dudas la relación exposición/daño, sobre la cual podremos apoyarnos para diseñar planes de remediación y contención de este importante problema sanitario.

Referencias

1. Tisdale E. Epidemic of intestinal disorders in Charleston occurring simultaneously with unprecedented water supply conditions. *Am. J. Public Health*, 1931;21, 198-200.
2. Zilberg B. Gastroenteritis in Salisbury European children - a five-year study. *Cent. Afr. J. Med.* 1966; 12 (9):164-168.
3. Teixeira MG, Costa MC, Carvalho VL, Pereira M.S, Hage E. *Bulletin of the Pan American Health Organization.* 1993; 27:244-253.
4. Lippy EC, Erb J. Gastrointestinal illness at Sewickley, PA. *J. Am. Water Works Assoc.* 1976, 68: 606-610.
5. Annadotter H, Cronberg G, Lawton L y cols. An extensive outbreak of gastroenteritis associated with the toxic cyanobacterium planktothrix agardhii (oscillatoriales, cyanophyceae) in scania, South Sweden. In: Chorus, (Ed.), *Cyanotoxins.* Springer, Berlin, 2001; pp. 200–208.
6. Echenique R., Rodríguez J, Caneo M. y cols. Microcystins in the drinking water supply in the cities of Ensenada and La Plata (Argentina). En: *Congresso Brasileiro De Ficologia*, 11; Simpósio Latino-Americano Sobre Algas Nocivas, Itajaí, SC. *Aplicações da Ficologia: anais.* Rio de Janeiro: Museu Nacional. Organização da Sociedade Brasileira de Ficologia. (Série Livros, 30), 2006, p.141-148.
7. Westrick J, Everything a manager should know about algal toxins but was afraid to ask. *J. AWWA.* 2003; 95(9): 26-34.

8. Carmichael WW. Liver failure and human deaths at a haemodialysis centre in Brazil: microcystins as a major contributing factor. *Harm Alg News*. 1996; 15: 11.
9. Pouria S, Andrade A, Barbosa J, y cols. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet*.1998; 352: 21–26.
- 10 Soares R, Cagido V y cols. Effects of microcystin-LR on mouse lungs. *Toxicon*. 2007; 50, 330–338.
11. Dillenberg H, Dehnel M. Toxic water bloom in Saskatchewan. *Can. Med. Assoc. J.* 1960; 83:1151-1154.
12. Turner C, Gammie A, Hollinrake K and Codd G. Pneumonia associated with cyanobacteria. *Br. Med. J.* 1990; 300:1440-1441.
13. Schwimmer M, Schwimmer D. Medical aspects of phycology. In: D.F. Jackson (ed.) *Algae, Man and the Environment*. Syracuse University Press: New York, 1968; 279-358.
14. Behm, D. Coroner cites algae in teen's death. *Milwaukee Journal Sentinel*. 2003.
15. Byth, S. Palm island mystery disease. *Med. J. Aust.*1980; 2:40–42.
16. Bourke A, Hawes B, Neilson A, Stallman N. An outbreak of hepato-enteritis (the Palm Island Mystery Disease) possibly caused by algal intoxication. *Toxicon*, 1983; 3: 45-48.
17. Sant Anna C, Carvalho L, Fiore M y cols. Highly Toxic *Microcystis aeruginosa* Strain, Isolated from São Paulo - Brazil, Produce Hepatotoxins and Paralytic Shellfish Poison. *Neurotoxins Neurotox*. 2011; 19(3): 389-402.
18. Winston G. Freshwater Algal Toxins: Implications for Physicians, Public Health Officials and Researchers Joint American-Israeli Medical Toxicology Conference American College of Medical Toxicology and the Israel Society of Toxicology Rambam Medical Center, Haifa, Israel. November 16-17, 2010. http://www.acmt.net/2010_Joint_American_Israeli_Conference_-_Syllabus.html.
19. Netea M, Van Deuren M, Kullberg B, Cavaillon J, Van der Meer J. Does the shape of lipid A determine the interaction of LPS with Toll-like receptors? *Trends Immunol*. 2002; 23(3): 135-9.
20. Amstrong B. The epidemiology of cancer in the people of China. *Int. J. Epidemiol.*1980; 9:305-315.
21. Yu S. Drinking water and primary liver cancer. In Tang Z, Wu M and Xia,S.-S. (eds), *Primary Liver Cancer*. Springer-Verlag, Berlin, 1989; 30-37.
22. Yu S. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10: 674-82.
23. Xia. *Primary Liver Cancer*. China Academic Publishers, New York, 2002; 30: 674-82.
24. Jensen G, Ginsberg I, Drapeau C. Blue-green algae as immuno enhancer and biomoludator. *JANA*. 2001; 3: 26-30.
25. Dietrich D, Ernest B, Day. B. Human consumer death and algal supplement consumption: a post mortem assessment of potential microcystin-intoxication via microcystin immunohistochemical (MC-IHC) analyses. Oral presentation 7th International Copnference of Toxic Cyanobacteria. Brasil 2007; 132.
26. Chen J, Xie P, Li L, Jun X. First Identification of the Hepatotoxic Microcystins in the Serum of a Chronically Exposed Human Population Together with Indication of Hepatocellular Damage. *Toxicological sciences*. 2009; 108: 81–89.
27. Stewart I, Webb P, Schluter P y cols. Epidemiology of recreational exposure to freshwater cyanobacteria – an international prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2006; 6: 93.