

PREMIO U.C.M. DE INVESTIGACIÓN 2006 LÍNEA 3000

Toxinología clínica, alimentaria y ambiental

Miguel Andrés Capó Martí



UCM

EDITORIAL COMPLUTENSE

Toxinología clínica, alimentaria y ambiental

MIGUEL ANDRÉS CAPÓ MARTÍ

MARÍA JOSÉ ANADÓN BASELGA

MARÍA VICTORIA UROZ MARTÍNEZ

MARÍA DEL MAR NOGAL RUIZ

ANA MARÍA LÓPEZ PARRA

COLECCIÓN: **LÍNEA 3000**



No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del *copyright*.

© Miguel Andrés Capó Martí, María José Anadón Baselga,
María Victoria Uroz Martínez, María del Mar Nogal Ruiz
y Ana María López Parra

© Editorial Complutense, S. A.
Donoso Cortés, 63 - 4.ª planta. 28015 Madrid
Tels.: 91 394 64 60/1. Fax: 91 394 64 58
ecsa@rect.ucm.es
www.editorialcomplutense.com

Primera edición:
Octubre de 2007

Diseño de cubierta:
Beatriz Alonso

Fotocomposición:
MCF Textos, S. A.

Imprime:

ISBN:
978-84-7491-879-3

Depósito legal:

Impreso en España - *Printed in Spain*

Índice

7	CONCEPTOS GENERALES DE LA TOXINOLOGÍA
9	CLASIFICACIÓN DE LOS ORGANISMOS
19	TOXINAS BACTERIANAS. MICROCISTINAS
31	TOXINAS PROTOZOARIAS
39	TOXINAS FÚNGICAS. MICOTOXINAS
87	TOXINAS VEGETALES
95	TOXINAS ANIMALES
149	ESTUDIO Y VALORACIÓN DE TOXINAS
159	FUENTES Y BIBLIOGRAFÍA
167	GLOSARIO DE TOXINOLOGÍA

Conceptos generales de la toxínología

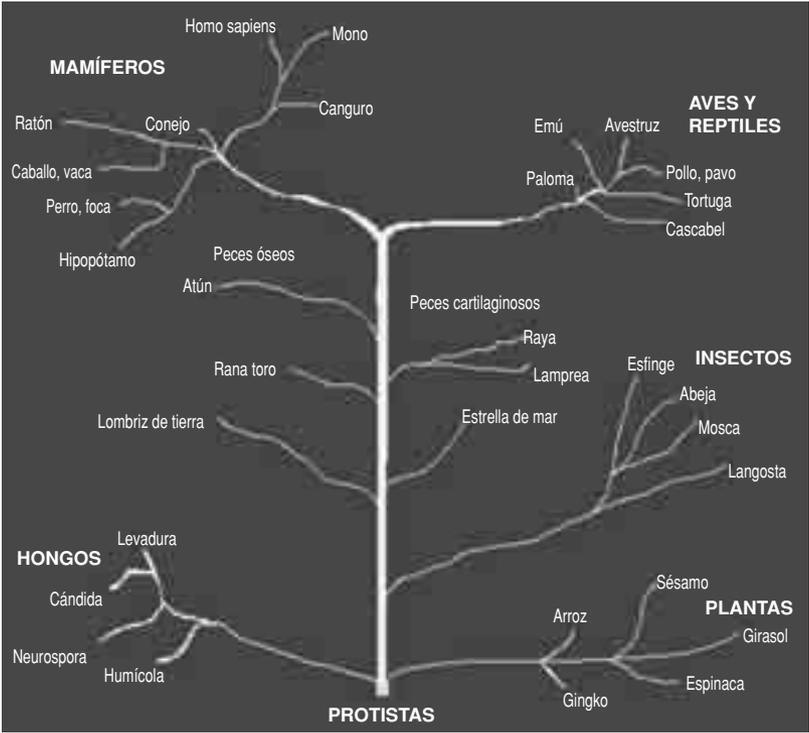
Estudiamos en este texto todas aquellas sustancias que se incluyen bajo el término *toxinas*, más restringido que el término *tóxico*.

Recordando la definición, originaria de Derivaux, *tóxico* es toda aquella sustancia química ante la cual el organismo vivo reacciona con signos mórbidos, ya sea porque esta sustancia posea una acción tóxica intrínseca, o porque la adquiera como resultado de su asociación, transformación, concentración o vía de administración. Es decir, *tóxico* es toda sustancia venenosa, mientras que *toxina* se podría definir como «aquella sustancia elaborada por un ser vivo, que, además, tenga acción fuera de él, sin que sea necesaria la muerte o descomposición del ser productor para su liberación ni para su acción».

Según esta definición, podemos establecer cinco grupos de toxinas: vegetales, fúngicas, bacterianas, protozoarias y animales.

Clasificación de los organismos

Hay varias maneras de clasificar los organismos. La que presentamos aquí sigue el esquema adoptado por la comunidad internacional.



Los reinos son:

- Reino Mónera
- Reino Protista
- Reino Fungi
- Reino Plantas
- Reino Animal

REINO MÓNERA

Las móneras (procarióticas) son células que carecen de envoltura nuclear, cloroplastos y otros plástidos, mitocondrias y flagelos. Los procariotas son unicelulares, pero a veces se presentan como filamentos u otros cuerpos superficialmente multicelulares. Su modo de nutrición predominante es heterótrofo (por absorción), pero algunos grupos son autotróficos, ya sean fotosintéticos o quimiosintéticos. La reproducción es primariamente asexual, por fisión binaria o gemación, pero en algunos ocurren intercambios genéticos como resultado de conjugación, transformación, transducción e intercambio de plásmidos. Las formas móviles se desplazan por medio de flagelos bacterianos o por deslizamiento.

El Reino Mónera contiene representantes de dos linajes distintos: arqueobacterias y eubacterias.

REINO PROTISTA

Los organismos eucariotas incluyen a los autotróficos fotosintéticos unicelulares y pluricelulares (algas), a los heterótrofos multinucleados o multicelulares (mohos) y a los heterótrofos unicelulares o coloniales simples (protozoarios). Sus modos de nutrición incluyen la fotosíntesis, la absorción y la ingestión. La reproducción es asexual; sólo algunas formas tienen reproducción sexual. O bien se mueven por flagelos o pseudópodos, o bien son no móviles.

DIVISIÓN EUGLENOFITOS

Euglenoides. Organismos fotosintéticos unicelulares (o en ocasiones heterótrofos) con clorofilas a y b. Almacenan alimento como paramilón, un carbohidrato poco frecuente. Tienen un solo flagelo apical. Se les desconoce reproducción sexual. Se encuentran principalmente en agua dulce.

DIVISIÓN CRISOFITOS

Diatomeas. Algas pardo-doradas y algas verde-amarillas. Organismos fotosintéticos unicelulares con clorofila a y c.

- *Clase Bacillariofitas*: diatomeas. Con doble cubierta silíceas.
- *Clase Crisofitas*: algas pardo-doradas. Incluyen formas flageladas, ameboides y no móviles.

DIVISIÓN DINOFLAGELADOS

Flagelados «giratorios». Organismos fotosintéticos unicelulares con clorofila a y c. El alimento se almacena en forma de almidón.

DIVISIÓN CLOROFITOS

Algas verdes. Unicelulares, coloniales o multicelulares, con clorofila a y b. La reserva es almidón. Las células móviles poseen dos flagelos laterales o apicales.

- *Clase Clorofitas*: algas verdes unicelulares y coloniales que se encuentran en agua dulce.
- *Clase Carofitas*: algas verdes unicelulares o multicelulares. Son de agua dulce.
- *Clase Ulvofitas*: algas verdes multicelulares que se encuentran en agua salada.

DIVISIÓN FEOFITOS

Algas pardas. Organismos marinos multicelulares caracterizados por la presencia de clorofila a y c. Las células móviles son biflageladas, con un flagelo delante y otro detrás.

DIVISIÓN RODOFITOS

Algas rojas. Organismos marinos caracterizados por la presencia de clorofila a y pigmentos rojos.

REINO FUNGI (HONGO)

Organismos eucarióticos filamentosos o, en raras ocasiones, unicelulares. Los hongos son heterótrofos saprobios o parásitos, y la nutrición es por absorción. Han sido descritas cerca de 100.000 especies.

DIVISIÓN ZIGOMICOTA

Hongos terrestres, tales como el moho negro del pan.

DIVISIÓN ASCOMICOTA

Hongos terrestres y acuáticos. Incluyen al género *Neurospora*. La reproducción sexual implica la formación de una célula característica, el asco, donde ocurre la meiosis y se forman las esporas.

DIVISIÓN BASIDIOMICOTA

Hongos terrestres. Incluyen a las setas comestibles y a las venenosas. La reproducción sexual implica la formación de basidios, en los que ocurre la meiosis y se forman las esporas.

DIVISIÓN DEUTEROMICOTA

Hongos imperfectos. Principalmente, hongos en los que no se ha observado un ciclo sexual. A esta división pertenece el *Penicillium*, la fuente original de la penicilina. Otros hongos de esta división son los que causan el pie de atleta y los mohos que participan en la elaboración de quesos como el roquefort y el camembert.

REINO PLANTAS

Eucariotas pluricelulares fotosintéticos adaptados primariamente a la vida terrestre. Sus pigmentos fotosintéticos son la clorofila a y la clorofila b, entre otros. Las paredes celulares contienen celulosa. Contienen organismos con vasos especializados en el transporte de sustancias y otros que no los desarrollaron.

DIVISIÓN BRIOFITOS

Hepáticas, anthoceros y musgos. Plantas multicelulares con pigmentos fotosintéticos y reservas alimentarias parecidas a las de las algas verdes.

- *Clase Hepáticas*: hepáticas. Gametófitos no diferenciados.
- *Clase Anthocerotáceas*: anthoceros. Los gametófitos son taloides. Poseen estomas.
- *Clase Musgos*: musgos. Sus gametófitos son «foliosos».

DIVISIÓN PSILOFITOS

Helechos arcaicos. Plantas vasculares homósporas. No existe diferenciación entre la raíz y el vástago.

DIVISIÓN LICOFITOS

Licopodios. Plantas vasculares homósporas y heterósporas.

DIVISIÓN ESFENOFITOS

Colas de caballo. Plantas vasculares homósporas con tallos articulados marcados por nudos pequeños.

DIVISIÓN PTEROFITOS

Helechos. En su mayoría son homósporos, aunque hay algunos heterósporos.

DIVISIÓN CONIFEROFITOS

Coníferas. Plantas con semillas, hojas simples y aciculares.

DIVISIÓN CICADOFITOS

Cicadáceas. Plantas con semillas, de crecimiento cambial lento. Gimnospermas.

DIVISIÓN GINKGOFITOS

Ginkgo. Plantas con semillas, con crecimiento cambial activo y hojas en abanico. Sólo hay una especie.

DIVISIÓN GNETFITOS

Plantas con semillas, con características de angiospermas, presentan tejidos de xilema.

DIVISIÓN ANTOFITOS

Plantas con flores. Con semillas en las que los óvulos se encuentran encerrados en un carpelo y las semillas son llevadas luego en el interior del fruto. La flor es polinizada por los insectos.

- *Clase Monocotiledóneas*: las piezas florales suelen estar de a tres; hay un cotiledón.
- *Clase Dicotiledóneas*: las piezas florales habitualmente se encuentran de a cuatro o de a cinco. Hay dos cotiledones.

REINO ANIMALES (ANIMALIA)

Organismos pluricelulares eucarióticos. El principal modo de nutrición es por ingestión. Muchos animales son móviles. Generalmente carecen de las paredes celulares rígidas de las plantas. Frecuentemente ocurre una considerable migración y reorganización celular de los tejidos durante el curso del desarrollo embrionario. Su reproducción es primariamente sexual.

FILUM PORIFERA

Esponjas. Animales pluricelulares simples, principalmente marinos, con esqueletos rígidos y cuerpos perforados por muchos poros que admiten la entrada de agua con partículas de alimento.

FILUM CNIDARIA

Pólipos y medusas. Animales de simetría radial con una cavidad gastroventricular. Todos son acuáticos y la mayoría son marinos.

- *Clase Hidrozoa*: hydra, obelia. A menudo son coloniales.
- *Clase Scyphozoa*: medusas marinas; la forma medusa domina.
- *Clase Anthozoa*: anémonas de mar, corales coloniales.

FILUM MOLLUSCA

Animales no segmentados, con una cabeza, un manto y un pie muscular, modificados de distintos modos. Principalmente acuáticos; tienen cuerpo blando, frecuentemente con una o más valvas duras y un corazón con tres cámaras.

- *Clase Aplacophora*: animales marinos, sin manto, sin concha o pie claramente definidos.
- *Clase Polyplacophora*: quitones. Los moluscos de mayor semejanza a la forma hipotética primitiva. Tienen un manto cubierto con ocho placas dorsales calcáreas.
- *Clase Monoplacophora*: principalmente moluscos de la profundidad oceánica con una sola concha dorsal grande y múltiples pares de branquias.
- *Clase Scaphopoda*: dentalios o conchas colmillo. Moluscos marinos con una concha tubular cónica.
- *Clase Bivalvia*: moluscos de dos valvas que incluyen a los mejillones, ostras, almejas y vieiras. Habitualmente tienen un pie en forma de hacha y carecen de una cabeza nítida.
- *Clase Gastropoda*: moluscos asimétricos que comprenden a los caracoles, los buccinos y las babosas. Habitualmente tienen una concha espiralada y una cabeza con uno o dos pares de tentáculos.
- *Clase Cephalopoda*: pulpos, calamares, *nautilus*. Están caracterizados por un «cefalopíe» con ocho o diez brazos o muchos tentáculos, una boca con dos mandíbulas córneas y ojos bien desarrollados. La concha es externa, interna o está ausente. Todos menos el *nautilus* tienen glándula de tinta.

FILUM ARTHROPODA

El filum más grande del Reino Animal, el de los artrópodos, está constituido por animales segmentados con apéndices articulados (pares) un exoesqueleto duro y articulado, y un tracto digestivo completo.

- *Clase Arácnida*: arañas, ácaros, garrapatas, escorpiones. La mayoría son terrestres, tienen cuatro pares de patas. Los pedipalpos son sensoriales.
- *Clase Crustácea*: langostas, cangrejos de río, cangrejos, camarones. Los crustáceos son principalmente acuáticos; poseen ojos compuestos, dos pares de antenas, un par de mandíbulas y dos pares de maxilas.
- *Clase Chilopoda*: ciempiés. Tienen una cabeza y de 15 a 177 segmentos en el tronco, cada uno con un par de apéndices articulados.
- *Clase Diplopoda*: milpiés. Tienen una cabeza con anillos corporales (de 20 a 200), cada uno con dos grandes apéndices.
- *Clase Pauropoda*: artrópodos diminutos de cuerpo blando que se asemejan a los milpiés.
- *Clase Symphyla*: ciempiés de jardín y sus parientes. Artrópodos de cuerpo blando con un par de antenas.
- *Clase Insecta*: incluyen a las abejas, hormigas, avispas, mariposas, pulgas, piojos, moscas y otros organismos. La mayoría son terrestres y respiran por medio de tráqueas. El cuerpo tiene tres partes distintas: la cabeza, con ojos compuestos y un par de antenas; el tórax, que posee tres pares de patas y habitualmente dos pares de alas; y el abdomen.

FILUM ECHINODERMATA

Estrellas de mar y erizos de mar. Tienen simetría radial en su etapa adulta. Todos marinos.

- *Clase Crinoidea*: lirios de mar y comátulas. Animales no móviles, fijos en un lugar.
- *Clase Stellerioidea*: estrellas de mar y ofiuras.
- *Clase Echinoidea*: erizos de mar y dólares de arena.

- *Clase Concentricycloidea*: margaritas de mar. Los miembros microscópicos de esta clase recién creada tienen cinco placas en la superficie dorsal.
- *Clase Holothuroidea*: cohombros de mar. Tienen un cuerpo con forma de salchicha.

SUBFILUM VERTEBRATA

Vertebrados, el subfilum más importante de los Cordados. En los vertebrados la notocorda es una estructura embrionaria; típicamente se reemplaza en el curso del desarrollo por cartílago o hueso y forma una columna vertebral segmentada o espina dorsal. Poseen un cráneo que contiene un cerebro bien desarrollado.

- *Clase Chondrichthyes*: tiburones, rayas, torpedos y otros peces cartilaginosos. No tienen vejiga natatoria.
- *Clase Osteichthyes*: peces óseos, que incluyen a todos los actuales de agua dulce como el esturión, la trucha, la perca o el pez pulmonado.
- *Clase Amphibia*: salamandras, ranas y sapos. Habitualmente respiran por branquias en la etapa larvaria y por pulmones en la adulta. Tienen una doble circulación incompleta y piel desnuda. Fueron los primeros vertebrados que habitaron el suelo y los antecesores de los reptiles. Sus huevos no están protegidos por cáscara y carecen de membranas embrionarias.
- *Clase Reptilia*: tortugas, lagartos, víboras, cocodrilos; incluyen a muchas especies extinguidas, como los dinosaurios. Los reptiles respiran por pulmones y tienen una doble circulación incompleta. Su piel habitualmente está cubierta de escamas. Los cuatro miembros son patas (ausentes en las víboras y en algunos lagartos). Son ectotérmicos. La mayoría vive y se reproduce sobre tierra, aunque algunos son acuáticos. El embrión está protegido por una cáscara de huevo y tiene membranas protectoras.
- *Clase Aves*: son animales endotérmicos con doble circulación completa y piel cubierta de plumas. Los miembros delanteros son alas. El embrión está contenido en la cáscara del huevo y posee membranas protectoras.

– *Clase Mammalia*: los mamíferos son animales endotérmicos y homeotérmicos con doble circulación completa. Su piel está cubierta de pelo. Las crías son alimentadas con leche secretada por la madre. Tienen cuatro miembros, habitualmente patas (en ocasiones los miembros delanteros son brazos, alas o aletas); un diafragma utilizado en la respiración; una mandíbula inferior constituida por un único par de huesos; tres huesos en el oído medio que conectan la membrana timpánica y el oído interno; y, casi siempre, siete vértebras en el cuello.

Toxinas bacterianas. Microcistinas

El botulismo es una enfermedad de tipo nervioso, frecuentemente mortal, no muy corriente y originada por la ingestión de alimentos que contengan una o varias neurotoxinas termolábiles producidas por el *Clostridium botulinum*. También puede producirse por heridas infectadas por el germen o su crecimiento en el tubo intestinal de los niños.

El *C. botulinum* es un germen anaerobio, gram-positivo, que produce toxina, sintetizándola durante el período de crecimiento, acumulándola durante su fase logarítmica y alcanzando la máxima concentración poco tiempo antes de acabar dicha fase. La mayor producción de toxinas ocurre, según los tipos, entre los 26 y 35 °C. En ocasiones, como en el tipo F, el germen sintetiza una protoxina que nunca es extracelular, pero en la mayoría de los casos la síntesis es de toxina activa. También se ha comprobado que las células viejas del tipo B liberan la toxina al medio extracelular.

El *C. botulinum* se encuentra ampliamente distribuido en el suelo y produce esporos termostables.

Dentro de las toxinas botulínicas se han señalado varias toxinas serológicamente distintas, denominadas: A, B, C₁, C₂, D, E, F y O; en Europa, las encontradas más a menudo son las A, B y E, y la más frecuente es la B. Se consideran que son proteínas simples y las DL se encuentran entre $0,8$ y $2,5 \times 10^{-5}$ en el ratón.

Las toxinas botulínicas se absorben en duodeno y pasan al sistema linfático y de ahí a la circulación general. Siempre se ha pensado que actúan presinápticamente en las terminaciones del sistema nervioso co-

linérgico, inhibiendo la liberación de acetilcolina y dando lugar a parálisis muscular. Sin embargo, se considera que el SNC también está involucrado puesto que se ha señalado una disminución del control inhibitorio de los reflejos espinales en el hombre, y experimentalmente en el mono se ha observado por el EEG una depresión de la actividad eléctrica cortical.

El botulismo se desarrolla, generalmente, entre las 12 y las 36 horas subsiguientes a la ingestión de los alimentos contaminados; los extremos son de 2 horas y 14 días.

La sintomatología es muy variada y generalmente se desarrolla primero la digestiva y luego la nerviosa. Cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal, retortijones, diarrea, visión borrosa, fotofobia, diplopía, disfagia, debilidad, disfonía, vértigo, parestesia, temblores, parálisis muscular, ataxia, dilatación pupilar, dificultad respiratoria y trastornos de la micción.

Ocho tipos de agentes: C y D, B (caballos) son los más frecuentes, a veces también A, E. Son tóxicos de 150.000 d.

La bacteria *C. Botulinum* necesita dos condiciones para fabricar toxinas: materia orgánica y calor ($> 25^{\circ}\text{C}$). En el tracto digestivo hay esporas pero no crecen. Lo más normal es que en el medio ambiente se multipliquen y produzcan toxina. También es anaerobio estricto y $\text{pH} = 6$.

Cuando la toxina se forma en el digestivo, el animal muere y se multiplica en el cadáver, así como en los insectos que comen carroña y ponen huevos, las larvas ingresan la toxina (anaerobiosis) y éstas intoxican a otro animal (aves acuáticas), dando lugar a una magnificación del proceso.

Se magnifica como contagio infeccioso, casi como epidemia; sobre todo el serotipo C.

El problema se da por ingerir dietas pobres en proteína, y al ingerir un animal muerto por *C. botulinum*. Algunos tipos de *C. botulinum* (tipo B) pueden crecer en forraje mal conservado (ej.: ensilado con $\text{pH} > 4,5$). Suelen darse problemas en ensilados en dalas del campo.

Cuando hay plagas de ratones, éstos pueden quedar dentro de las pacas. Estos ratones son la fuente ideal de toxina botulínica. Cuando

son ingeridos, es fácil que produzcan bajas puntuales que son difíciles de identificar. También pueden ahogarse en bebederos y después ser ingeridos.

Los excrementos de las aves son un sustrato muy bueno para el crecimiento de *C. botulium* y dar alteraciones en aves de corral (tipo C). La gallinaza se ha usado como fuente de N no proteico en rumiantes.

Las especies afectadas pueden ser rumiantes (tipo C, D y B), aves silvestres (sobre todo el tipo C) y aves ictiófagas (tipo E). En caballos lo más frecuente es el tipo B. Se ha comprobado que los caballos son más sensibles que los rumiantes y tienen una dosis letal más baja.

El tratamiento consiste en sostener la respiración, realizar un lavado de estómago, inducir el vómito si no se ha presentado, dar purgantes si no hay diarrea y administrar antitoxina, generalmente la polivalente ABE. Igualmente, se ha empleado guanidina para aumentar la cantidad de acetilcolina en las terminaciones nerviosas.

Los esporos se destruyen mejor calentando en medio débilmente ácido (superior a pH por encima de 4,5).

Las toxinas se determinan en el laboratorio del suero, contenido estomacal o heces, empleándose la prueba de neutralización en el ratón.

La estafilocócica, también llamada estafiloenterotoxiosis, es la otra intoxicación más frecuente. Es una toxicosis frecuente producida por las enterotoxinas de ciertas cepas del *Staphylococcus aureus*, que se desarrolla en alimentos ricos en proteínas.

El *S. aureus* es un germen gram-positivo, inmóvil, no esporulado, aerobio y anaerobio facultativo, y coagulasa-positivo, es decir, que coagula el plasma citratado de hombre, conejo y cerdo.

Sus enterotoxinas se identifican con letras de A a F y son proteínas simples, de un peso molecular comprendido entre 28.000 y 34.000 y termorresistentes. Las toxinas A y D son más potentes que la B; 20-25 ~g de toxina B purificada originan la enfermedad.

La principal fuente y reservorio es el propio hombre, pues el germen suele encontrarse en la piel, nariz, etc. El germen puede vivir y desarrollarse en los alimentos con 15 % de sal.

Al contactar las estafiloenterotoxinas con la mucosa digestiva, se origina un estímulo a través del simpático en el centro cerebral del vó-

mito y se produce la respuesta emética. La diarrea se ha atribuido a la inhibición de la absorción de agua de la luz intestinal, al aumento del líquido de esta luz o a ambas causas.

El período de latencia es de 2-4 horas, con un máximo de 8 horas. Después se observa hipersalivación, náusea, vómito (persiste de 1-4 horas), retortijones, diarrea acuosa y, a veces, sudores, tetania muscular, depresión, *shock* y deshidratación. La mortalidad suele ser baja, excepto en los niños.

En la mucosa gástrica, a las 48 horas de ingestión de enterotoxinas se observan lesiones de hiperemia, erosiones, petequias y exudados purulentos.

El tratamiento es sintomático. Se deben administrar líquidos con electrolitos, por parenteral.

El *Bacillus cereus* también origina, en algunas de sus cepas, toxina diarreaica y emética. La toxicosis suele presentarse tras la ingestión de arroz hervido o frito.

El período de latencia es de 1-5 horas, con un máximo de 11, y la afección se prolonga unas 12 horas.

Asimismo, originan enterotoxicosis *Vibrio cholere*, *Escherichia coli* y *Clostridium pestifens*, entre otros.

CIANOBACTERIAS

Las cianobacterias son organismos que poseen características de bacterias y, en menor medida, de las algas. Se asemejan a las algas en tamaño y a diferencia de otras bacterias contienen pigmentos azul-verdosos o verdes y, por lo tanto, realizan fotosíntesis. Muchas especies de cianobacterias se pueden acumular en las espumas superficiales, generalmente denominados «floraciones» o *blooms*, con una densidad sumamente alta.

La intoxicación de ganado ha generado diversos estudios sobre la toxicidad cianobacteriana. Durante las últimas dos o tres décadas, se han identificado las estructuras químicas de una serie de toxinas cianobacterianas (cianotoxinas) y se han establecido sus mecanismos de toxicidad.

Existen numerosos casos de intoxicación letal de animales por beber agua con presencia masiva de cianobacterias. Si bien la muerte de seres humanos a causa de toxinas cianobacterianas se ha limitado a pacientes sometidos a diálisis renal, se sabe de daños a la salud a partir de numerosos reportes esporádicos de irritaciones a la piel y/o mucosas, y también a partir de casos documentados de enfermedades tras la exposición, a través de ingestión, al agua de bebida, así como por su ingestión accidental o aspiración de espuma.

El bajo número de casos reportados se puede deber a la falta de conocimiento sobre la toxicidad de las cianobacterias, ya que ni los pacientes ni los médicos asocian los síntomas con esta causa. Los síntomas reportados incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de garganta, tos seca, dolor de cabeza, ampollas en la boca, neumonía atípica y elevado número de enzimas hepáticas en el suero, especialmente transferasa gamma glutamil, así como síntomas de fiebre del heno, mareos, cansancio e irritaciones de piel y ojos.

Algunas especies de cianobacterias producen toxinas, las cuales son clasificadas, de acuerdo al modo de acción, en hepatotoxinas (microcistinas), neurotoxinas (anatoxinas), irritadoras de piel y otras.

Las hepatotoxinas son producidas por varias especies de los géneros *Microcystis*, *Anabaena*, *Oscillatoria*, *Nodularia*, *Nostoc* y otros. La mayor parte de las hepatotoxinas son microcistinas (*microcystins*). Al menos 50 congéneros de microcistinas son conocidos y la mayoría de éstos pueden producirse durante una floración.

Las neurotoxinas no son consideradas tan abundantes en fuentes de agua y no presentan el mismo riesgo a la exposición crónica que las microcistinas. Neurotoxinas como las anatoxinas son altamente tóxicas, atacan el sistema nervioso y tienen un corto tiempo medio de vida. En exposiciones adecuadas, las neurotoxinas causan la muerte en pocos minutos u horas, dependiendo de la especie, la cantidad de toxina ingerida y la cantidad de alimento en el estómago.

Otro tipo de toxina generada por cianobacterias son las citotoxinas, presentes en las especies *Cylindrospermopsis raciborskii*. Estas toxinas producen una variedad de problemas en la salud, desde gastroenteritis hasta enfermedades en el hígado.

MICROCISTINAS

Las microcistinas (MCs) son toxinas peptídicas de bajo peso molecular, producidas por diferentes especies de algas cianofíceas (*blue-green algae*), fundamentalmente de los géneros *Microcystis*, *Anabaena*, *Oscillatoria* y *Nostoc*, que crecen a veces de forma anormal en aguas superficiales originando intoxicaciones tanto en animales como en humanos, a veces incluso fatales, por lo que están consideradas como un problema ambiental, ecotoxicológico y, principalmente, sanitario.

Las microcistinas son un grupo de hepatotoxinas (toxinas del hígado) formadas por siete aminoácidos (heptapéptido cíclico) con una cadena lateral de aminoácidos específica (ADDA) que hasta el momento sólo ha sido encontrada en microcistinas y nodularina. Son producidas por un número de géneros de cianobacterias, de los cuales el más importante es el género *Microcystis*, del que proviene el nombre de la toxina.

Las microcistinas consisten en un anillo peptídico de siete aminoácidos, de los cuales cinco no pertenecen a proteínas mientras que los dos restantes sí. Estos dos aminoácidos son los que permiten reconocer los distintos tipos de las aproximadamente 50 especies de microcistinas; los demás aminoácidos son más o menos constantes entre las variantes de microcistinas.

Usando las iniciales de los dos aminoácidos distintivos, cada microcistina es designada con un nombre dependiendo de los aminoácidos variables que completan su estructura.

Estructuralmente, las MCs se caracterizan por una estructura cíclica, formada por siete aminoácidos. Actualmente hay identificadas más de 60 tipos diferentes, siendo MC-LR, MC-RR y MC-YR.

Pese a su naturaleza elemental, están capacitadas para realizar fotosíntesis oxigénica, análoga a la que acometen las plantas superiores. Por el proceso de fotosíntesis la energía lumínica se convierte en química, liberándose oxígeno procedente de la ruptura de moléculas de agua. Esta singular actividad para fotolisar el agua resultó decisiva en la evolución de la vida en la Tierra, pues la acumulación de oxígeno desprendido permitió la aparición de una atmósfera aeróbica semejante a la

actual. Además tales procariotas fueron precursoras de los cloroplastos de plantas superiores y algas eucariotas.

Al carecer de orgánulos celulares, las cianobacterias sitúan el transporte de electrones fotosintéticos en los tilacoides. Estas estructuras, análogas a las de los cloroplastos, son invaginaciones de la membrana citoplasmática, donde se asientan los fotosistemas, una suerte de bastidores muy complejos formados por proteínas, pigmentos fotosintéticos y otros compuestos. Los fotosistemas transportan los electrones procedentes de la oxidación del agua.

Las cianobacterias no presentan demasiadas exigencias nutricionales. Sólo algunas especies marinas requieren algún factor de crecimiento. Con luz pueden medrar en medios minerales, cuyas sales nitrogenadas inorgánicas y bicarbonato aprovechan para abastecerse de nitrógeno y carbono. También el CO₂ atmosférico constituye una excelente fuente de carbono. Merced a tan espartanos requerimientos y a su enorme capacidad de adaptación a condiciones ambientales cambiantes a lo largo de la evolución, las cianobacterias han colonizado casi todos los rincones del planeta.

Las microcistinas se encuentran en la mayoría de las poblaciones de *Microcystis spp.* unicelulares que se mantienen juntas en colonias utilizando mucílago como matriz. Es uno de los principales géneros formadores de *blooms* o floraciones.

TOXICIDAD AGUDA

En la mayoría de los países del mundo se han producido intoxicaciones graves e incluso fatales del ganado, animales domésticos y salvajes, peces y aves, debidas a floraciones de cianobacterias, generalmente tras haber bebido aguas contaminadas.

En general, el hígado es el órgano más afectado, mostrando una necrosis hemorrágica extensa y una disrupción sinusoidal.

La necrosis hepática aguda masiva producida por las MCs produce un cuadro hemorrágico y un choque hipovolémico que dan lugar a la muerte.

La muerte se puede producir en unas pocas horas (4-24 horas) o en unos días y viene precedida por un cuadro de choque, es decir, coma, temblor muscular, palidez y dificultad en la respiración.

Otros efectos observados son: diarrea sanguinolenta por la enteropatía aguda hemorrágica secundaria al choque y por la situación de hipocoagulabilidad que desencadena la insuficiencia hepática aguda y hepatomegalia.

Uno de los primeros efectos (15-30 minutos) que se observa en la intoxicación por MCs es una elevación en los niveles séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina (PA), γ -glutamil transferasa (γ -GT), aspartato aminotransferasa (GOT) y alanina aminotransferasa (GPT).

En peces intoxicados se han observado daños no sólo en el hígado, sino también en el riñón, el corazón, las branquias, la piel, la médula y la sangre.

En animales de experimentación (rata, ratón), las MCs son tóxicas por exposición aguda, produciéndose necrosis hemorrágica hepática aguda centrolobulillar y efectos hemodinámicos y hematológicos.

Los síntomas principales que presentan las personas que han estado en contacto con las toxinas (prácticas deportivas) son: irritaciones de la piel y de los ojos, episodios alérgicos, náuseas, mareos y gastroenteritis aguda.

TOXICIDAD CRÓNICA

Ensayos realizados en animales de experimentación han demostrado daño hepático crónico tras una administración oral continuada de MCs y la promoción de tumores en piel e hígado de ratón y en hígado y colon de rata.

Las MCs tienen posible actividad carcinogénica, lo que las convierte en promotoras de cáncer primario de hígado. Frente a ensayo del test de Ames son mutágenas y, muy posiblemente, tengan actividad teratógena.

MECANISMOS DE TOXICIDAD

Las microcistinas son principalmente hepatotóxicas. Tras una exposición adecuada a microcistinas mediante inyecciones intravenosas e intraperitoneales, se producen daños importantes en el hígado, caracteri-

zados por la destrucción de las estructuras celulares del hígado, pérdida de estructura, incremento en el peso del hígado debido a hemorragias intrahepáticas, *shock*, problemas cardiacos y muerte. Otros órganos afectados son el riñón y los pulmones. El daño intestinal es causado por el transporte de las microcistinas.

Para las microcistinas, la vía principal de acceso a las células es el conductor de ácido biliar, que se encuentra en las células hepáticas y también en el epitelio intestinal, aunque en menor grado. En el caso de los vertebrados, una dosis letal de microcistina produce una necrosis hepática que causa la muerte en pocas horas o días. La permeabilidad de otras membranas celulares contra las microcistinas es aún controversial. Posiblemente, los organismos análogos estructurales hidrofóbicos pueden penetrar en algunos tipos de células sin necesidad del conductor de ácido biliar. Se han publicado evidencias sobre la ruptura de tejidos nasales incluso por la microcistina-LR, que es un análogo hidrofóbico común. Si bien generalmente la toxicidad por ingestión oral presenta un grado de magnitud menor que la toxicidad por inyección intraperitoneal (I.P), en estos experimentos, la aplicación intranasal fue tan tóxica como la inyección I.P y el daño que la microcistina causó a las membranas intensificó la toxicidad de la anatoxina-a. Ésta es una vía de ingestión importante en el caso de actividades deportivas acuáticas que implican una posible inhalación del aerosol o gotas.

Fitzgeorge y otros demostraron que la toxicidad de la microcistina es acumulativa: una dosis oral única no mostró ningún aumento en el peso del hígado (que es una medición del daño hepático), mientras que la misma dosis aplicada diariamente durante una semana incrementó un 84 % el peso del hígado y, de esta manera, tuvo el mismo efecto que una dosis oral única 16 veces mayor. Esto se puede deber al enlace covalente irreversible de la microcistina a la fosfatasa de la proteína y al consecuente daño potencial de la estructura celular.

La recuperación del hígado puede requerir el crecimiento de nuevas células hepáticas. El daño hepático subagudo puede pasar desapercibido; el hígado sólo muestra síntomas externos una vez que el daño es grave.

Las curvas agudas de dosis-respuesta de las microcistinas son pronunciadas, por lo que un pequeño daño hepático agudo puede ocurrir

hasta producir niveles cercanos a la toxicidad aguda severa. Debido a la falta de síntomas aparentes durante la exposición moderada, las personas no conscientes del riesgo pueden continuar la exposición.

Existen dos aspectos del daño hepático crónico producido por microcistinas: uno es la lesión progresiva del hígado; el otro es el potencial para generar crecimientos de tumores. Si bien la actividad generadora de tumores de las microcistinas está bien documentada, aún no se ha demostrado que las microcistinas en sí sean cancerígenas. En estudios realizados con ratas, la microcistina-LR pura fomentó la aparición de focos y nódulos preneoplásicos en el hígado. Los estudios sobre el mecanismo de toxicidad celular muestran que la microcistina interfiere con la estructura y mitosis celular, lo cual permite explicar la actividad generadora de tumores.

La vía más común de intoxicación por cianotoxinas en el hombre y el ganado es el consumo de agua de bebida. Una vía que afecta en menor grado es el uso de aguas en recreaciones en las que se encuentran estas toxinas. La absorción a través de la piel no es común debido a que difícilmente penetra membranas celulares. Algunas personas están expuestas al consumir algunos tipos de algas.

En estudios realizados con ratones se inyectaban dosis no letales de microcistinas, las cuales eran transportadas por los ácidos biliares hasta el intestino y el hígado. El 70 % de la toxina se ubicaba rápidamente en el hígado. *Microcystin*-LR era excretada rápidamente, con el 75 % de la excreción total produciéndose dentro de las 12 horas; el 24 %, dentro de los seis días.

EXPOSICIÓN A CORTO PLAZO

En estudios de laboratorio realizados con ratones se administraba diariamente por vía oral *microcystin*-LR en cantidades de 40, 200 y 1.000 µg/kg de peso del cuerpo durante 13 semanas. A partir de 200 µg/kg comenzaron a verse cambios en el hígado, mientras que con la dosis más alta todos los animales presentaban inflamaciones crónicas, degeneración focal de los hepatocitos. En los machos, las transaminasas se elevaron significativamente, mientras que la transferasa gamma glutamil se vio reducida.

En otro estudio con cerdos se administraron extractos de *Microcystis aeruginosa* en el agua de bebida durante un período de 44 días, en dosis equivalentes a microcistinas de 280, 800 y 1.310 µg/kg de peso del cuerpo. No se observaron efectos para la dosis más baja, mientras que en las dos dosis más altas se observaron lesiones en el hígado.

EXPOSICIÓN A LARGO PLAZO

Una dosis diaria oral de extracto de *Microcystis aeruginosa* (en dosis equivalentes a microcistinas desde 750-12.000 µg de *microcystin*-YM por Kg de peso del cuerpo) fue aplicada durante un año en ratones obteniendo resultados en los casos de las concentraciones más altas de toxina. Se observó que en los ratones donde se aplicaban las dosis más altas se incrementaba la mortalidad, se producían lesiones crónicas en el hígado y había evidencia de formaciones tumorales, a pesar de que no se detectó cáncer. Éste y otros estudios han establecido que el consumo oral de agua con extractos de *Microcystis* actúa como promotor en la formación de tumores.

La mayoría de los estudios existentes de toxicidad aguda con MCs revelan que son toxinas primariamente hepatotóxicas en mamíferos y peces, y se encuentran cambios en la estructura celular y alteraciones bioquímicas séricas, indicadoras del daño hepático.

Se acepta que, a nivel subcelular, son inhibidores específicos de las fosfatasa de proteína tipo 1 (PP1) y tipo 2A (PP2A), las cuales regulan multitud de procesos biológicos.

Esta inhibición causa un aumento en la fosforilización de las proteínas celulares que activa la cascada de las caspasas desencadenándose el proceso de apoptosis con la consecuente muerte celular.

Las células diana de las MCs son fundamentalmente hepatocitos y macrófagos, cuyo doble mecanismo de acción es el siguiente:

- A. Inhibición de fosfatasa de proteínas. La mayoría de los hepatocitos sufren una alteración de la estructura de los microtúbulos primero, posteriormente se afectan los filamentos intermedios y, por último, los microfilamentos.

- B. Estimulación del metabolismo del ácido araquidónico. La MC-LR produce una reducción significativa de la absorción y un aumento de la liberación de ácido araquidónico, pudiendo provocar cambios en la estructura de la membrana celular y alteraciones en el transporte y metabolismo de los ácidos grasos.

NIVELES DE SEGURIDAD

Se ha determinado un NOAEL de 40 µg/Kg/día, basándose en las lesiones histopatológicas hepáticas y alteraciones enzimáticas séricas observadas.

Se determinó una Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de 0,44 µg/Kg/día de MC-LR. Se determinó un LOAEL en cerdos de 100 µg/Kg/día de MC-LR. La Organización Mundial de la Salud ha adoptado un valor guía provisional de 1,0 µg/L de MC-LR en aguas de bebida.

Toxinas protozoarias

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR BIVALVOS (PSP)

Periódicamente, por encima de los 30° de latitud Sur y Norte, aparecen en determinadas zonas marinas (costas de California, Japón, islas Aleutianas, Sudáfrica, Florida, Nueva Zelanda, Galicia, Canal de la Mancha, Golfo de México, etc.) las denominadas «mareas rojas», purgas de mar o hematotalasia, que son un fenómeno originado por la masiva multiplicación de microorganismos microscópicos del orden de los dinoflagelados, existentes habitualmente en el plancton marino y que son extremadamente tóxicos, transfiriendo dicha propiedad al agua y a los bivalvos filtradores de agua y a los peces. Los bivalvos (mejillón, almeja, etc.) se alimentan de las partículas en suspensión en el agua y, al ser ingeridos por el hombre, dan lugar a trastornos tóxicos.

Los dinoflagelados parece que tienen un ciclo de crecimiento y reproducción anual, pero cuando se combinan una serie de factores, como temperatura adecuada, salinidad, luminosidad, pH del agua, etc., en unión con otros factores desconocidos, esta reproducción aumenta desmesuradamente y aparecen invasiones en la zona, llegando a concentraciones de 20.000 algas/ml de agua.

La constancia más antigua que se tiene de estas purgas de mar es la reseñada por Álvaro Núñez Cabeza de Vaca, que refirió la «marea roja» producida en 1530 en las costas de Florida, en la que se observó que los peces morían a consecuencia de la coloración roja de las aguas. El pri-

mer caso de hematótasia estudiado científicamente fue en 1927, cuando se produjo una intoxicación de personas por comer mejillones reco- gidos cerca de San Francisco, identificándose como organismo tóxico el *Gonyaulax catenella*.

Aunque se conocen unas 1.200 especies de dinoflagelados, sólo se consideran como tóxicas unas 8 ó 10, entre las que podemos citar *Gony- alax catenella*, *G. tamarensis*, *G. acatenella*, *Ptychodiscus brevis*, *Gymno- dinium beneficum*, *Pyrodinium phones* y *Prorocentrum minimum*, *v. ma- riae-lebouriae*. También se conoce otro dinoflagelado encontrado en el Golfo de México, tóxico para los peces, pero no para los animales de sangre caliente, el *Gonyaulax monilata*. Asimismo, se conoce una alga verde azulada, el *Aphanizomenon flos-aquae*, que produce una toxina si- milar a la de los *Gonyaulax*.

Estos dinoflagelados tóxicos son retenidos en el sifón y hepatopán- creas de los moluscos, al filtrar éstos el agua, y sin que aparentemente causen daño a dichos bivalvos, aunque sí pueden originar intoxicación a sus consumidores. La cantidad de toxina existente en los moluscos depende del número de microorganismos tóxicos existentes en el agua. Al parecer, los moluscos llegan a ser tóxicos para el hombre cuando en el agua existen al menos 200 células/ml; si el número de dinoflagelados decrece en el agua, la tasa de toxina existente en los moluscos se reduce en 1-2 semanas y llegan a ser inocuos; por ello pueden ser detoxicados en las depuradoras.

La primera toxina descubierta en estos dinoflagelados se denomi- nó, en 1964, saxitoxina, aunque anteriormente se designó como mitilo- toxina, por haber sido aislada en el mejillón (*Mytilus edulis*). En la ac- tualidad se conocen 12 toxinas con diferentes denominaciones. Todas son una tetrahidropurina sustituida de carácter básico, capaz de formar sales con ácidos minerales y que reacciona con compuestos nitroaromá- ticos (dinitrofenol, nitrobenzoico), formando complejos coloreados, es hidrosoluble y termostable, y no se elimina de los bivalvos por los pro- cedimientos tecnológicos usuales (calentamiento, etc.).

La intoxicación por saxitoxina, además de originarse por ingestión de bivalvos, puede producirse por ingestión de camarones o gambas de arrecifes.

La forma dihidroderivada obtenida de la saxitoxina por reducción con hidrógeno no es tóxica, por lo que parece que la toxicidad de estas toxinas depende de la existencia de un enlace insaturado, que se rompe con el hidrógeno o el oxígeno, en solución alcalina. Por ello es estable a pH de 5 o menor, siendo destruida en solución alcalina, si se expone al oxígeno del aire.

Con respecto a la saxitoxina se han señalado diversas DL₅₀ en varios animales de sangre caliente. Por vía oral y expresada en mg/kg se han indicado las siguientes:

Mono	0,367-0,727
Ratón	0,382
Gato	0,254
Rata	0,192
Perro	0,181
Conejo	0,181
Pichón	0,091

La intoxicación producida en el hombre por el consumo de bivalvos tóxicos se ha denominado mitilointoxicación, aunque el nombre más frecuente es el de «intoxicación paralítica por bivalvos», a causa de su sintomatología.

Se considera que la acción de la saxitoxina sobre el organismo humano se produce principalmente sobre los nervios periféricos, con algún efecto sobre el SNC, originándose la muerte por parálisis diafragmática. Experimentalmente, se ha comprobado que la saxitoxina bloquea la propagación del impulso nervioso en nervios y músculos esqueléticos, sin despolarización, posiblemente por interferencia específica de la permeabilidad del sodio, ya que su acción consiste en bloquear los canales de sodio, sin que afecte la permeabilidad del potasio y el cloro a través de la membrana celular. Esta acción es muy similar a la de la tetrodotoxina y la taricotoxina.

La sintomatología de la intoxicación paralítica por moluscos se inicia a los pocos minutos de su ingestión (unos 10 minutos), con entumecimiento de labios, lengua y extremidades distales de los dedos. Al poco

tiempo, este entumecimiento va seguido de embotamiento táctil en cuello, brazos y piernas, incoordinación muscular generalizada, sensación de liviandad (como si se flotara en el aire), vértigo, languidez, somnolencia, incoherencia de ideas y cefalalgia, sin pérdida de conocimiento. Al progresar la intoxicación, aumentan la dificultad respiratoria y la parálisis muscular, sobreviniendo la muerte por parálisis respiratoria entre las 2-12 horas de haberse iniciado los síntomas.

No se conoce ningún antídoto efectivo contra la intoxicación. El tratamiento consiste en facilitar el vómito y realizar la respiración artificial durante varias horas, método con el que, en ocasiones, se pueden alcanzar efectos positivos. Si el intoxicado sobrevive 24 horas, el pronóstico es favorable, sin que se haya observado ningún efecto residual en los supervivientes.

El límite tolerado en el consumo de bivalvos tóxicos es de 400 UM/100 g de mejillones desconchados: 80 µg.

La prevención de la intoxicación consiste en realizar ensayos periódicos del agua del mar y los moluscos. En España, esto se realiza en el período comprendido entre mayo y octubre, ya que es la época en que más frecuentemente se presenta la hematomalasia.

En 1984, Davis responsabilizó de una marea roja producida en el Golfo de México a un dinoflagelado, denominado *Ptychodiscus brevis*, productor de una toxina que por entonces se denominó brevetoxina B, causante de muertes de peces y trastornos tóxicos en el hombre cuando es inhalada o ingerida al consumir bivalvos tóxicos.

La estructura química de la brevetoxina B fue establecida por Lin y cols., en 1981, como un poliéter de fórmula reseñada. En la actualidad se han individualizado en los extractos 10 toxinas, cuyas diferencias químicas y nomenclatura son aún confusas, ya que los diferentes investigadores han denominado idénticas toxinas con nombres distintos; Baden y Monde las denominan T, y Chou y Shimizu, GB.

Siguiendo a Nakanishi, presentan las siguientes diferencias, todas ellas situadas en el C-42: los nombres colocados en la misma línea se consideran compuestos idénticos; así, BTX-B, GB-2, T₂, T₃₄ y T₄₇ son todos idénticos con un grupo aldehído final; BTX-C contiene en su

molécula un átomo de Cl; GB-3 y T₁₇ contienen un grupo alcohólico y se han correlacionado con GB-2 y T₃₄ por reducción química; finalmente, BTX-A y T₄₆ tienen también un grupo aldehído, pero, al parecer, tienen un esqueleto diferente.

La intoxicación en humanos ha sido señalada tras la ingestión de moluscos crudos o cocidos, ya que las toxinas, además de liposolubles, son resistentes al calor e incluso, como señalan Baden y Mende, cuando son inhaladas moléculas, originan trastornos respiratorios de tipo irritativo.

Los síntomas de la intoxicación en el hombre están constituidos por trastornos del sistema nervioso sensorial (parestesia de cara, garganta y dedos, que incluso puede ser general; sensación de quemazón en mucosas; distorsión de la sensación de la temperatura corporal), del aparato digestivo (dolor y retortijones abdominales, náuseas y diarrea) y del sistema nervioso motor (pérdida de coordinación y/o equilibrio, convulsiones, paro respiratorio y coma).

Aunque las personas intoxicadas no han acusado serios efectos cardiovasculares, experimentalmente se han determinado en perros efectos de las brevetoxinas sobre el corazón, representados por cambios en el ritmo cardiaco y en la presión arterial.

El mecanismo de acción de las brevetoxinas a nivel neuromuscular se explica actualmente por el hecho de que originan una despolarización de la membrana de la célula muscular, como resultado de un aumento de la permeabilidad a los iones Na, en arcas sináptica y no sináptica, debido a la apertura de los canales de sodio, y a rebajar el potencial de membrana.

Generalmente, la toxicidad de las mareas rojas originadas por el *Ptychodiscus brevis* es detectada por la muerte de peces, ya que éstos son más sensibles a las brevetoxinas que los mamíferos.

TOXINA PARALIZANTE DE LOS MOLUSCOS (PSP). «MAREA ROJA»

Es producida por dinoflagelados del género *Alexandrium*, *Gymnodinium* y *Pyridinium*.

Los dinoflagelados tienen la capacidad de enquistarse y depositarse en el fondo marino cuando las condiciones ambientales son adversas. Frente a condiciones favorables (temperatura del agua, luz, salinidad, presencia de nutrientes) pierden su cobertura protectora y desarrollan un ciclo reproductivo exponencial llamado «florecimiento».

Comúnmente este fenómeno se conoce como «marea roja» debido a la discoloración del agua de mar donde se ha producido la multiplicación del plancton. Sin embargo, no siempre las mareas rojas tóxicas están acompañadas con la presencia de color en el agua y también se han reportado casos de florecimientos de especies inoñas que producen discoloraciones.

Los moluscos alimentados de dinoflagelados tóxicos pueden retener la toxina por períodos variables de tiempo, algunos son tóxicos durante el florecimiento y otros durante muchos años. Los síntomas (según la gravedad) pueden aparecer a los 20 ó 40 minutos de la ingestión, e incluso en algunos casos 5 minutos después: parálisis periférica, sensación de hormigueo, somnolencia, entumecimiento, movimientos voluntarios con dificultad, ataxia e incoordinación, reflejos normales y mente clara, vértigo, sensación constrictiva en garganta, andar tambaleante, cefalea, aumento de la secreción salivar, taquicardia, sed intensa, ligera hipotermia, visión borrosa, vómitos, diarrea, dolor abdominal. La muerte se produce (12 horas) por parálisis respiratoria y colapso cardiovascular.

INTOXICACIÓN DIARREICA DE LOS MOLUSCOS (DSP)

Producida por dinoflagelados del género *Dinophysis* y *Aurocentrum* cuyos síntomas aparecen de 30 minutos a 12 horas después del consumo de mariscos alimentados de algas tóxicas. Los pacientes tienen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y escalofríos. Las víctimas se recuperan dentro de los 3 - 4 días sin dejar secuelas.

INTOXICACIÓN NEUROTÓXICA DE LOS MARISCOS (NSP)

Producida por el dinoflagelado *Ptychodiscus* breve. Esta intoxicación esta causada por las brevetoxinas, de las que han sido diferenciadas por

lo menos nueve tipos. Parece ser que las toxinas actúan fijándose a los nervios y abriendo los canales de los iones de Na en circunstancias en las que normalmente estarían cerrados, originando varios efectos neurotóxicos en las personas.

Los síntomas aparecen poco después del consumo del marisco tóxico y generalmente remiten en un plazo de horas, a lo sumo, transcurridos unos pocos días. Consisten en hormigueo y entumecimiento de los labios, de la lengua, de la garganta y de la zona perioral, dolores musculares, trastornos gastrointestinales y vértigo. En esta intoxicación tampoco se han observado secuelas y raramente es fatal.

INTOXICACIÓN AMNÉSICA DE LOS MARISCOS (ASP)

Es debida al ácido domoico, un aminoácido producido por la diatomea *Pseudonitzschia pungens*.

A esta intoxicación se le denomina generalmente «intoxicación por ácido domoico», ya que este ácido es la única toxina que se sabe que está implicada. En dosis bajas, este compuesto originaría trastornos gastroentéricos, pero en dosis más elevadas puede ocasionar una lesión grave de las células cerebrales provocando síntomas neurológicos que incluyen la pérdida de memoria. El ácido domoico interrumpe la transmisión neuroquímica normal en el cerebro fijándose a los receptores de glutamato, hecho que causa la mayor excitación de las neuronas y la rotura final de las células. Por esta razón, es una toxina nociva que puede provocar la muerte cuando se ingiere en dosis elevadas.

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, espasmos abdominales, diarrea, cefalgia, anorexia, pérdida de equilibrio, vértigo y pérdida de memoria. En la mayoría de los casos, los síntomas son benignos y desaparecen a las 24 horas, pero en algunos pacientes de edad avanzada los efectos han persistido durante varios meses.

CIGUATERA

Es producida principalmente por el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*.

Este dinoflagelado crece alrededor y en el interior de los arrecifes tropicales de coral. El envenenamiento por ciguatera resulta de la ingestión de pescados de aguas tropicales o cálidas alimentados con este dinoflagelado.

Los síntomas son gastrointestinales y neurológicos. Pueden durar 2 ó 3 días o persistir por semanas. La muerte puede producirse por colapso nervioso.

Toxinas fúngicas. Micotoxinas

La clasificación de los hongos ha sufrido notables cambios en las últimas décadas. Tradicionalmente, los seres vivos se incluían en dos reinos, Animal (estudiado por los zoólogos) y Vegetal (por los botánicos). Los hongos pertenecían a este último, dentro del subreino Talobionta (las talofitas, o plantas con talo). Se creía que descendían de algún grupo de las algas rojas (rodofíceas).

No obstante, los hongos constituyen un reino de seres vivos independiente, el Reino Fungi o reino de los hongos. A diferencia de los animales, que se nutren por ingestión, y de las plantas, que lo hacen por fotosíntesis, los hongos obtienen su alimento por absorción y son heterótrofos.

HONGOS SUPERIORES

PRINCIPALES TOXINAS DE HONGOS SUPERIORES Y MECANISMOS DE TOXICIDAD

Los *Basidiomycetes* son la clase de hongos superiores con las toxinas más relevantes desde el punto de vista clínico. Dentro de esta clase, nos centraremos en las toxinas presentes en las setas, que son su órgano reproductor. Existen toxinas de algunos géneros específicos, especialmente tóxicas y peligrosas, que se detallan a continuación.

Género *Amanita*

El género de las *Amanitas* pertenece a la familia de las *Amanitaceae* y ésta al orden de los *hymenomyetales*. Éstos pertenecen a la clase de las Basidiomycetes. El nombre de *Amanita* proviene del griego y significa 'el rey de los hongos'.

Las *Amanitaceae* poseen aparato esporífero carnoso que se pudre fácilmente después de madurar las esporas. Las láminas son membranosas, blandas, pero no delicuescentes. La trama del himenófono es bilateral. En este grupo se encuentran especies comestibles excelentes y otras mortales. Pueden presentar numerosas toxinas que procederemos a explicar sintéticamente.

Amanita muscaria y *Amanita pantherina* son hongos tóxicos pertenecientes a este género. La *Amanita muscaria* es también llamada matamoscas o falsa oronja y es común en toda España. Esta seta tiene un llamativo color rojo escarlata con una cutícula brillante. La *Amanita pantherina* tiene una cutícula color marrón dátil, carne blanca dulzaina y de olor leve a rábano. También es común en toda España.



Amanita muscaria.



Amanita pantherina.

1. *Ácido iboténico y muscimol*

Las toxinas principales de estas especies de *Amanita* son alcaloides derivados isoxazólicos como el ácido iboténico, el muscimol y la mucazona. El ácido iboténico afecta a los receptores del ácido glutámico y del muscimol, el más potente, que actúan sobre los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El principio activo de las especies de *Amanita* es el alcaloide ácido iboténico, que se encuentra a elevadas concentraciones. Al secarse la seta, se produce una descarboxilación convirtiéndose en muscimol, que es el compuesto verdaderamente psicoactivo.

Otras especies de *Amanitas* con contenidos de ácido iboténico son: *Amanita cothurnata*, *Amanita gemmata*, *Amanita muscaria var. Alba*, *Amanita muscaria var. Formosa*, *Amanita strobiliformis*.

2. *Amanitoxinas*

Otro tipo de toxinas de este género son las propias de la *Amanita phalloides* (oronja verde), que es la seta más peligrosa y la responsable de la



Amanita phalloides.

mayoría de las intoxicaciones. Se caracteriza externamente por la volva, que queda al pie del estilo, y el anillo, que queda como resto del velo parcial, alrededor del estilo. Es de color blanco amarillento o tiende al verde aceituna oscuro.

También se encuentran en España la *Amanita virosa*, la *Amanita verna*, la *Amanita margitana* y la *Lepiota brunneomearnata*.

Las toxinas que contienen estas setas se denominan amanitoxinas, que se dividen a su vez en falotoxinas, falolisinas, virotoxinas y amatoxinas, auténticas responsables de la intoxicación. La estructura química de las falotoxinas y amanitoxinas es la de péptidos bicíclicos, hidrosolubles; las primeras están compuestas por siete aminoácidos, mientras que las segundas lo están por ocho.

Las amatoxinas son una familia química de 9 miembros que se caracteriza por poseer una estructura química común: un esqueleto bicíclico compuesto por ocho aminoácidos (ciclopéptido). Su peso molecu-

lar es de algo más de 900 daltons y las que se encuentran en mayor proporción son las alfa (a) y beta (b) amanitina.

En un ejemplar adulto de *A. phalloides* (25 g de peso) existen entre 5 y 11 mg de amatoxinas, lo que supone de 200 a 400 µg por gramo de seta fresca. Esta cantidad varía según el grado de maduración y es máxima en el ejemplar totalmente desarrollado.

La dosis letal para el ser humano es muy baja y se calcula en 0,1 mg/Kg de amatoxinas, lo que significa que un solo ejemplar de 20-30 g puede producir la muerte de un adulto previamente sano, de no mediar el tratamiento adecuado.



Amanita verna.

Algunos autores separan las falotoxinas del grupo como un conjunto diferente a las amanitoxinas y otros añaden tres toxinas más, que denominan profaloina, falacina y falisacina. Estos autores señalan que la diferencia existente entre falotoxinas y amanitoxinas es que, además de la composición de aminoácidos, las falotoxinas son termolábiles a 70 °C, mientras que las amanitoxinas son termorresistentes y, además, se diferencian por reacciones de color y por su toxicidad:

	Falotoxinas	Amanitoxinas
Dosis letal intraperitoneal en ratón	2-1 mg/Kg	0,5-0,1 mg/Kg
Aldehído cinámico	Azul	Púrpura
Sulfato férrico	Azul	Verde ojiva
Ácido sulfanílico	Amarillo	Rojo

Experimentalmente, por vía intraperitoneal, se ha visto que las falotoxinas actúan inmediatamente, produciendo la muerte en 1 ó 2 horas, mientras que las amanitoxinas causan la muerte al cabo de unas 5 horas. Sin embargo, la a-amanitina es entre diez y veinte veces más tóxica que las falotoxinas, a pesar de su acción más lenta.

Hay que señalar que se han encontrado otras tres amanitoxinas: proamanulina, amanulina y ácido amanúlico, que son prácticamente atóxicas, puesto que, como demostró Wieland, al eliminar el hidroxilo del radical tercero, pierden su toxicidad.

Respecto a la a-amanitina, entre las especies animales experimentales hay que destacar que el perro y el cobayo son los animales más sensibles; les siguen en sensibilidad el ratón, la rata, que tolera unas 10 veces la dosis del ratón, y la rana y el sapo, que toleran, en peso vivo, 10 dosis más altas que la rata.

En 1975, Cotirtillot y Staron señalaron que las toxinas aisladas por Wieland son fragmentos de moléculas producidos por los métodos de extracción y separación. Consideraron que las moléculas originales serían mayores y las denominaron miriamaninas, llamando miriafaloisinas a las existentes en la *Amanita phalloides* y miriavirosinas a las de la *Amanita virosa*.

Ahora bien, Faulstich y Cochet-Melhiac, citados por Piqueras en 1996, indican que estas toxinas no son exclusivas de las setas venenosas, pues el champiñón y el rehozuelo contienen amanitinas en concentraciones muy ínfimas, por lo que creen que estas sustancias tienen una función de regulación del crecimiento en las setas.

Con respecto a la farmacocinética, las amatoxinas ingeridas se absorben a nivel intestinal prácticamente en su totalidad y, vía porta, alcanzan el hígado y la circulación general. Una vez en el hígado son

captadas rápidamente por los hepatocitos de forma directamente proporcional a la concentración en el medio. Al mismo tiempo se establece una eliminación biliar que es proporcional a la cantidad de amatoxina captada por la célula hepática. Las toxinas que llegan al intestino pueden absorberse de nuevo. Queda constituido así un círculo entero-hepático de gran importancia en el mantenimiento de la intoxicación. Se eliminan por la orina y las heces.

La amanitina puede ser detectada en sangre y orina hasta 48 y 66 horas después de la ingestión, respectivamente. La detección de la toxina confirma el diagnóstico, pero su valor no se correlaciona con la extensión del daño hepático, incluso puede ser indetectable en el momento de manifestarse éste.

La amatoxina se transporta activamente a través de la membrana del hepatocito. Como síntesis, su acción citotóxica principal es consecuencia de la unión con la enzima RNA polimerasa y por inhibir la síntesis de RNA mensajero, lo que determina condensación de la cromatina nuclear y fragmentación del núcleo. Sus órganos diana son aquellos que tienen una alta tasa de renovación celular (hígado, riñón y epitelio del tubo digestivo).

Detalladamente, estos ciclopéptidos dan lugar a que en el organismo se originen una serie de perturbaciones metabólicas, ya que se ha comprobado que los mecanismos de toxicidad son los siguientes:

1. Pérdida rápida de potasio en la célula hepática, cesando, por tanto, la producción de bilis. En compensación, se produce ingreso de sodio y agua en la célula, y, por ello, aunque existe atrofia, el hígado aumenta de tamaño.
2. Inhibición del RNA, cesando, por tanto, la síntesis proteica. Esta inhibición se realiza no por inhibición del DNA, sino por inhibición de la RNA-polimerasa II, uniéndose molécula a molécula e impidiendo la formación del RNA aun en concentraciones muy bajas de toxinas. Se ha probado que el receptor de la toxina en la enzima es una subunidad designada como SB-3.

3. Citólisis, con salida de enzimas lisosómicas de la célula hepática (3-glucuronidasa, catepsina, fosfatasa ácida, ALT, AST, etc.) y la consiguiente alteración del proceso enzimático, que produce disminución del glucógeno hepático, hiperlipemia y acidosis por aumento del ácido láctico y de cuerpos cetónicos (13-hidroxi-bútrico y acetona), finalizando con hipoglucemia *ante mortem*.

3. Virotoxinas

Dentro del género *Amanita* se ha comprobado que la *Amanita virosa* contiene unas toxinas heptapéptidas de características toxicológicas similares a las falotoxinas, denominadas virotoxinas, que no son bicíclicas, sino monocíclicas, y que es probable que sean derivadas de las falotoxinas.

4. Muscarina

La *Amanita muscaria* posee muscarina, aunque no en elevada concentración. La muscarina es un alcaloide, cuya forma L es la más activa, de acción marcadamente opuesta a la atropina, con parentesco químico con la colina y con varios isómeros. Por ello se observa que los insecticidas organofosforados y carbamatos aumentan su toxicidad. Así, el muscimol que existe en *A. muscaria* agudiza el síndrome, al tratarse éste de un insecticida.



Amanita virosa.

Género *Psilocybe*

Existen alrededor de cien especies de hongos que contienen psilocibina y/o psilocina, que son alcaloides tóxicos. En su mayoría pertenecen al género *Psilocybe*, pero también pertenecen a otros como *Conocybe*, *Inocybe*, *Copelandia*, *Panaeolus*, *Gymnopoulos* y *Pluteus*, entre otros.

Actualmente es uno de los géneros más utilizados como droga recreacional, así, se consumen, desecadas en busca de su efecto alucinatorio. Esto es debido en parte al auge que ha tenido en la última década el cultivo de estos hongos, especialmente de la especie *Psilocybe* [*Stropharia*] *cubensis*.

Otra seta de este género que también posee este tipo de toxinas alucinatorias es la *Psilocibe semilanceata*. Ésta posee un sombrero acampinado y crece en los pastos y márgenes de los senderos. Suele consumirse más frecuentemente en Estados Unidos que en Europa.



Psilocybe semilanceata.



Inocybe fastigiata. (Foto: Departamento de Salud de Cataluña.)



Clitocybe dealbata.



Clitocybe olearia.

Los efectos farmacológicos del *Psilocibe semilanceata* comienzan al transformarse por desfosforilización la psilocibina en psilocina durante la digestión. Muchos consumidores consideran a estas sustancias menos peligrosas que el dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y por ello se está incrementando su consumo como droga.

La psilocibina y la psilocina son dos sustancias derivadas del anillo indol y son las responsables de la actividad alucinógena de estos hongos. Recientemente se han descubierto otras dos sustancias emparentadas con aquellas: la baecocistina y norbaecocistina. Son químicamente semejantes a los alcaloides hidrosolubles del cornezuelo del centeno, todas ellas derivadas de la 4-hidroxi-N-metil-triptamina. Su mecanismo de acción no está plenamente aclarado, aunque se sabe que actúan como falsos neurotransmisores.

Las propiedades farmacológicas de la psilocibina no pasaron desapercibidas para un sector de psicoterapeutas que, en la década de los sesenta, escogieron esta sustancia frente al LSD debido a su baja toxicidad, la menor duración de sus efectos y una mayor facilidad en la dosificación. Investigadores como H. Leuner y M. Hausner utilizaron la psilocibina en el tratamiento de la neurosis y otros trastornos mentales.

Tras la síntesis de la psilocibina, un ayudante de Albert Hofmann, F. Troxler, descubrió en 1959 el Visken, un agente hipotensor desarrollado a partir de ésta. La situación ilegal de estas sustancias ha impedido el desarrollo de nuevas investigaciones. Sólo en contadas excepciones se ha autorizado el uso de este tipo de sustancias, como ocurrió en Suiza entre 1988 y 1993.

Género *Gyromitra*

La *Gyromitra esculenta* es conocida como la giromitra comestible. Aparece en la Sierra de Guadarrama de la Comunidad de Madrid, en bosques de pinos. Su sombrero recuerda a la masa encefálica.

Como hemos señalado, es una seta considerada comestible y muy apreciada en algunas comarcas pirenaicas, pero que consumida fresca o poco cocida es muy tóxica, incluso puede llegar a ser mortal. Por tanto, sólo se debe consumir en pequeñas cantidades, después de dejarlas secar bien y cocerlas repetidamente tirando el agua de la primera cocción.



Gyromitra esculenta. (Foto: Departamento de Salud de Cataluña.)

El principal tóxico que contiene la *Gyromitra esculenta* es la giromitrina, que es la metil-etil-hidrazina. Ésta es volátil y por eso muy tóxica en solución acuosa o vapor. Asimismo, es termolábil, y ésta es la explicación de que el cuadro tóxico relacionado se desencadena sólo si se toman las setas crudas.

La giromitrina se hidroliza en el estómago formando N-metil-N-formilhidrazina y N-metilhidrazina o monometilhidrazina. Esta última se une a la piridoxina (vitamina B6) e interfiere con los coenzimas que la precisan como cofactor, determinando en el sistema nervioso central la disminución del GABA. Debido a esto, se producen las convulsiones.

En el hígado la N-metil-N-formilhidrazina bloquea la actividad del sistema enzimático P₄₅₀ y otros sistemas enzimáticos causando hepatonecrosis. Tiene actividad hemolítica y cancerígena demostrada en el hígado del hámster.

Otras hidrazinas presentes también en *G. esculenta* pueden hidrolizarse en condiciones ácidas (estómago) a N-metil-N-formilhidrazina y el potencial carcinógeno de las mismas aumenta.

Género *Cortinarius*

Algunas setas del grupo de los *Cortinarius* son muy tóxicas, incluso pueden resultar mortales. Afortunadamente son poco abundantes y difíciles de confundir con setas comestibles de uso habitual. Crecen en bosques de árboles de hoja caduca o de pinos, según las especies.

El *Cortinarius orellanus* aparece en otoño en dichos bosques de frondosas, entre el musgo. Es una seta muy rara en la Comunidad de Madrid.

A partir del año 1952 empieza a conocerse la toxicidad de este género, y en los últimos años se han descrito las dos toxinas principales implicadas: la orellanina y la cortinarina A y B. La orellanina es un derivado biperidinico que tiene un efecto tóxico sobre las células del epitelio renal. Es resistente a la cocción y presenta fluorescencia azul a la luz ultravioleta. Cuando pierde un átomo de oxígeno ligado a nitrógeno se transforma en la orellinina que también es tóxica. Cuando pierde los dos oxígenos se transforma en orellina, que no es tóxica.



Cortinarius orellanus.

Género *Paxillus*

El principal representante de este grupo es el *Paxillus involutus*. Se ha identificado la toxina paxilina, que, de darse un efecto acumulativo, provocaría una reacción alérgica.

Por último, señalaremos algunos aspectos de interés sobre el examen de la seta. La inspección de la seta desde el punto de vista toxicológico persigue dos fines: establecer la especie botánica para determinar si es o no comestible y valorar sus condiciones higiénicas. Para ello se deben tomar una serie de precauciones al recoger una seta: no destrozar estructuras significativas para la identificación, anotar el color inicial y los cambios en el mismo, conservar el espécimen en papel encerado —no en imaterial de plástico— y mantenerlo refrigerado.

En términos generales, no absolutos, los expertos micólogos consideran que las setas comestibles son blancas, blancogrisáceas o blancoamarillentas, aromáticas, de sabor y olor fresco o inodoros, de pedículo compacto al corte, macizo, carnoso y sin huecos ni fístulas. Asimismo, recomiendan no consumir setas que tengan las siguientes propiedades:



Paxillus involutus.

1. Volva con láminas amarillas y anillo de color blanco, amarillo o verdoso (son características del género *Amanita*).
2. Setas pequeñas o medianas (5 cm de diámetro) con láminas blancas (son características del género *Lepiota*).
3. Setas de muy pequeño porte (1 cm de diámetro) de madera (propio del género *Galerina*) o que crezcan en las praderas (género *Psilocybe*).

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES ORIGINADAS POR SETAS

Las intoxicaciones por setas o mimetismo constituyen el grupo más numeroso de las intoxicaciones por vegetales, aunque con importantes variaciones regionales. Debido a su contenido en albuminoides (3-10 %) o su aroma o sabor, los hongos superiores son muy apetecibles desde muy antiguo para el hombre y algunos animales, en todas las zonas y países.

La recolección y consumo de setas silvestres produce un notable número de intoxicaciones accidentales. Tienen distribución esta-

cional siendo más frecuentes, como es lógico, en las épocas en que las setas abundan (otoño y primavera). Con frecuencia se trata de una intoxicación colectiva, pero la intensidad de los síntomas es variable.

En general, puede esperarse una incidencia de 5-10 casos por millón de habitantes y año, es decir, de 200 a 400 casos/año en España. Dentro de España son especialmente frecuentes en regiones como Cataluña y el País Vasco, ya que en el norte de España abundan especies como las causantes del síndrome hemolítico. Aproximadamente, la mitad de estas intoxicaciones no llegan a ser tratadas en hospitales. La otra mitad, cuyos síntomas son lo bastante alarmantes como para motivar el traslado del paciente a urgencias, de acuerdo con nuestra experiencia, se distribuyen de la forma siguiente:

1. Un 40 % son formas graves (tipo *Amanita phalloides*), con una mortalidad que se sitúa en la actualidad alrededor del 10 %.
2. Un 50 % son gastroenteritis, más o menos severas, que en general se solucionan sin complicaciones en un par de días.
3. El 10 % restante son diversos tipos de intoxicaciones, en general de escasa gravedad.

En realidad, aunque ya se ha comentado que sólo 100 especies de hongos superiores son tóxicos en la península Ibérica, las especies de setas mortales pueden llegar a ser muy abundantes si las condiciones son favorables. No es exagerado afirmar que, ciertos otoños, una de cada diez setas que se encuentran en encinares, hayedos y castaños corresponden a *Amanita Phalloides*, una seta mortal y hasta hace poco sin tratamiento alguno.

Existen especies tóxicas de setas que no se encuentran en España y por ello hay cuadros tóxicos que no se suelen ver en los servicios médicos de nuestro país, como es el caso del síndrome orellánico y el alucinatorio.

La confusión y la ignorancia suelen ser las causas por las que ocurren en su génesis estas intoxicaciones, incluso entre los expertos. Podemos citar en su etiología los siguientes factores:

1. Gran número de especies comestibles no tóxicas con morfología similar.
2. Cambio de las características morfológicas a causa de las condiciones de crecimiento ambientales o nutricionales.
3. Variabilidad de la respuesta tóxica de los individuos (estado de salud, cantidad de toxina presente, etc.).
4. Condiciones de preparación o cocinado.
5. Confianza en técnicas populares de diferenciación.

CUADROS CLÍNICOS ORIGINADOS POR INTOXICACIONES POR SETAS:

MIMETISMO

Las intoxicaciones por consumo de setas tóxicas o mimetismo se han clasificado de diversas maneras, de acuerdo con parámetros muy variados. A partir de las primeras décadas del siglo XX se comenzaron a clasificar en dos grandes grupos, basados en el tiempo libre de síntomas que transcurre desde el momento de la ingestión hasta la aparición de las primeras molestias. A este tiempo libre de síntomas se le llama latencia. Este modo de clasificación se ha demostrado sumamente útil, y sigue siendo válido en la actualidad.

Se considera, en general, que el período de latencia es corto cuando es menor de dos horas, y largo si es mayor de seis horas, aunque estos tiempos no se pueden considerar límites absolutos.

A. Intoxicaciones con período de latencia corto: suelen ser intoxicaciones leves.

- Síndrome micoatropínico por toxinas derivadas del isoxazol (ácido iboténico y muscimol).
- Síndrome muscarínico por toxina muscarínica.
- Síndrome gastroenterítico por toxinas irritantes gastrointestinales.
- Síndrome alucinatorio por toxinas con efecto alucinógeno.
- Síndrome copriniano por toxina tipo disulfirán.
- Síndrome hemolítico.

B. *Intoxicaciones con período de latencia largo*: suelen ser intoxicaciones graves, debidas a toxinas que tras ser absorbidas lesionan directamente células de órganos vitales.

- Síndrome faloidiano por toxinas ciclopeptídicas.
- Síndrome giromitriano por metametilhidracinas.
- Síndrome orellánico o cortinarius.

En su diagnóstico son fundamentales el antecedente de la ingesta, la clínica y la identificación de la seta, lo cual no siempre es sencillo. Para la identificación botánica de la especie causante de la intoxicación, se precisa la colaboración del paciente y un micólogo experto.

En pocas ocasiones podemos disponer de estudios analíticos clínicos para detectar la toxina.

Intoxicaciones con período de latencia corto

1. Síndrome micoatropínico

La *Amanita muscaria* y la *Amanita pantherina* suelen ser las setas responsables.

Como ya se ha mencionado, los tóxicos responsables son el ácido iboténico y el muscimol, que actúan en el sistema nervioso por medio del ácido gamma-aminobutírico (GABA), asociándose además acción anticolinérgica.

Es la llamada «borrachera por setas». Los síntomas se inician alrededor de los 30 minutos de la ingesta con mareo, ataxia, alteraciones de la percepción del tamaño y tiempo y alucinaciones. Menos frecuente es la aparición de síndrome anticolinérgico, con taquicardia, hipertensión, fiebre, sequedad de piel y mucosas, midriasis, etc. Los síntomas son autolimitados en 3 ó 4 horas.

El tratamiento, excepto las medidas de descontaminación digestiva como el carbón activado, no suele ser preciso; únicamente se vigila la evolución de los síntomas hasta su resolución.

2. Síndrome muscarínico

Está producido por setas con gran contenido en muscarina, como numerosos *Inocybe* (*I. fastigiata*, *I. patouillardii*, etc.) y algunos pequeños

Clitocybe blancos (*C. rivulosa* y *C. dealvata*). En nuestro medio son frecuentes algunas especies de *Inocybe*, especialmente *I. patouillardii* y *fastigiata* en pinares de tipo mediterráneo, que suelen ser recolectados por confusión con pequeños *Tricholoma* comestibles, como las negrillas o ratones (catalán: *fredolics*; vasco: *ziza arre*), que medran precisamente en ese hábitat. A estos *Inocybe* se les designa a veces como «brujas». La *Amanita muscaria*, a pesar de su nombre, sólo contiene pequeñas cantidades de este producto.

El cuadro clínico del síndrome colinérgico o muscarínico es: aumento de las secreciones (sialorrea, broncorrea, lagrimeo, sudoración), incremento del peristaltismo intestinal (vómitos, diarrea, dolor abdominal), broncoespasmo, bradicardia, miosis y fasciculaciones musculares. Los síntomas se inician a los 30 minutos y duran de 6 a 12 horas.

El tratamiento, además del carbón activado, es sintomático. En los casos en que las pérdidas de fluidos sean elevadas puede ser necesaria la rehidratación parenteral. En los casos severos, el antígeno es la atropina como tratamiento de la bradicardia y la hipotensión que no responda a la reposición de líquidos. La atropina también contribuye a la mejoría de los restantes síntomas. En los casos de broncoespasmo, están indicados los beta-estimulantes inhalados.

3. Síndrome gastroenterítico

Es sin duda la forma de presentación más frecuente (más del 50 %). Puede ser desencadenado por múltiples variedades de setas que contienen productos irritantes. Las especies responsables pertenecen a diversos géneros: *Lactarius*, *Russula*, *Boletus*, *Tricholoma*, *Entoloma*, *Clitocybe*, *Onphalotus*, *Scleroderma*, *Agaricus*, *Clorophillum*, *Hebeloma*, *Nematoloma* y otros.

La clínica consiste en vómitos, diarrea generalmente acuosa, menos frecuente con sangre, y dolor abdominal iniciado 1 ó 2 horas después de haber comido las setas. El cuadro suele ser moderado; en los casos severos puede causar deshidratación.

El tratamiento no suele ser necesario salvo si hay datos de deshidratación; entonces se precisará reposición de agua y electrolitos. En los

casos en que el inicio sea más tardío hay que sospechar la posibilidad de intoxicación por *Amanita phalloides*.

4. Síndrome alucinatorio

Son cuadros infrecuentes en nuestro medio porque las setas responsables (setas de género *Psilocybe*) no crecen en España. Como se ha mencionado, se suelen consumir setas desecadas buscando su efecto alucinatorio. Sus tóxicos son la psilocibina o psilocina, con efectos similares a la dietilamida de ácido lisérgico (LSD).

Los síntomas se inician a las 2 horas de la ingesta con sensación de euforia, alteraciones de la percepción del tiempo, distorsiones visuales y alucinaciones. Pueden aparecer ataques de pánico. Son infrecuentes síntomas somáticos como taquicardia, hipertensión, fiebre o convulsiones.

El efecto desaparece en 4 ó 6 horas, pero pueden reaparecer hasta 4 meses después de la ingestión (fenómeno *flashback*).

La intoxicación en niños es más severa, cursa con fiebre alta, convulsiones intermitentes y puede terminar fatalmente.

El tratamiento no suele ser necesario, únicamente reposo en medio tranquilo con pocos estímulos visuales. Se pueden administrar benzodiazepinas si es necesario sedación o si aparecen convulsiones.

5. Síndrome copriniano

Producido por setas de género *Coprinus*, como *Coprinus atramentarius* que contienen coprina, químicamente semejante al disulfiran. La coprina inhibe a la enzima alcohol deshidrogenada y el efecto se inicia a las 2 horas de la ingesta, pudiendo persistir hasta 3 días.

La clínica se desencadena sólo cuando se ingiere alcohol durante el período referido, pero no si se toma al mismo tiempo que las setas. Produce enrojecimiento, sudoración, cefalea, taquicardia, náuseas y vómitos y, en los casos graves, hipotensión.

El tratamiento no suele ser necesario más que cuando se produce hipotensión, que habitualmente responde al aporte de líquidos intravenosos, aunque en algunos casos puede precisar de drogas vasoactivas como la noradrenalina.

6. Síndrome hemolítico

La hemólisis por consumo de setas puede ser de dos tipos. En ocasiones se trata del consumo de *Ascomycetes* crudos o poco cocinados, en cuyo caso, por la presencia de proteínas hemolizantes termolábiles, puede producirse una discreta hemólisis. Las proteínas hemolizantes o hemolisinas también se encuentran en los géneros *Helvella*, *Sarcosphaera*, *Peziza*, *Morchella* y *Mitrophora*. Las más conocidas son las colmenillas, setas primaverales de gran valor gastronómico.

Existe, sin embargo, una grave forma de hemólisis mediada por complejos inmunes que se produce en algunas personas al consumir de forma repetida la seta *Paxillus involutus*.

El cuadro consiste en una hemólisis, en general leve, que puede pasar desapercibida o notada únicamente por la aparición de orina oscura durante algunos días. En los casos graves muy raros puede aparecer lumbalgia, anemia severa e insuficiencia renal.

El tratamiento, si se precisa, no difiere del de cualquier otro a causa de hemólisis.

Intoxicaciones con período de latencia largo

1. Síndrome faloidiano

El síndrome faloidiano o ciclopeptídico es el más importante toxicológicamente. Pueden sufrirlo el hombre, los rumiantes (principalmente los caprinos) y a veces el cerdo; experimentalmente se reproduce con facilidad en el perro. Se ha observado que el conejo es resistente por su gran capacidad de hidrolizar las toxinas responsables.

Este síndrome está causado por la ingestión de algunas setas de los géneros *Amanita* (*A. phalloides*, *A. verna*, *A. virosa*), *Galerina* y *Lepiota*. Estas especies son responsables del mayor porcentaje de las muertes causadas por envenenamiento con setas. Las toxinas ciclopeptídicas, falotoxinas y amatoxinas (de potencia tóxica y mecanismo de acción diferentes) dan lugar al síndrome faloidiano.

El síndrome puede oscilar entre un cuadro reversible o la muerte del paciente. La sintomatología se inicia frecuentemente como una

severa gastroenteritis con deshidratación e hipoglucemia (fase I), de 6 a 24 horas después de la ingestión, con una duración de 12 horas. La fase II se caracteriza por su escasa sintomatología, pero en la que ya se inician las alteraciones analíticas de la lesión hepática. La fase III se caracteriza por hepatitis de intensidad variable pudiendo llegar a fallo hepático severo, insuficiencia renal y, aunque es más raro, puede existir pancreatitis y causar la muerte (mortalidad 20-30 %) entre 2 y 6 días.

Si se produce la recuperación (fase IV), ésta puede ser completa pero también pueden quedar lesiones hepáticas crónicas (hepatitis crónica activa, anticuerpos músculo liso y crioglobulinas).

La hipoglucemia severa puede verse tanto en la fase I como en la fase III, causada posiblemente por fallo hepático más alteraciones endocrinológicas. Puede ser causa de muerte.

El diagnóstico se puede realizar por identificación de la seta y determinación de amatoxina en plasma o en orina, si bien no es una técnica habitualmente disponible en los laboratorios clínicos.

En 1988, en el Hospital Clínico de Barcelona se describió la muerte de un varón de 14 años que ingirió *Amanita phalloides*. El paciente presentó una insuficiencia hepática aguda, coagulación intravascular diseminada e hipoxemia refractaria. La muerte acaeció al noveno día tras la ingestión de las setas. En la autopsia realizada se reveló que existió trombosis venosa mesentérica, necrosis hepática masiva y hemorragia pulmonar alveola.

En el Hospital de Vall d'Hebron en Barcelona, en 1989, Piqueras describe en una revisión médica cómo enfocar el tratamiento frente a los síndromes hepatotóxicos causados por *Amanita*, *Lepiota* y *Galerita*. En resumen, apunta a las medidas sintomáticas y de soporte, la eliminación y extracción de las toxinas y la posibilidad del uso de antidotos.

Para el tratamiento de este tipo de intoxicación, en la misma *A. phalloides*, se ha encontrado una sustancia antagonista de la faloidina, llamada antamanida, que es un ciclopéptido de diez aminoácidos que reduce el daño de la membrana celular por acción competitiva en forma preventiva (1 ó 2 horas antes).

Al no existir un antídoto antagónico eficaz una vez ingerida la seta, el tratamiento vendrá condicionado por la fase clínica en el momento del diagnóstico y la expresividad del cuadro.

Una vez que ya se ha producido la ingestión, en la fase inicial del cuadro, se debe conseguir eliminar la *Amanita* del tracto gastrointestinal mediante emesis, si la ingesta es muy reciente, y lavado por sonda nasogástrica. La administración de carbón activado en dosis repetidas (20-50 g/2-4 h, durante 36-48 horas) es una medida razonable aunque no está demostrada su eficacia de forma clara. Además, desde el inicio se han de aplicar la penicilina G y la silimarina, que explicamos posteriormente.

En el tratamiento de la fase de gastroenteritis es fundamental la reposición de agua y electrolitos, con especial vigilancia para la corrección de la hipoglucemia si se presenta. Posteriormente, debe mantenerse monitorización de los enzimas hepáticos, factores de coagulación y la aparición de clínica de insuficiencia hepática, cuyo manejo no difiere al de la insuficiencia hepática por otras causas.

Al mismo tiempo, se deben tomar medidas encaminadas a eliminar la toxina, forzando la diuresis con furosemida o manitol para mantener una diuresis de 150-200 ml/h, con lo que se logra eliminar el 60-80 % de la amanitina en las primeras 2 horas.

La decisión de emplear métodos de detoxificación no debe estar basada en las concentraciones séricas de la toxina, ya que existen múltiples publicaciones que señalan que éstas no se correlacionan con la gravedad de la intoxicación. Entre estas medidas terapéuticas cabe citar las técnicas de depuración extracorpórea, como la hemodiálisis con cartuchos de carbón activado, la plasmaféresis y, recientemente, el MARS.

El MARS consiste en un sistema estándar de hemodiálisis o de hemofiltración venovenosa continua al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20 %, combinado con una membrana de alta selectividad. Este sistema permite la detoxificación selectiva, tanto de productos tóxicos ligados a la albúmina como de sustancias hidrosolubles (urea, creatinina, mercaptanos, indoles, fenoles, bilirrubina...). La plasmaféresis tiene la ventaja, sobre la hemodiálisis, de eliminar de la circulación sistémica las toxinas ligadas a proteínas junto con factores inmunomoduladores y metabolitos tóxicos en-

dógenos que se producen como consecuencia del daño celular inducido por la a-amanitina. Esto se lleva a cabo de forma óptima con el MARS.

El resultado de la plasmaféresis convencional mejora cuando se realiza en las primeras 36 horas tras la ingesta, aunque también es útil en fases posteriores, especialmente en casos de fallo hepático fulminante.

Las medidas farmacológicas recomendadas por todas las fuentes consultadas son la penicilina G y la silimarina entre 3 y 5 días, si bien tampoco está demostrada de forma rotunda su eficacia.

La penicilina G parece ser que desplaza a la amanitina de su unión a las proteínas plasmáticas, permitiendo su eliminación renal. Se recomienda administrar 0,3-1 MU/Kg/día de penicilina G en perfusión continua.

La silimarina es un compuesto existente en el cardo mariano, *Silybum marialzum*, que inhibe la incorporación de toxinas al hepatocito y, además, según se afirma, antagoniza con ellas, estimulando la síntesis del ácido ribonucleico. La silibinina es la preparación hidrosoluble de la silimarina. La silimarina se administra de 20-50 mg/Kg/día, repartidos en cuatro dosis, en perfusión de 2 horas.

El ácido tióctico, que fue propuesto en 1958 en Checoslovaquia, actúa como coenzima en la descarboxilación de los α -cetoácidos y está implicado en la oxidación del ácido pirúvico a acetyl-coenzima A. Aunque no está perfectamente comprobada su eficacia, se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para uso en emergencias.

El citocromo C, en estudios experimentales, es capaz de contrarrestar los efectos de la a-amanitina en ratones hembra, mientras que su acción es nula en ratones macho y ratas de ambos sexos.

El trasplante hepático puede considerarse parte del tratamiento en las situaciones graves, si bien no están definidas las condiciones para sentar esta indicación. En general, el trasplante hepático debe reservarse a los pacientes en los que aparezca un fallo hepático fulminante, dado el mal pronóstico y la práctica nula recuperación con tratamiento médico convencional al llegar a esta situación clínica.

Por tratarse del mismo síndrome ocurrido tras la ingesta de setas del género *Lepiota* a finales de los años ochenta en Murcia, detallamos a

continuación la evolución clínica de los diez casos registrados por los equipos del Dr. Parra y del Dr. Ramírez. Estuvieron implicadas en este síndrome ciclopéptido *Lepiota helveola* (siete casos) y *Lepiota brunneo-incarnata* (tres casos). De las diez víctimas, cinco se recuperaron completamente tras la fase gastrointestinal y otras cinco continuaron con el cuadro de afectación hepática. En dos pacientes la función hepática volvió a la normalidad tras 7 días de evolución desde la ingesta de las setas. En tres pacientes aconteció una hepatitis fulminante que se complicó hasta la muerte en dos casos que presentaron síndrome de distrés respiratorio. El paciente que no falleció tras la hepatitis fulminante presentó hepatitis crónica activa una año más tarde. Como detalle de aparición crónica, cinco pacientes desarrollaron una polineuropatía mixta tras el cuadro.

Finalmente, diversos grupos de expertos denotan la falta de una investigación seria sobre la eficacia, en series grandes, de cada uno de los posibles tratamientos frente al síndrome faloidiano ocasionado por estas especies.

2. Síndrome giromitriano

Es prácticamente desconocido en nuestro medio ya que, al haberse extendido de forma universal la costumbre de desecar las giromitras antes de su consumo, podemos considerarlo una eventualidad excepcional. Está causado por la *Gyromitra esculenta*, que contiene giromitrina como tóxico.

La sintomatología se inicia a las 6-8 horas de la ingestión, caracterizada por cuadro de gastroenteritis que puede ser severa y causar deshidratación junto con síntomas neurológicos: mareo y cefalea, que en los casos leves o moderados persisten durante algunos días.

En las intoxicaciones severas pueden aparecer convulsiones. En los casos graves a esto se suma la necrosis hepática, cuya clínica aparece al tercer día de la ingestión de las setas y puede ser mortal. La hipoglucemia puede aparecer tanto en la fase inicial de la gastroenteritis como en la de afectación hepática.

Para el tratamiento, la descontaminación del tracto gastrointestinal no suele poderse llevar a cabo debido al tiempo transcurrido cuando se inician los síntomas. El tratamiento en la fase inicial consiste en la reposición de agua y electrolitos y la corrección de la glucemia.

Es necesaria la monitorización tanto de los enzimas hepáticos como de los factores de coagulación y la clínica de insuficiencia hepática en los días siguientes. El manejo de la insuficiencia hepática no difiere del de otras etiologías.

Los síntomas neurológicos responden al tratamiento con piridoxina a dosis elevadas. Sin embargo, la piridoxina no modifica el curso de la lesión hepática.

3. Síndrome orellánico

Es causado por la orellanina y ortinarina, compuestos nefrotóxicos de algunas especies del género *Cortinarius* (*C. orellanus*, *C. speciosissimus* y *C. gentilis*). Como ya hemos revisado, las toxinas son termoestables y el mecanismo de acción, si bien mediado por daño renal, no es totalmente conocido.

Los síntomas iniciales son un cuadro de gastroenteritis que se inicia unas horas después de la ingesta y puede persistir de 2 a 4 días. Los síntomas de fracaso renal oligúrico o poliúrico aparecen entre 3 y 20 días después.

El tratamiento es la rehidratación y corrección electrolítica en la fase inicial y el tratamiento del fracaso renal en la tardía. En el 50 % de los casos la función renal se recupera, pero en los casos más complejos y graves se precisa hemodiálisis. Puede aparecer tras un cuadro de nefritis tubulointersticial aguda una nefritis intersticial crónica.

HONGOS INFERIORES

PRINCIPALES MICOTOXINAS DE HONGOS INFERIORES Y MECANISMOS DE TOXICIDAD

La FAO define a las micotoxinas como metabolitos de hongos que provocan cambios patológicos tanto en seres humanos como animales. El concepto de micotoxicosis se refiere a los síndromes de la toxicidad resultante de la absorción de micotoxinas.

Las presencia de micotoxinas en niveles superiores a los tolerables representa una amenaza para la inocuidad de los alimentos y un riesgo importante en salud alimentaria. No obstante, la posible toxicidad crónica de muchas micotoxinas (aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas o zearalenona, entre otras) en bajas dosis suele suscitar mayor preocupación que la toxicidad aguda.

Desde el punto de vista toxicológico, interesan las micotoxinas, más que los hongos productores, y los factores que pueden afectar a su capacidad de producción, porque la presencia del hongo no indica necesariamente producción de una micotoxina específica.

El carácter distintivo entre las micosis y las toxicosis ligadas a hongos es que estas últimas no son contagiosas ni infecciosas. Sin embargo, ciertos hongos (*A. fumigatus*, *A. Versicolor*) pueden ser tanto agentes de micosis, como responsables de intoxicaciones.

Aunque parece lógico denominar *micotoxinas* a todas las toxinas elaboradas por los hongos, el uso ha restringido este término a una categoría bien precisa: toxinas zootóxicas extracelulares (exotoxinas) elaboradas por hongos en alimentos consumidos por el hombre y los animales. Las intoxicaciones del hombre y los animales ligadas a derivados tóxicos presentes en el hongo o elaborados por él, y capaces de difundirse en el alimento y en el organismo del consumidor, se denominan *micotoxicosis*.

Entre los géneros de mohos y levaduras más frecuentemente hallados en los alimentos, algunos presentan mayor potencial de riesgo, si bien la acción de las levaduras sería meramente infectiva (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*...), mientras que el mayor problema originado por los mohos se refiere a su gran capacidad para la elaboración de micotoxinas.

Así, ya en 1974 se conocían no menos de 150 especies de mohos micotoxigénicos, de los cuales 39 pertenecían al género *Aspergillus*, 37, al *Penicillium* y 15, al *Fusarium*.

Se ha comprobado que diferentes mohos pueden producir la misma toxina y que algunos mohos pueden producir varias toxinas. Además, es preciso tener en cuenta igualmente que sólo algunas cepas de ciertas especies elaboran productos tóxicos.

El número de micotoxinas conocidas en la actualidad e investigadas en numerosos alimentos (cereales, frutos secos, piensos, harinas, frutas, alimentos infantiles, alimentos deshidratados, leche, queso, etc.) es muy elevado. Existen numerosos trabajos de investigación sobre metabolitos fúngicos con actividad tóxica sobre animales de experimentación.

La contaminación fúngica de los alimentos puede dividirse en dos grupos: parasitaria y saprofítica. Para este capítulo es más conveniente relacionar los tipos de contaminación con las prácticas agrícolas, y denominarlos hongos «de campo» y «de almacenaje».

Los hongos de campo son aquellos que invaden forraje o semillas en el campo durante o después del desarrollo. Se caracterizan por su elevado requerimiento de humedad. Mueren cuando el contenido en humedad del producto se reduce durante su almacenaje.

Los hongos de almacenaje están adaptados a sustratos con bajo contenido en humedad. Crecen sobre casi cualquier sustrato orgánico y constituyen los géneros dominantes en productos agrícolas de baja humedad almacenados.

Los hongos de almacenaje toxigénicos son principalmente *Aspergillus* y *Penicillium*, mientras que algunos otros, como *Fusarium* pueden ser organismos de campo o de almacenaje. *Fusarium* puede aparecer en cereales almacenados como hongos de podredumbre avanzada. Los hongos de almacenaje son los más importantes entre los mohos toxigénicos.

Las micotoxinas pueden clasificarse según su mecanismo de toxicidad en: hepatotóxicas, nefrotóxicas, hematotóxicas, neurotóxicas, dermatotóxicas, cancerígenas, gastrotóxicas y las que actúan en el área genital.

Destacamos por su carcinogenicidad las aflatoxinas (Grupo 1), producidas por *A. flavus*, *A. parasiticus* y otras especies de *Aspergillus* y *Penicillium*. Tienen estructura bifuránica, susceptible de dar epóxidos, unida a un núcleo de ciclopentanona (B₁, B₂) o lactona (G₁, G₂). Están presentes en multitud de piensos y alimentos: cereales, semillas oleaginosas, café, cacao, raíces comestibles, frutas... En leche, carne y pescado se encuentran sus metabolitos (M₁, M₂, GM₁).

Las ocratoxinas A, B y C (producidas por *A. ochraceus*, *A. spp.*, *P. uiridicatum*), presentes en cereales y legumbres, son principalmente nefrotóxicas (nefrosis tubular), aunque también son hepatotóxicas y teratógenas (rata, ratón).

Las esterigmatocistinas (originadas por *A. versicolor*, *A. nidula*, *A. flavus*) son posiblemente carcinógenas. También son potentes hepatotóxicos en patos y ratas.

Respecto a las micotoxinas producidas por el género *Penicillium*, aparte de las ocratoxinas, destacamos la toxina patulina (*P. claviforme*) presente en centeno, malta y frutas, especialmente en manzanas deterioradas y en su zumo, y que resulta carcinógena y mutágena en animales de experimentación.

Las rubratoxinas (A, B) producidas por *P. purpurogenum*, *P. rubrum*, son hepatotóxicas y constituyen un ejemplo de cómo puede aumentar su potencia por la presencia de otras micotoxinas (aflatoxinas).

Entre las micotoxinas del género *Fusarium* (*F. tricinctum*, *F. equisetum*) y otros hongos relacionados (*Trichothecium spp.*) está el grupo extenso de *Tricotecenes*, de estructura sesquiterpénica, con doble enlace olefínico (posición 9,10) y un grupo epóxido interno (posición 12,13), destacando: diacetoxiscirpenol, Toxina T-2, nivalenol, vomitoxina o deoxinivalenol, roroidinas, verrucarinas, etc. Son principalmente hematotóxicas y teratógenas (inhiben síntesis proteica), como, por ejemplo, T-2, verrucarinas, diacetoxiscirpenol.

La zearalenona (F-2), producida por *F. roseum*, *F. tricinctum*, *F. graminearum* y *F. gibbosum*, es una lactona derivada del ácido 13-resorcílico, con propiedades estrogénicas, que conduce a la infertilidad y a efectos teratógenos en roedores y en el cerdo.

Otras toxinas, no producidas por los géneros anteriores, con actividad fotosensible son Phomopsinas A y 13, que infectan la planta *Lupinus spp.*, producidas por *Phomopsis leptostromiformis*, y que causan daño hepático, ictericia y reacciones de fotosensibilización en ganado, principalmente en ovejas, problema que va incrementándose en áreas de clima mediterráneo.

Toxinas de *Aspergillus*

1. Aflatoxinas

Representan el grupo de toxinas más conocido y estudiado hasta el presente. Aunque se han citado del orden de 15 especies de *Penicillium* y *Aspergillus* como productoras de aflatoxinas, las dos especies más importantes que las producen son *Aspergillus Flavus* y *A. Parasiticus*.

Las aflatoxinas se derivan químicamente de las bisfuranocumarinas; tienen pesos moleculares entre 312 y 346. Se conocen 18 tipos de toxinas dentro de este grupo, de los cuales las más conocidas son la B₁, B₂, G₁ y G₂.

Hay más de una docena de compuestos químicos estrechamente relacionados entre sí designados por el término *aflatoxina*. Algunos son metabolitos fúngicos, y otros son metabolitos producidos por animales que han ingerido piensos contaminados con aflatoxina, o por bacterias que metabolizan un sustrato que contiene aflatoxinas. El miembro más importante del grupo de las aflatoxinas se conoce sencillamente como *aflatoxina*.

Los miembros de esta especie de *Aspergillus flavus* están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se aíslan comúnmente de suelos, forraje, vegetación podrida y alimentos y semillas almacenados. Algunos de ellos se utilizan ampliamente en las industrias del alcohol y de alimentos fermentados del Lejano Oriente.

La mayoría de la información que considera los riesgos para la salud que comportan las aflatoxinas deriva de estudios experimentales con animales.

La toxicidad de las aflatoxinas varía entre sí, y según la especie. Así, para patos y truchas, el orden de toxicidad es: G₂ < G₁ < B₁. En ratas, B₁ > G₁ hepatocarcinógeno, pero en el caso de tumores renales, el orden se invierte: G₁ > B₁.

El núcleo de ciclopentanona (estructura B) unido a la cumarina presenta mayor potencia tóxica que el grupo lactona (G); la reducción del grupo dihidrofurofurano reduce la actividad (B₂ > B₁; G₂ > G₁) y la hidroxilación del carbono entre los dos furanos parece que no afecta la toxicidad (B₂ comparada con M₁).

Concretamente, la aflatoxina B₁ ha demostrado ser tóxica para cualquiera de las especies animales ensayadas, y, en alguna de ellas, es el más potente hepatocarcinógeno conocido. En algunas especies animales su toxicidad es: rata, 5,5 a 7,4 mg/Kg; conejillo de Indias, 1,4 mg/Kg; perro, 1,0 mg/Kg; hámster, 10,2 mg/Kg; ratón, 9,0 mg/Kg; trucha arcoiris, 0,5 a 1,0 mg/Kg. Así, en rata se localiza una elevada incidencia en tumor de hígado cuando se mantiene a los animales de ensayo con una dieta que contenga 15 ppb de aflatoxina durante un período prolongado.

La carcinogénesis se establece por vías no completamente conocidas aún, si bien se conoce su acción como:

- Supresores de la síntesis de ADN.
- Inhibidores de la ARN-polimerasa.
- Detención de la mitosis.

Por todo ello, el riesgo potencial de su localización en alimentos es muy elevado, y ya en 1975 la FDA propuso una tolerancia máxima de 15 pg/Kg de aflatoxina en el cacahuete y otros productos, incluyendo piensos compuestos, ya que al ser consumida por animales puede incorporarse, por ejemplo a la leche (M₁, M₂).

La presencia de las aflatoxinas en los piensos de los animales utilizados para producción de alimentos es una parte importante del problema de las aflatoxinas, no sólo porque pueden dañar al animal, sino también porque pueden aparecer como residuos (en la carne, leche, etc.).

2. Ocratoxinas

Las ocratoxinas son un grupo de compuestos, estrechamente relacionados entre sí, producidos por especies de hongos incluidas dentro del grupo del *Aspergillus ochraceus* (*Aspergillus ochraceus*, *A. sulphureus*, *A. melleus*, etc.). Se trata de hongos comunes en suelos y vegetación en putrefacción, y aparecen con frecuencia sobre granos de cereales. Están adaptados a sustratos de baja humedad, como evidencia su crecimiento sobre alimentos secos y fermentados del Oriente, pudiendo invadir, entre otros, trigo, maíz, semillas de algodón, legumbres, pimientas, superficies dañadas de frutas, cebollas, etc.

El miembro predominante del grupo se denomina *ocratoxina A* (OTA). Los otros miembros del grupo se designan como *ocratoxina B*, *ocratoxina etil-éster A*, *ocratoxina etil-éster B*, etc. Todas las ocratoxinas contienen en su molécula un anillo de isocumarina y, aunque tienen características químicas radicalmente diferentes de las aflatoxinas, son, como ellas, sustancias altamente fluorescentes, propiedad que se utiliza para su detección analítica.

La OTA tiene una DL₅₀ oral en ratas de 20 a 22 mg/Kg y origina infiltración grasa de las células del parénquima hepático. Es, además, un potente nefrotóxico, y tiene acción teratogénica y genotóxica. Otras ocratoxinas producen efectos similares.

Aunque la OTA no ha mostrado efectos mutagénicos, algún autor ha comprobado su acción cancerígena en ratas.

3. *Esterigmatocistina*

Otro moho contaminante común de los alimentos es el *Aspergillus versicolor*, productor de muchos metabolitos altamente coloreados. Uno de los metabolitos principales que produce esta especie es la denominada *esterigmatocistina*, compuesto que tiene algún parecido estructural con las aflatoxinas en el hecho de que también contiene la inusual unidad estructural del difurano.

La esterigmatocistina se obtiene de fuentes naturales por extracción con solventes orgánicos, y al cristalizar adopta la forma de agujas de color amarillo pálido. Su estabilidad al calor, ácidos y álcalis es similar a la de las aflatoxinas.

Esta micotoxina también ha sido aislada de *A. nidulans* y de una especie de *Bipolaris*.

Por ingestión, la esterigmatocistina produce daños en hígado y riñón, y, como las aflatoxinas, es un agente hepatocarcinógeno, si bien mucho menos potente que éstas.

4. *Otras toxinas de Aspergillus*

Existen otros metabolitos producidos por especies del género *Aspergillus* y potenciales contaminantes de alimentos que se han mostrado como tóxicos para animales, al menos como tóxicos agudos.

Común en el suelo, particularmente en suelos enriquecidos con materia orgánica, *A. clavatus* atrajo la atención de los investigadores cuando en 1942 se encontró que producía un antibiótico de amplio espectro denominado *clavacina* o *clavatina*, según los autores. Se trata de una micotoxina conocida actualmente como patulina, producida principalmente por ciertos *Penicillium* y será expuesta más adelante.

El grupo del *A. terreus*, común en el suelo, se compone de una sola especie subdividida en variedades. Es el más importante productor de patulina de los *Aspergillus* y ha sido aislado en una gran variedad de comestibles. Asimismo, se ha encontrado en granos almacenados, pienso, paja, forraje, algodón y piña, y ha estado implicado en la putrefacción de manzanas en almacenamiento.

Otras micotoxinas importantes producidas por especies de *Aspergillus* son: ácido kojico (*A. flavus*), fumagillina, gliotoxina y ácido helvólico (*A. fumigatus*) y ácido oxálico (*Aspergillus spp.*).

Toxinas de *Penicillium*

1. Patulina

Entre los más importantes e interesantes del gran número de micotoxinas producidas por *Penicillium* se encuentra el potente antibiótico denominado *patulina*. Numerosas especies de *Penicillium* se han descrito como productoras de patulina: *P. claviforme*, *P. divergens*, *P. expansum*, *P. gaseofulvum*, *P. patulum*, *P. lapidosu*. Si bien es posible que alguna(s) de estas especies sea(n) en realidad sinonimias de una misma especie, son, sin duda, numerosas las especies distintas de este género las que demostraron producir patulina durante la búsqueda de antibióticos que siguió al descubrimiento de la penicilina, y esto explica también la existencia de diversos sinónimos de patulina, tales como *expansina*, *claviformina* o *leucopina*.

Tal vez, las especies mejor conocidas sean *P. expansum* y *P. griseofulvum* (= *P. patulum* = *P. urticae*). Ambas son excelentes productores de patulina sobre una gran variedad de sustratos. Concretamente, *P. expansum* es el moho causante de la principal enfermedad en poscosecha de la fruta de pepita (manzanas, peras, etc.), siendo común el descubri-

miento de cepas toxigénicas y patulina formada previamente en manzanas afectadas por este hongo.

La patulina es un compuesto orgánico soluble en agua, altamente polar, que contiene una función lactona insaturada. Tiene una DL₅₀ oral en ratón de 30 a 35 mg/Kg, y se ha postulado su actividad como agente carcinógeno. Asimismo, la patulina es un potente agente fitotóxico y antibiótico, inhibidor del crecimiento de muchos microorganismos.

2. Ácido penicílico

Diversas especies de *Penicillium* se citan en la literatura científica como productoras de ácido penicílico: *P. puberulum*, *P. thomii*, *P. martensii*, *P. stoloniferum*, *P. suaveolens*, *P. palitans*, etc.

Haciendo la misma salvedad que en el caso de las especies productoras de patulina (posibles sinonimias), *P. cycloplum* es una de las especies toxigénicas más frecuentemente aisladas a partir de alimentos.

El ácido penicílico es un compuesto soluble en agua. Tiene alguna relación estructural con la patulina: ambos tienen un anillo lactona insaturado, y, por esta razón, se agrupa junto a la patulina y una serie de compuestos similares como agentes potencialmente carcinógenos. De hecho, algunas experiencias indican tal actividad, aunque no hay muchos datos que estimen su actividad como carcinógeno oral.

Como la patulina, el ácido penicílico es un antibiótico, pero es menos potente como tóxico para los mamíferos (DL₅₀ en ratón: 250 mg/Kg).

3. Rubratoxina

La rubratoxina constituye uno de los pocos ejemplos conocidos donde las únicas especies registradas como productoras de una toxina en particular pertenecen todas a la misma serie taxonómica (serie del *Penicillium purpurogenum*, de los *Biverticillata symmetrica*): *P. rubrum* y *P. purpurogenum* son los únicos productores conocidos de esta micotoxina.

Las rubratoxinas A y B, estrechamente relacionadas entre sí, son compuestos macrocíclicos que contienen grupos lactona insaturados y anhídridos de ácidos.

Aunque hasta 1962 no se caracterizaron las rubratoxinas A y B, *P. rubrum* y *P. purpurogenum* toxigénicos estuvieron involucrados ante-

riormente (desde 1952) en micotoxicosis de animales: se han aislado estas especies fúngicas a partir de maíz enmohecido implicado en reiterados episodios de toxicosis en animales de granja. También se cree que juegan un papel similar en la «enfermedad hemorrágica de las aves de corral».

Además de sus efectos hemorrágicos, las rubratoxinas causan necrosis del hígado. La rubratoxina B tiene una DL₅₀ oral en ratón de 400 mg/Kg. No se ha comprobado que sean compuestos carcinogénicos.

4. Tremórgenas y ácido ciclopiazónico

Penicillium cyclopium, *P. crustosum* (sinonimia de *P. verrucosum* var. *cyclopium*) y *P. granulatum* fueron las especies fúngicas inicialmente citadas como elaboradoras de una toxina que produce efectos neurotóxicos agudos en animales de experimentación: animales alimentados con esta sustancia en la dieta mostraban temblores prolongados (de ahí el nombre genérico de tremórgenos) y convulsiones. Estos hongos se han aislado de piensos involucrados en enfermedades de animales de granja.

Después del descubrimiento de un tremórgeno producido por *P. palitans*, aislado a partir de pienso comercial para vacas enmohecido que se creyó el causante de la muerte de vacas lecheras, Ciegler y Pitt examinaron cultivos de *Penicillium* de su colección para detectar la producción de tremórgenos en cultivos de laboratorio. Los tremórgenos detectados en los cultivos se confirmaron en animales. Los productores confirmados fueron: *P. olivino-virideg*, *P. palitans*, *P. cyclopium* y *P. puberulum*.

Otro compuesto aislado a partir de *P. cyclopium* se caracterizó como un alcaloide indólico y se denominó ácido ciclopiazónico. Este metabolito tiene una DL₅₀ en ratas de 2.3 mg/Kg y produce efectos neurotóxicos agudos. El moho que produce esta micotoxina es, como ya se ha mencionado, un contaminante frecuente de alimentos debido a su gran ubicuidad, aunque el ácido ciclopiazónico no se ha encontrado en alimentos.

Toxinas del arroz

Los hongos de almacenaje proliferan en el arroz inadecuadamente almacenado. La mayor parte de estos hongos pertenecen a los géneros

Aspergillus y *Penicillium*, y se estima que alrededor de un 10 % de los aislados ensayados son toxigénicos. Entre las micotoxinas aisladas, muchas de ellas no caracterizadas bien, pueden citarse:

- Citrinina: compuesto ácido encontrado como metabolito de distintas especies de *Penicillium*, incluyendo *P. citrinum*, de donde proviene su denominación.
- Islanditoxina, que contiene un péptido cíclico.
- Luteoskirina, rugulósina, skyrina: antraquinonas diméricas.
- Citreoviridina: compuesto poliénico.

Algunas de estas toxinas afectan al hígado y al riñón; algunas son neurotóxicas, y otras son capaces de generar tumores. Todo ello ha permitido sugerir que, en aquellas zonas donde el arroz ocupa un lugar preponderante en la dieta humana, y las condiciones ambientales y de conservación favorecen el crecimiento fúngico, estas micotoxinas u otras desconocidas puedan influir o provocar determinados estados de enfermedades en los consumidores.

Toxinas de *Fusarium*

1. Zearalenona

Aunque el género *Fusarium* puede incluir especies que sean a la vez hongos de campo y de almacenaje, sus potenciales efectos para la salud humana se deben al crecimiento de cepas, pertenecientes a diferentes especies, sobre granos después de la recolección, en condiciones de elevada humedad.

Uno de los metabolitos tóxicos es la denominada *toxina F-2* o *zearalenona*. Este compuesto es producido principalmente por *Fusarium graminearum* (*Gibberella zeae*), pero también se han citado como productores *F. tricinctum* y *F. roseum culmorum*.

La zearalenona es una lactona macrocíclica, derivada del ácido resorcílico, insoluble en agua, que muestra una intensa fluorescencia azul sobre placas de CCF, propiedad que se utiliza para su identificación.

De efectos estrogénicos, esta micotoxina se ha asociado, por ejemplo, con episodios de vulvovaginitis en cerdos. Es, probablemente, una de las micotoxinas más comúnmente contaminantes de alimentos y piensos, pero todavía no hay una valoración completa de sus efectos en seres humanos.

2. Tricotecenos

Hay una serie de unos 50 sesquiterpenos, metabolitos fúngicos, producidos naturalmente, que tienen rasgos estructurales similares a los del compuesto conocido como *diacetoxiscirpenol*. Algunos de estos compuestos, todos los cuales pueden ser clasificados como 12,13-epoxitricotecenos, son metabolitos producidos por diversas especies de *Fusarium*, como *F. scirpi*, *F. tricinctum*, *F. nivale*, *F. concolor* y *F. equisel*. Algunos de los compuestos de esta serie son producidos por especies de los géneros *Myrothecium*, *Sfachybotrys*, *Trichoderma* y *Trichothecium*.

Los compuestos de esta serie que han sido objeto de estudio toxicológico (vomitoxina o deoxinivalenol, toxina T-2, nivalenol, fusarenona X, toxina HT-21 diacetoxiscirpenol, moniliformina, etc.) han mostrado su acción como irritantes dérmicos severos cuando se aplican sobre la piel de animales de experimentación. Algunos causan hemorragias en las zonas labiales o bucales, garganta y tracto gastrointestinal completo. En algún caso se han citado como cancerígenos o incluso como causantes de la degeneración del miocardio y de necrosis en animales de experimentación.

La vomitoxina o deoxinivalenol (DON) forma parte de la familia de las micotoxinas tricotecenas. Es producida por varias especies de *Fusarium*, en especial por *Fusarium graminearum* (*Gibberella zeae*) y *Fusarium culmorum*. Se puede encontrar como contaminante natural en los cereales y productos de cereales. El principal síndrome que provoca es el gastroentérico. La vomitoxina tiene una potente actividad inmunosupresiva. El principal órgano afectado es el aparato digestivo. La vomitoxina reduce también el crecimiento en niños.

3. Fumonisinias

Las fumonisinias constituyen un grupo de micotoxinas estructuralmente relacionadas producidas por diversas especies fúngicas (*Alternaria al-*

ternata, *Fusarium spp.*), especialmente *Fusarium moniliforme*. Fueron identificadas y caracterizadas en 1988.

Se trata de compuestos altamente polares (propiedad que influye en la metodología analítica de detección) que presentan como estructura base una cadena carbonada, de veinte carbonos, con dos metilos, un grupo amino, cuatro grupos carboxilos y de tres a cinco hidroxilos.

Las fumonisinas del grupo B son las que se encuentran más frecuentemente como contaminantes naturales. Es levemente tóxica para pollos jóvenes, hepatotóxica y hepatocarcinogénica para ratas y puede inducir leucoencefalomalacia y edema pulmonar, síndromes fatales de caballos y cerdos, respectivamente. La leucoencefalomalacia equina se caracteriza clínicamente por problemas neurológicos de origen central: descoordinación motriz, ceguera, etc. Está provocada por lesiones necróticas licuefactivas de la materia blanca de los hemisferios cerebrales que conducen finalmente a la muerte. Las más tóxicas son la fumonisina B1 (FB1) y la fumonisina B2 (FB2).

Toxinas del cornezuelo del centeno

El cornezuelo del centeno es un hongo del grupo de los *Ascomycetos*, parásito del centeno, pero también de otros cereales como trigo, cebada o avena. El género *Claviceps* contiene más de cincuenta especies, todas ellas parásitas de cereales. El *Claviceps purpúrea* coloniza el ovario de gramíneas, sobre todo del centeno, y sustituye el grano por una estructura en forma de cuerno (cornezuelo). El cornezuelo se presenta como una excrecencia que se fija en los granos del cereal, de una dimensiones de 1 a 4 cm de largo por 5 mm de ancho, de un color que varía del púrpura al negro.

Es frecuente en comarcas lluviosas de la península Ibérica, sobre todo en Galicia, y norte de Portugal, Tenerife, Mogador en Marruecos y sur de Rusia.

Contiene numerosos compuestos, sobre todo lípidos, esteroides, glucósidos y aminos, pero sobre todo la toxicidad radica en los alcaloides del cornezuelo: la ergotamina, ergonovina (también llamada *ergometrina*), ergobasina, ergotina, ergotoxina, ergoclavina, ergosina y otros, que han ido descubriéndose desde 1875 hasta nuestros días y que quí-

micamente tienen estructuras relacionadas con el ácido lisérgico, pero sin propiedades alucinógenas.

Antiguamente el cornezuelo de centeno se utilizaba como materia prima para extraer estos alcaloides. Para ello, los campos de centeno se infectaban artificialmente con el hongo, utilizando una variedad del cereal que maduraba más tarde que la variedad destinada al consumo humano. Sin embargo, desde hace ya varias décadas, estos alcaloides se obtienen por síntesis química o por fermentaciones industriales bien controladas.

La ergotamina produce un estímulo inicial del SNC con débiles convulsiones clónicas, seguido de depresión con letargo, decaimiento, La dosis tóxica es de difícil estimación, ya que el envenenamiento de los animales es usualmente crónico por la ingestión de pequeñas cantidades del hongo. En bovinos se han originado intoxicaciones al administrar 100 g diarios de cornezuelo durante 11 días. Se han señalado casos en équidos, que murieron con dosis de 500 g de cornezuelo; en porcinos ha habido muertes con dosis de 11 Kg dados a lo largo de 2 meses; las gallinas y palomas sucumben con dosis de 6-15 g, y los patos mueren con dosis de 60 g.

A los équidos y carnívoros suele afectarlos de forma nerviosa, con tambaleos, convulsiones y paraplejía, que les conduce a la muerte.

En los bovinos y ovinos se suele iniciar la toxicosis con diarreas, cojeras, envaramiento de las partes distales de los miembros y enfriamiento e insensibilidad de las extremidades. Posteriormente aparece la gangrena seca que afecta patas, orejas y rabo; el tejido sano y el gangrenoso están netamente delimitados, y las zonas con escara son insensibles; a veces aparecen lesiones en los labios, que tienen la característica de que no se extienden dentro de la boca. Los animales en gestación o bien abortan, o bien sus fetos se momifican.

En los porcinos se ha señalado el ergotismo crónico, sin más efecto que la completa supresión de la lactación y la muy reducida vitalidad de los lechones.

En las aves se ha señalado la existencia de lesiones necróticas, que afectan a la cresta, lengua y barbillas, con las mismas características de los bovinos.

El conocimiento de una toxicogénesis en algunos micomicetos es muy antiguo: ya en 1815, Candolle determinó la naturaleza fúngica del parásito del cornezuelo de centeno. Desde entonces, numerosas observaciones y trabajos han señalado que los hongos microscópicos pueden provocar accidentes patológicos en el hombre y en los animales domésticos.

En la actualidad, se han llegado a determinar numerosos procesos patológicos en los animales, producidos por la contaminación por hongos microscópicos de los alimentos, todo ello condicionado por diferentes factores, condiciones climáticas, recolecciones defectuosas de vegetales o fallos en el almacenamiento.

La FAO ha estimado recientemente que el 25 % de las reservas de grano del mundo están contaminadas por micotoxinas.

La fuerza con la que el problema de las micotoxinas impacta en la producción depende a su vez de otros factores, por ejemplo, el manejo de los granos, el clima, el almacenamiento, etc. Es importante conocer este aspecto ya que los diversos tipos de hongos presentan a su vez diferentes condiciones propicias para su desarrollo y producción de toxinas. Así, las aflatoxinas necesitan de un clima templado, en tanto los tricotecenos (T₂) pueden producirse en condiciones frías, hasta 0 °C.

Se debe recordar que la temperatura óptima para el desarrollo de la mayoría de los hongos se ubica entre 20 °C y 25 °C y con niveles de humedad del orden del 15 %. La presencia de más de una toxina en un alimento puede no sólo complicar el cuadro de detección del origen del problema, sino además agravar la sintomatología y las consecuencias productivas. Cuando la presencia de distintos tipos provoca que la patología se agrave por la denominada potenciación, en caso de sólo existir B₁ a 38 ppb, no se presenta mortandad para esa afección, pero si ésta se encuentra acompañada de T₂ (tricotecenos) y vomitoxina, la combinación es mortal.

Para la prevención y control sanitario de las intoxicaciones por micotoxinas es indispensable:

1. Evitar la contaminación antes del almacenamiento.
2. Durante el almacenamiento, reducir rotura de granos y frutas, pues permite la entrada de estos microhongos, y controlar los factores que afectan al crecimiento de los hongos.

Es fundamental que los tecnólogos conozcan los factores que influyen en el crecimiento de los microhongos y producción de micotoxinas (pH, actividad del agua, presencia de antioxidantes, antimicrobianos, contenido de nutrientes en el alimento, tipo de proceso, etc.). Por ejemplo, la toxina patulina es muy estable al calor; sin embargo, puede modificarse y destruirse por procesos de fermentación alcohólica por *Saccharomyces*.

3. Es necesario conocer el período de tiempo existente entre germinación y producción de micotoxinas, para estimar la potencia tóxica del alimento. Por ejemplo, *A. flavus* no produce aflatoxinas hasta 48 horas después de la germinación. Así, un producto sería seguro si puede conservarse rápidamente por debajo del 13 % de humedad en las 48 horas siguientes a la germinación.
4. En alimentos ya finalizados, almacenados, se pueden tomar diferentes medidas como bajar la proporción de agua, refrigeración, empaquetado al vacío, etc.
5. Muestreo y estudio de la microflora. En el estudio de la microflora siempre se procurará homogeneizar lo más posible la muestra y a partir de una pequeña cantidad, generalmente unos 10 g, emplear diluciones decimales y terminar haciendo el recuento en placas por extensión en superficie en medios sólidos. Normalmente, el recuento se suele efectuar en las extensiones con las diluciones después de incubar a unos 25 °C.

Una vez obtenido el crecimiento satisfactorio de las colonias, el análisis posterior podrá ser cuantitativo o cualitativo. En el primer caso, el número de unidades formadoras de colonias fúngicas, multiplicado por el factor de dilución empleado, nos da la cifra de unidades por gramo de la muestra analizada.

El análisis cualitativo se realiza por resiembras de los diferentes tipos de colonias en diferentes medios y posteriormente se identifica el género y especie por medio de características macroscó-

picas del cultivo y de sus caracteres microscópicos. Así, se considera la presencia o ausencia de crecimiento en cultivos selectivos, la velocidad de dicho crecimiento, el color de la colonia, su textura, la formación de pigmentos, etc., entre los caracteres macroscópicos, y los signos de los conidios, de los estigmas, de las ascas, etc., entre los microscópicos.

Ahora bien, en el estudio de la contaminación por hongos toxigénicos suele darse preferencia a la detección de sus micotoxinas, puesto que son métodos más rápidos, sensibles, simples y fáciles, ya que exigen menor especialización. El muestreo se realiza en este caso con grandes cantidades, siempre en relación con la masa total que hay que investigar. Así, cuando se trata de toneladas, suele tomarse una muestra inicial de 66 Kg, que posteriormente se subdivide en muestras de 22 Kg, que a su vez se reducen a 1,1 Kg, después de homogeneizar, y sobre estas muestras analíticas se realizan dobles análisis. En casos de menor volumen, la muestra inicial se reduce a 10,5 Kg, que se subdivide en muestras de 3,5 Kg y se termina reduciendo a muestras analíticas de 350 g. La determinación de la tasa de micotoxinas, como norma general, comprende procesos de extracción, purificación, separación e identificación, y, finalmente, la dosificación.

La extracción se suele realizar con solventes polares, tipo cloroformo, metanol, acetonitrilo, acetona o acetato de etilo, con adición o no de agua, según las características de la micotoxina. La purificación se puede conseguir con defecantes, como sales de plomo o cobre o sulfato de amonio, o bien por procedimientos cromatográficos en columna de gel de sílice, celite, celulosa, fluorisil, etc. La separación suele efectuarse por cromatografía de capa fina, gaseosa o líquida, que al mismo tiempo sirve como identificación.

Finalmente, la dosificación se realiza por fluorodensimetría, cromatografía líquida, pruebas dérmicas, pruebas tóxicas por vía digestiva, técnicas inmunológicas en medios biológicos, etc. En muchas micotoxinas pueden realizarse, además, pruebas fisicoquímicas.

6. Medidas de tratamiento. El tratamiento actual consiste en mezclar con los piensos derivados pirimidínicos o quino-

linas, como 3-cloro-5-nitropirimidina, en la proporción de 30-300 ppm, y las 8-hidroxiquinolinas, en la proporción de 50-300 ppm.

Por ejemplo, se ha estudiado la eficacia de compuestos tiólicos, como cisteína y glutatión, para disminuir los niveles de patulina en jugos de frutas contaminadas. El tratamiento con cisteína en una proporción 12:1 es suficiente para asegurar la desaparición de la micotoxina en 4-5 días. La acción del glutatión es aún más efectiva, sólo se necesita una proporción 8:1 en 24 horas. Esto es interesante para su aplicación en las industrias del procesado de frutas y verduras, en lugar de tratamientos físicos que pueden alterar el valor nutritivo. Aún queda por investigar la formación potencial de productos tóxicos, difíciles de detectar cromatográficamente.

Sin embargo, en el cuadro de la higiene de los alimentos del hombre y los animales lo más útil es emplear procedimientos profilácticos enfocados a luchar contra las poluciones fúngicas excesivas en los productos agrícolas o, en su defecto, descontaminar tales productos por medio de desinfectantes y conservantes, como son, entre los primeros, los derivados de amonio cuaternario, los compuestos orgánicos de estaño, los derivados fenólicos (metilfenoles y cresoles) o los yodóforos, y, entre los conservantes, el ácido propiónico, sus sales y derivados, el ácido sórbico y sus sales, el ácido butírico, la violeta de genciana y el ácido benzoico y sus sales y derivadas, entre otros.

EXPOSICIÓN Y CUADROS CLÍNICOS ORIGINADOS POR MICOTOXINAS DE HONGOS INFERIORES: MICOTOXICOSIS

Micotoxicosis por aflatoxinas M1 y B1

Las aflatoxinas son cancerígenas, teratogénicas y mutagénicas, hepatotóxicas e inmunosupresivas, afectando al hígado, al riñón y al cerebro.

Aunque se presume que la aflatoxina M₁ induce el cáncer de hígado en roedores por medio de un mecanismo semejante al de la

aflatoxina B₁, no existen estudios epidemiológicos adecuados que relacionen la dosis-respuesta entre la ingesta de aflatoxina M₁, la exposición a la hepatitis vírica B o C y el cáncer de hígado. Los riesgos adicionales para la predicción del cáncer de hígado utilizando niveles de aflatoxina M₁ comparativos de 0,05 microgramos/Kg (nivel máximo permitido por la Unión Europea) y 0,5 microgramos/Kg (nivel máximo permitido en Estados Unidos y otros países) son muy pequeños.

En una población como Estados Unidos y Europa Occidental donde la prevalencia de hepatitis vírica B es de 1 %, la subsistencia adicional de casos de cáncer de hígado asociados con la contaminación de la leche con 0,5 microgramos/Kg *versus* 0,05 microgramos/Kg sería de 29/1.000 millones de individuos/año. A todo esto, continúa el tema en debate entre la Unión Europea y los países que defienden que el límite máximo de contaminación de la leche con AFM₁ sea de 0,5 microgramos/Kg en lugar de 0,05 microgramos/Kg.

Respecto a las otras aflatoxinas, en especial la aflatoxina B₁, los problemas hepatotóxicos con significativas incidencias de cáncer de hígado se remontan al año 1971 y anteriores con aflatoxicosis agudas en la India, África y Tailandia, provocadas por el consumo de géneros alimenticios, principalmente, maíz, mandioca, arroz, cacahuetes, patatas dulces y plátanos, contaminados con aflatoxina B₁ en contaminaciones que podían oscilar entre 10 y 144.000 microgramos/Kg.

El síndrome de Reye, caracterizado por una asociación anatomopatológica de un edema agudo cerebral con una degeneración grasa del hígado en niños, fue atribuido también al consumo de géneros alimenticios contaminados con aflatoxina B₁, sin embargo la etiología de este síndrome es muy problemática y su relación directa con la aflatoxina B₁ no está suficientemente esclarecido.

En cuanto a la aflatoxicosis crónica, muchos son los estudios efectuados esencialmente en Tailandia, China y África, en los que se ha llegado a la conclusión de que se tienen suficientes evidencias como para considerar a la aflatoxina B₁ como uno de los factores de riesgo responsable de los problemas carcinogénicos.

Micotoxicosis por ocratoxina A (OTA)

Los primeros problemas con OTA en humanos datan del año 1956 con el apareamiento de una grave nefropatía endémica en la región de los Balcanes (Bulgaria, Rumania, Yugoslavia) atribuida al consumo de carnes ahumadas que estaban contaminadas con OTA en concentraciones comprendidas entre 10 y 920 microgramos/Kg. Parece ser que la mayor fuente de contaminación fueron las condiciones insalubres con falta de higiene en el almacenamiento de estas carnes ahumadas.

El análisis de OTA en el suero de individuos afectados dio niveles comprendidos entre 1 y 40 microgramos/Kg. Estudios epidemiológicos revelan que aproximadamente la mitad de la población de Europa está expuesta a la OTA. Sin embargo, la relación directa de las nefropatías con la exposición a la OTA no está aún suficientemente esclarecida, ya que en Alemania, Francia, Italia, Dinamarca, Suecia, Checoslovaquia, Polonia y Canadá han sido encontrados niveles de OTA comprendidos entre 0,1 y 14,4 microgramos/L en sangre y leche materna de personas saludables. La presencia de OTA en fluidos biológicos se considera más como una evaluación indirecta de la exposición a esta micotoxina. En algunos países de África, el 95 % de los individuos que sufren de problemas de nefropatía son OTA positivos con concentraciones en sangre del orden de 90 microgramos/L. La prevalencia de ocratoxicosis se considera en un 55-80 % superior a la de Europa.

Micotoxicosis por fumonisina

El mecanismo de acción de las fumonisinas consiste, esencialmente, en la inhibición de la síntesis de los esfingolípidos (lipoproteínas tales como esfinganina y esfingosina); éstos controlan la comunicación entre células. Actualmente, no hay una evidencia directa para afirmar que las fumonisinas causen problemas de salud en los humanos.

A pesar de esto, los problemas de cáncer de esófago y de estómago han sido asociados al consumo frecuente de géneros alimenticios contaminados con fumonisinas, esencialmente los productos del maíz en países como Sudáfrica, China e Italia, y a los problemas de síntomas gastrointestinales adversos como diarreas y espasmos dolorosos en la

India, por consumos de sorgo y maíz enmohecidos y contaminados con altos niveles de fumonisinas. Sin embargo, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer concluye que los estudios y datos cuantitativos disponibles no son significativamente conclusivos, por lo que resultan insuficientes para evidenciar que las fumonisinas ingeridas por vía oral sean carcinogénicas para los humanos. Así, pues, son consideradas como «posibles carcinogénicas».

Micotoxicosis por vomitoxina

En Asia (entre 1961 y 1985) hubo casos agudos de trastornos gastrointestinales con náuseas, vómitos, diarrea con sangre, mareos, dolor de cabeza y fiebre que fueron relacionados con el consumo de cereales para humanos contaminados con cantidades que oscilaban entre 3.000 y 93.000 microgramos de deoxinivalenol /Kg. Los síntomas aparecieron a los 5-30 minutos del consumo de los géneros alimenticios contaminados y afectaron a un total de 7.818 personas, pero no hubo muertes.

Problemas semejantes a los expuestos anteriormente ocurrieron en India en 1987 y afectaron a 50.000 personas (150 familias) y fueron relacionados con el consumo de pan elaborado con trigo enmohecido y contaminado con 340 a 8.400 microgramos deoxinivalenol/Kg. En los análisis fueron encontradas también otras micotoxinas tricotecenas como acetildeoxinivalenol (600 a 2.400 microgramos/Kg), nivalenol (30 a 100 microgramos/Kg) y toxina T-2 (550 a 4.000 microgramos/Kg). Es evidente que esas otras micotoxinas, que pueden a veces estar asociadas a deoxinivalenol, agravaron los problemas anteriores.

Los problemas de la reducción del crecimiento en niños pueden ser provocados por la vomitoxina o deoxinivalenol.

Micotoxicosis por patulina

Los datos sobre la toxicidad de la patulina son escasos, no hay datos epidemiológicos y tampoco hay datos conclusivos de que esta micotoxina sea cancerígena para los humanos.

Se considera que la exposición a la patulina representa más riesgo para niños de 2 a 5 años de edad, con un peso corporal medio de 20 Kg,

por consumir una media de 350 ml de zumo de manzana/semana a diferencia del consumo medio atribuido a los adultos, de 430 ml de zumo de manzana/semana y con un peso corporal medio de 60 Kg. Otros estudios atribuyen consumos de 216 ml de zumo de manzana/día a niños de 1 a 2 años de edad con un peso corporal medio de 12 Kg, y de 200 ml/día para personas de 64 Kg de peso.

Considerando que el zumo de manzana estuviera contaminado uniformemente con 10 microgramos de patulina/Kg (nivel máximo permitido en la Unión Europea para niños) y teniendo en cuenta los últimos datos de consumo diario de zumo de manzana, tendríamos que para los niños de 1 a 2 años de edad la ingesta de patulina sería de 0,18 microgramos/Kg peso corporal/día y para los adultos sería de 0,16 microgramos/Kg peso corporal/día, si consideramos que el zumo de manzana estuviera contaminado uniformemente con 50 microgramos/Kg (nivel máximo permitido en la Unión Europea para jóvenes y adultos).

Los efectos adversos gastrointestinales, inmunotóxicos y neurotóxicos producidos por esta micotoxina en las pruebas efectuadas en roedores no se han podido, de momento, extrapolar a los humanos. Los estudios realizados acerca de la inmunotoxicidad han sido asociados a la ingestión de cantidades de patulina que son substancialmente más elevadas que aquellas a las que normalmente están expuestas los humanos, según la FDA en el año 2000.

Micotoxicosis por los alcaloides del cornezuelo del centeno

Los alcaloides del *Claviceps purpúrea* originan el ergotismo, llamado vulgarmente cornezuelo de centeno o fuego de San Antonio, que en la Edad Media originó amplias y graves intoxicaciones en el hombre y los animales, y que aún en la actualidad provoca casos de esta micotoxicosis.

Las intoxicaciones causadas por el cornezuelo del centeno son tristemente famosas. Los testimonios más antiguos se remontan a la época de los asirios, 600 años a. C. En la Edad Media y hasta el siglo XVII hay datos de intoxicaciones masivas, siendo la «la gangrena de los soloñeses», con 8.000 muertos, una de las más conocidas. Más recientemente,

hay casos de ergotismo en 1926 en la URSS y en 1951 en Francia (caso del «pan maldito» en el pueblo Pont Saint Esprit). En todos los casos, se trata de envenamamientos masivos de toda una población.

Los efectos de los alcaloides del centeno en la intoxicación ergótica se deben a sus propiedades vasoconstrictoras que ocasionan la gangrena de las extremidades. Hay que añadir la toxicidad sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por convulsiones, estados depresivos y alucinaciones similares a las observadas con el LSD (derivado de la ergotamina). Sus propiedades oxitócicas provocan abortos y partos prematuros. Este efecto abortivo del cornezuelo del centeno era conocido ya en la Edad Media y utilizado por curanderos y comadronas. A partir del siglo XVIII es utilizado en la práctica obstétrica para facilitar el parto.

El tratamiento de la toxicosis aguda, en el hombre, se ha enfocado a la eliminación de restos en el aparato digestivo, con eméticos y lavados gástricos, seguida de administración de carbón activado y perfusión intravenosa de nitroglicerina, para combatir el vasoespasmo coronario, y vasodilatadores.

Actualmente este tipo de intoxicación es casi imposible, debido al control de los granos y a que la dosis mortal es de un gramo.

El proceso crónico cursa de dos formas: gangrenosa y convulsiva. La gangrenosa se inicia con parestesias y la convulsiva, que se inicia con calambres y contracciones musculares prolongadas y dolorosas, puede terminar, al existir de modo concomitante avitaminosis A, en un estado psíquico de imbecilidad en el hombre.

En la toxicosis crónica se han empleado vasodilatadores arteriales (tolazolina, niacina, papaverina), heparina intravenosa y dextrano de bajo peso molecular, para minimizar las trombosis, nitropruside y prazosín, para combatir el espasmo vascular, y verapamil.

Químicamente, los alcaloides del *Claviceps* se determinan por medio de la reacción colorimétrica de Van Urk Amith, con dimetilaminobenzaldehído, que caracteriza el núcleo del ácido lisérgico, común a todos ellos. También se emplean actualmente cromatografía de capa fina o cromatografía líquida y cromatografía líquida de alta presión.

Toxinas vegetales

RICINA

Las semillas del ricino (*Ricinus communis*) son venenosas para el ser humano, los animales y los insectos. Contienen una serie de proteínas, una de la cuales, la ricina, fue aislada en 1888 por Stillmark cuando observó que el extracto de las semillas aglutinaba las células sanguíneas. Hoy se sabe que la aglutinación por el extracto de las semillas de ricino se debe a otra toxina llamada RCA (aglutinina del *Ricinus communis*). La ricina es un potente tóxico pero es una hemoaglutinina débil, mientras que la RCA es poco tóxica pero un potente aglutinante. En cualquier caso, la toxicidad de las semillas de ricino se debe sólo a la ricina ya que la RCA no se absorbe por vía oral.

La ricina es una de las toxinas conocidas más potentes. Basta un miligramo para matar a una persona adulta. Los síntomas de un envenenamiento por ricina son dolor abdominal, diarrea, a veces sanguinolenta, y vómitos. Posteriormente se produce una severa deshidratación e hipotensión. Los síntomas de envenenamiento comienzan a las pocas horas de la ingestión. Si la muerte no se produce entre 3 y 5 días, la víctima usualmente se recupera.

Una semilla es suficiente para matar a un niño si se mastica o se rompe. Si se traga entera, lo más probable es que pase sin problemas por el tracto digestivo. Los niños son más sensibles que los adultos debido a que son más propensos a la diarrea y a la deshidratación.

La ricina pertenece a la familia de proteínas conocidas como «proteínas inactivantes de los ribosomas» [*«ribosome-inactivating proteins»* (RIPs)], que se unen de forma irreversible a los ribosomas de las células eucarióticas impidiendo la síntesis de proteínas, que son monómeros N-glicosilados de un peso molecular de 30 kDa (RIPs de tipo 1), también llamados cadena A. Sin embargo, para fijarse a los receptores galactósidos de la membrana de las células y entrar en el citoplasma para alcanzar el ribosoma, hace falta un segundo monómero de una lectina de 30 kDa que se fija a la galactosa (cadena B). Ambos monómeros se unen mediante un puente disulfuro que forma la toxina (RIP de tipo 2). El 5 % del peso de la semilla de ricino está compuesta por ricina y la aglutinina RCA.

La ricina y la RCA son sintetizadas en las células del endosperma de las semillas maduras y almacenadas en una vacuola. Cuando la semilla germina, las toxinas son destruidas en unos pocos días por hidrólisis. La síntesis de la ricina se inicia como un prepropeptido que contiene las dos cadenas A y B. La secuencia señal de la terminación NH₂ del péptido se fija al receptor del canal de retículo endoplásmico donde es removida. Seguidamente, se inicia la síntesis de la proricina. A medida que el polipéptido elonga en el lumen del retículo endoplásmico, las enzimas isomerasas catalizan la formación de puentes disulfuro mientras la proteína se pliega. La proricina experimenta otras modificaciones en el complejo de Golgi y finalmente es transportada dentro de las vesículas. La ricina no es activa hasta que es modificada por endopeptidasas que dejan sólo las cadenas A y B unidas por un puente disulfuro. De esta forma, la planta evita que la ricina envenene sus propios ribosomas en el caso de que alguna molécula de proricina pasase accidentalmente al citoplasma.

La parte A del heterodímero de la ricina es la que tiene una acción enzimática que elimina una molécula de adenina del 28S-rRNA del ribosoma en una secuencia específica de GAGA. El ribosoma queda inactivado y la síntesis de proteínas se detiene. Dado que la acción es catalítica, una única molécula de ricina puede inactivar cientos de ribosomas, acabando por matar a la célula. Para ejercer su efecto, la ricina debe penetrar en la célula, lo que consigue por endocitosis, uniéndose

la porción RTB a glicoproteínas o glicolípidos de la membrana que acepta la galactosa como ligando. Una vez en el interior, la ricina entra en el complejo de Golgi pasando después al retículo endoplásmico, donde tiene lugar la síntesis de proteínas.

Esta acción catalítica de la ricina puede ser aprovechada para atacar determinadas células, como las cancerosas, conjugando la cadena A con anticuerpos o factores de crecimiento que tienen preferencias hacia las células diana. Estas inmunotoxinas funcionan muy bien en aplicaciones *in vitro*, por ejemplo en los trasplantes de médula ósea. En efecto, se han utilizado inmunotoxinas de ricina A para destruir linfocitos T de la médula ósea de donantes histocompatibles, con objeto de reducir los problemas del rechazo. También se utiliza en los trasplantes autólogos de médula ósea para destruir las células T malignas en leucemias y linfomas.

In vivo, el problema más importante que se presenta es el acceso limitado de la inmunotoxina al tumor cuando éste es sólido. La falta de especificidad de la inmunotoxina, la heterogeneidad de las células tumorales y los efectos secundarios son algunos de los problemas que han hecho que este tipo de tratamiento esté todavía en fase de investigación. Uno de los efectos secundarios más importantes observados en pacientes tratados con inmunotoxinas es el síndrome de fugas vasculares, en el que los fluidos rezuman de los vasos sanguíneos y producen edema e hipoalbuminemia.

SOJA

La soja tiene «factores antinutrientes», dado que la presencia de éstos en un alimento necesita no sólo ser conocida, sino también poder ser eliminada convenientemente antes de que estén en nuestra mesa. De ellos los más importantes son los inhibidores proteolíticos comúnmente llamados «inhibidores de tripsina», que en la soja constituyen el 6 % del total de sus proteínas. Entre las alteraciones que pueden provocar, las más importantes son: retardo en el crecimiento (30 a 50 %) en animales monogástricos, dentro de ellos, los humanos. Esto ocurre porque

en ciertas leguminosas existen compuestos que por diferentes mecanismos biológicos impiden la incorporación de yodo a la glándula tiroides, interfieren en la síntesis de la tirosina o bloquean la incorporación del yodo, estimulando la secreción de tirotrófina, y terminan en la hiperplasia o agrandamiento de la glándula, que, dicho de otra manera, es la aparición del bocio.

Los compuestos arriba mencionados son la tiooxazolidona, tiocianatos e isotiocianatos presentes en forma de glucósidos, que con una cocción suficientemente prolongada es posible inactivarlos y eliminar su toxicidad.

En el caso específico de la soja serían hemoaglutininas que, fijándose en la mucosa intestinal, interfieren en la reabsorción de la tirosina excretada al intestino con la bilis, provocando la eliminación por las heces de gran cantidad de tirosina, aunque la absorción de yodo sea normal.

ALGODÓN

Existen muchas variedades de la planta silvestre de algodnero (*Gossypium spp.*), y las variedades cultivadas que se han creado presentan muchas diferencias.

El fruto de la planta de algodón es un capullo de semilla de algodón, o sea, semilla de algodón con el algodón en hebra, fibra desmotada y borra. La semilla de algodón consta de dos partes: la cáscara, de la que se obtienen la fibra y la borra de algodón, y la pepita, de la cual se obtienen el aceite y la harina. El embrión contiene innumerables glándulas llenas de un pigmento llamado *gospol*.

La cáscara se separa algunas veces de la pepita antes de triturarla, pero, con frecuencia, se extrae la pepita entera para obtener aceite. La torta de aceite con corteza es mucho más rica en fibra y más pobre en proteína.

El término «torta de algodón egipcio» se refiere a la torta con cáscara obtenida de las semillas negras, mientras que el de «torta de algodón de Bombay» hace referencia a la torta con cáscara obtenida de semillas blancas. Las fibras del algodón de semilla blanca cubren toda la

superficie y es mucho más difícil de eliminar; si la torta se rompe, se puede ver la fibra lanosa.

Por cada tonelada de borra que se obtiene de la semilla de algodón, se producen, aproximadamente, 1,7 toneladas de semilla de algodón. Una tonelada de semilla rinde alrededor de 200 Kg de aceite, 500 Kg de harina de semilla de algodón y 300 Kg de cáscaras.

El aceite residual de la torta prensada hidráulicamente suele ser de 4-8 %, el de la torta prensada a tomillo, de 3-5 % y el de la harina extraída con disolvente, de menos de 3 %.

El pigmento llamado *gospol* ejerce un efecto inhibitor en las enzimas digestivas. También es un antioxidante biológico que hace que disminuya el apetito y que se produzca estreñimiento. Las gallinas alimentadas con harina de semilla de algodón pueden dar huevos con yemas moteadas debido al efecto del *gospol*. Éste es tóxico para los animales monogástricos cuando se les suministra en cantidades excesivas. El cerdo y los conejos son los animales más sensibles. Las aves de corral son más tolerantes. Los rumiantes adultos pueden ingerir *gospol*, mientras que los bovinos jóvenes son mucho más susceptibles.

Únicamente el «*gospol* libre» (definido por la cantidad de *gospol* que puede extraerse con acetona acuosa) es fisiológicamente activo y tóxico. En la semilla bruta, el *gospol* libre representa del 0,4-1,4 % del peso de la pepita. Una gran parte de éste se transforma en semilla, durante la elaboración con proteínas, aminoácidos, aceites, etc., y se convierte en *gospol* fijo. La cantidad restante de *gospol* libre se encuentra, en la torta prensada hidráulicamente, de 0,05-0,20 %; en la torta prensada a tornillo, de 0,02-0,06 %; y en la harina extraída con disolvente antes del prensado, en un 0,05 %, aproximadamente. La harina extraída directamente con disolvente contiene 0,1-0,4 %. Esto significa que la torta prensada hidráulicamente y la harina extraída con disolvente directo son esencialmente piensos apropiados para los bovinos debido al nivel elevado de *gospol*.

Otro grupo de sustancias que se encuentran en la harina de semilla de algodón, los ácidos grasos ciclopropenoicos, pueden alterar la estructura de las yemas de los huevos y darles un aspecto rosáceo con el almacenamiento. La harina de semilla de algodón rica en

aceite residual es, por consiguiente, menos apropiada para las gallinas ponedoras.

El efecto biológico del gosisol puede evitarse añadiendo hierro, en forma de sulfato férrico. La fórmula cuantitativa del hierro que hay que añadir es en gran parte empírica. Para mejorar el crecimiento de los bovinos se ha empleado una proporción de gosisol libre y hierro de 1:1, para los pollos de asar, de 2:1; para las ponedoras, de 4:1; y para los cerdos, de 1:1.

Las pepitas enteras de la semilla de algodón pueden utilizarse como pienso para los bovinos adultos, y es lo que suele hacerse cuando no se dispone de un equipo de molienda apropiado. Las semillas suelen remojar en agua y suministrarse en pequeñas cantidades como suplemento del forraje verde. No debe suministrarse una cantidad excesiva, ya que el elevado contenido aceitoso puede causar diarrea. El tratamiento de las semillas con un 5 % de sulfato férrico las hace inocuas para incluirlas en pequeñas cantidades en las raciones para los cerdos.

La harina de semilla de algodón es un excelente suplemento proteico para los bovinos. Las limitaciones que hay que considerar para la utilización eficaz de este producto en las raciones para los cerdos y las aves de corral tienen una importancia secundaria en el caso de los rumiantes. El gosisol, en concentraciones normales, no tiene efectos tóxicos para los bovinos, pero se ha demostrado que la ganancia de peso de los bovinos de carne disminuye cuando aumenta el contenido de gosisol. Este efecto puede neutralizarse perfectamente añadiendo sulfato férrico. Como las cáscaras (cascabillo) de algodón abundan en los molinos donde se produce la harina, se pueden comprar mezclas de harina y cascabillo. Una ración de engorde económica para los bovinos consiste en 20 % de harina y 80 % de cascabillo, que se suministran junto con 3-4 Kg de hierba al día más un suplemento mineral. La harina de semilla de algodón, tanto desmotado como sin desmotar, produce estreñimiento en los bovinos, por lo que tiene valor cuando se mezcla en los piensos que contienen grandes proporciones de melaza. Los terneros son propensos a sufrir los efectos dañinos del gosisol a causa del desarrollo incompleto del rumen; por lo tanto, se ha recomendado que los

concentrados para los terneros de menos de 5 meses de edad no contengan más de 10-15 % de harina de semilla de algodón.

La harina de semilla de algodón puede utilizarse con seguridad y provecho en las raciones para los cerdos. Se pueden utilizar raciones que contengan hasta 0,01 % de gosipol libre sin necesidad de añadir sales férricas. Sobre la base de un análisis típico, esto significa que el límite máximo de seguridad para una buena harina prensada a tornillo o prensada previamente con disolvente es, aproximadamente, del 20 %. Para la harina extraída directamente con disolvente, la ración es, aproximadamente, del 5 %. Por encima de estas cantidades hay que añadir hierro en una proporción ponderada de 1:1 hierro-gosipol libre.

También se puede utilizar la harina de semilla de algodón en las raciones para los pollos en crecimiento cuando el gosipol libre no supere el 0,03 %. Por debajo de este nivel, el hierro (2:1 hierrogosipol libre) contrarrestará por completo el efecto depresivo. La semilla de algodón es pobre en lisina, y tal vez sea necesario corregir esta deficiencia con un suplemento de lisina. La harina prensada previamente, obtenida con disolvente, puede utilizarse perfectamente en los piensos para las ponedoras cuando se ha inactivado el gosipol con hierro (4:1 hierrogosipol libre) y si el gosipol libre no excede del nivel de 0,4 %.

Como para determinar la cantidad de gosipol libre que contiene una harina hacen falta medios de laboratorio, cuando se utilice semilla de algodón se puede adoptar, como práctica corriente, la adición de sulfato férrico a las raciones. Por ejemplo, para las ponedoras, se puede incluir corrientemente un 0,05 % de hierro (que corresponde a 0,25 % de septahidrato de sulfato férrico) en las raciones que contengan hasta un 10 % de harina de semilla de algodón y hasta un 0,16 % de hierro si se utilizan cantidades mayores. Los pollos de asar no pueden tolerar más de 0,07 % de hierro en la ración.

Las cáscaras de semillas de algodón se utilizan en muchas partes del mundo como forraje basto para bovinos y ovinos. En Haití, las cáscaras se extienden en el suelo de los corrales de engorde. Para aumentar su valor nutritivo, se ha propuesto que las cáscaras se muelan finamente de forma que el 50 %, aproximadamente, pase a través de una malla N 50-60. La fracción fina utilizada para pienso tiene dos veces más de

contenido graso y 1,7 veces más de contenido proteico que las cáscaras originales.

En algunos países se utiliza también el leño del algodón como forraje para los bovinos. Los tallos, las ramas y las hojas se han utilizado para el bovino de carne, bien sea molidas, ensiladas o hidrolizadas con hidróxido de sodio.

Toxinas animales

Son numerosas las clasificaciones que pueden realizarse de las toxinas animales. Así, pueden dividirse por su acción en hemolisinas, hemorraginas, hipnotoxinas, neurotoxinas, etc. Por su tropismo las podemos dividir en citotoxinas, hematotoxinas, cardiotoxinas, etc. También pueden dividirse con arreglo a la especie animal de que proceden en batracotoxinas, ictiotoxinas, mitilotoxinas, etc. Como se comprende, ninguna de estas clasificaciones es muy exacta y sólo nos proporciona una idea aproximada y parcial en cuanto al criterio elegido para realizarlas.

Por su mecanismo de acción, las toxinas animales se podrían dividir en tres grandes grupos: las de acción directa, las de mecanismo de acción indirecto y las que originan trastornos por acción enzimática.

Dentro de las toxinas de acción directa podemos incluir todas aquellas que tienen una acción nociva inmediata y por sí mismas, pudiendo estar o no favorecida esta acción por otras sustancias. Como ejemplo podemos citar el ácido fórmico o la histamina.

Entre las toxinas animales con mecanismo de acción indirecto incluiremos todas aquellas que actúan tras un desdoblamiento de la molécula primitiva, es decir, su acción se desarrolla una vez que han sido metabolizadas en el organismo receptor. Como ejemplos nos pueden servir algunos venenos de serpientes, que en el organismo receptor pasan a bradiginina.

Finalmente, las toxinas animales que actúan por acción enzimática son aquellas en que su acción tóxica se desarrolla interfiriendo con una

acción fisiológica a un determinado nivel, generalmente por bloqueo de un proceso enzimático, que puede afectar al transporte de iones, un sistema de inducción, etc. Como ejemplo pueden servir las toxinas hemolíticas.

Las toxinas animales presentan como característica general su cualidad antigénica, consecuencia del carácter proteico de la mayoría de ellas. Sin embargo, las de bajo peso molecular es posible que no se puedan incluir dentro de los antígenos completos, sino dentro de los haptenos, y desarrollen su acción tóxica en unión de proteínas.

Otra característica de la mayoría de las toxinas animales es que suelen constituir parte de un veneno, el cual está, en general, constituido por una mezcla de sustancias que facilitan la difusión orgánica del componente activo. Dentro de estas sustancias se encuentran fosfolípidos, hialuronidasa, sustancias histaminógenas, aminas diversas, etc., los cuales provocan en el organismo receptor una serie de reacciones que facilitan que la toxina llegue a su sitio de acción.

Quizá una de las características más acusadas de las toxinas animales sea la forma de introducción en el organismo del animal receptor, ya que ésta se realiza en unos casos por inoculación más o menos profunda en el tejido subcutáneo o muscular y en otros, por vía digestiva.

Los venenos animales que son inoculados proceden de tres grandes grupos de animales: insectos, arácnidos y serpientes. Todos estos animales están dotados de diferentes aparatos de inoculación, como agujones, uñas, dientes acanalados o caniculados, etc., por los que circula el veneno, que en general proviene de una glándula.

Sin embargo, en España, consideramos de mucha mayor importancia las toxinas cuya vía de entrada en el animal receptor es la digestiva, es decir, las que originan intoxicaciones alimentarias. Dentro de este grupo tenemos los venenos procedentes de moluscos y de peces.

VENENOS PROCEDENTES DE ARTRÓPODOS

Los artrópodos (término que significa ‘patas articuladas’) son animales invertebrados que incluyen una gran variedad de especies, clases y ór-

denes. Es el filum más numeroso del Reino Animal. Muchos de ellos producen sustancias que son nocivas para la especie humana. Nos referiremos a los más representativos desde el punto de vista toxicológico.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN PARCIAL DE ARTRÓPODOS DE INTERÉS TOXICOLÓGICO EN LA PENÍNSULA IBÉRICA

Clase <i>Insectae</i>	a) Himenópteros	Abejas, Abejorros Avispas Hormigas
	b) Dípteros (moscas y mosquitos)	
	c) Lepidópteros (orugas de mariposas)	
	d) Sifonápteros (pulgas)	
	e) Anopluros (piojos)	
Clase <i>Arachnidae</i>	Escorpiones Arañas Garrapatas	
Clase <i>Quilopode</i>	Escolopendras	

La prevalencia de picaduras por artrópodos en la población es muy elevada y así, sólo para las picaduras por himenópteros, existen estudios que muestran que el 56,6 % de la población en Italia o el 61 % en Turquía han sido picados al menos una vez en la vida.

Aparte de por su alta prevalencia, las picaduras por artrópodos representan un problema sanitario no sólo por la posible toxicidad de los venenos inoculados y que pueden llegar a producir reacciones fatales, sino también por convertirse, algunos de ellos, en vectores de enfermedades transmisibles (ej.: garrapata).

En nuestro país, la toxicidad de los venenos de las especies oriundas raramente es mortal *per se* y la mayoría de las reacciones son de tipo loco-regional; pero existe la posibilidad de desencadenar reacciones alérgicas o tóxicas severas en aquellas personas que se hallan sensibilizado previamente al veneno.

INSECTOS

Heminópteros

Los himenópteros son artrópodos pertenecientes a la clase *Insectae*. Probablemente existan más de 100.000 especies y sin duda estos insectos causan al hombre más picaduras que ningún otro grupo de animales venenosos.

Los que presentan interés toxicológico en la península Ibérica son:

1. *Ápidos*: el abejorro (*Bombus agrorum*) y la abeja (*Apis mellifera*).
2. *Véspidos* (avispa): avispa común (*Vespula vulgaris*), avispa papeitera (*Polistes*) y avispon (*Vespa cabro*).
3. *Formícidos* (hormigas): hormiga roja chica (*Myrmica rubra laevinoides*), hormiga negra, etc.

Son insectos ubicuos, de vida diurna, atraídos por olores y colores. Por lo general, la abeja y el abejorro son dóciles y sólo pican cuando se les molesta. La avispa por el contrario, es más agresiva pudiendo producir picaduras sin aparente provocación. En cuanto a la hormiga, que es poco agresiva, se producen ataques cuando invaden su hábitat.

1. *Ápidos*

A pesar de que su picadura no reviste gravedad, por su alta frecuencia mueren todos los años más personas en Estados Unidos y Europa que por mordedura de serpientes, como consecuencia de la sensibilización al veneno y una reacción anafiláctica. La muerte puede venir, también, por picadura de cientos de miles de insectos individuales.

Dentro del género *Apis* se distinguen cuatro especies: la abeja melífera gigante (*Apis dorsata*), la abeja melífera enana (*Apis florea*), la abeja melífera oriental (*Apis cerana*) y la abeja melífera occidental (*Apis mellifera*).

La picadura de la abeja se produce por la introducción del aguijón, que sólo está presente en las hembras (las obreras) y no existe en los machos o zánganos. Está formado por tres elementos articulares, un estilete y dos lancetas entre las que se encierra el conducto del veneno.

Las lancetas tienen como fin aumentar el tamaño de la herida con movimientos repetitivos permitiendo que el veneno fluya con mayor facilidad. El aguijón va conectado a una vesícula localizada en la parte posterior del abdomen del animal y que contiene el veneno.

En el caso de la abeja, el aguijón presenta unos dientes que, a modo de arpón, quedan fijos en la piel impidiendo su salida por lo que generalmente tras la picadura la zona posterior del abdomen se desgarrando produciendo la muerte subsiguiente del animal. Esto explica por qué las picaduras de abeja suelen ser únicas, mientras que las picaduras de la avispa, cuyo aguijón no posee esos filamentos, pueden ser múltiples.

La composición del veneno de la abeja (tabla 2) tiene semejanzas con el de la avispa, pero adicionalmente contiene:

- *Factores hemolíticos* como la Melitina I y II, que presentan una alta afinidad por las membranas celulares originando alteración de los fosfolípidos y lisis celular.
- *Neurotoxina*, conocida con el nombre de apamina.
- *Factores alérgicos* con gran poder de sensibilización, como la fosfatasa ácida y alcalina, hialuronidasa para destruir las uniones celulares y fosfolipasa A₂; y hasta doce proteínas antigénicas pero no enzimáticas.
- *Mediadores de la inflamación* como la histamina y el péptido PDM, que favorece la degranulación de mastocitos y puede originar reacciones inflamatorias locales no inmunológicas.

Los abejorros (*Bombus*, *Megabombus* y *Pyrobombus*) son de mayor tamaño que la abeja pero con toxicidad similar. En la composición del veneno (tabla 2) están presentes:

- *Aminas biógenas*: histamina, serotonina, dopamina, etc.
- *Enzimas*: son los mismos que presenta la abeja.

Son menos agresivos y rara vez pican, a menos que se les trate de capturar. La sintomatología de la picadura es idéntica a la producida por la abeja.

2. Véspidos

El veneno de las avispas (tabla 2) tiene histamina, serotonina dopamina, adrenalina y noradrenalina, como aminas biógenas.

- *Factores alérgicos*: hialuronidasa, fosfatasa ácida y fosfolipasa A₁.
- No tiene apamina ni melitina, pero presenta el PDM y el antígeno 5 (que es un componente alérgico), dentro del grupo de las proteínas.
- En algunas fueron identificadas sustancias del tipo de la bradici-nina.

La proporción de reacciones anafilácticas y de accidentes fatales es mayor, lo que debe estar en relación con una proteína, el antígeno-5 ausente en el veneno de abejas. El aguijón de las avispas es liso, pudiendo producir varias picaduras sucesivas sin que quede clavado y fijo en la piel.

En Europa viven muchas especies de avispas, todas venenosas, como las avispas papeleras (*Polistes gallicus* y *Polistes dominulus*), el avispón (*Vespa cabro*) y las véspulas.

Los adultos de la avispa papelera (*Polistes spp.*) miden entre 16 y 20 mm y son de color oscuro con marcas amarillas que, en algunos casos, son de color rojizo. La cabeza tiene forma triangular vista desde el

TABLA 2. COMPOSICIÓN PARCIAL Y DIFERENCIAS DE LOS HIMENÓPTEROS

	Abeja	Avispa	Abejorro
Aminas biógenas			
Serotonina	-	+	+
Histamina	+	+	+
Dopamina	+	+	+
Nad	+	+	+
Adrenalina	-	+	+
Enzimas			
Hialuronidasa*	+	+	+
Fosfatasa ácida*	+	+	+
Fosfolipasa A ₁ *	-	+	+
Fosfolipasa A ₂ *	+	-	+
Proteínas y péptidos			
Melitina*	+	-	-
Apamina	+	-	-
Péptido Pdm	+	+	-
Antígeno 5* (Vespula V5)	-	+	+
API M6 ¹¹	+	?	?

* Componentes alergénicos.

Modificado de Pérez Pimiento.

lateral, sus patas son alargadas y presenta un lóbulo en la parte inferior de sus alas secundarias. Su cintura se estrecha paulatinamente y vuela con las patas caídas. Existen diversas variedades que pueden cambiar ciertos rasgos de su anatomía.

Su nombre viene de la sustancia con la que construyen su panal, que se asemeja al cartón-piedra y que es una mezcla de fibras de madera con secreciones salivales de las avispas hembra.

Su alimentación varía en función de la época del año pero, por lo general, alimentan a las larvas con carne en forma de gusanos y otros insectos. Los adultos prefieren líquidos como miel, néctar o jugos de otros insectos.

Es un insecto semisocial que vive en pequeñas colonias en las que no existe la casta obrera. Las reinas inseminadas pasan el invierno

inactivas y se esconden en nichos protegidos (debajo de la corteza de árboles o en las grietas de paredes de piedra). En primavera, construyen el panal ayudadas por otras reinas secundarias, las cuales pasarán luego a trabajar para la reina principal pero sin poner huevos. Cada celdilla abierta contiene una única larva que es alimentada a base de proteínas.

Su picadura no reviste peligro, salvo en los casos en que se produzca una reacción alérgica a las proteínas que contienen el veneno inoculado. Es un insecto beneficioso que contribuye al control de múltiples insectos plaga.

La avispa amarilla (*vespula spp.*) es la más común y extendida en Europa y Estados Unidos. Es la más pequeña y no mide más de 15 mm. En cuanto a su anatomía, su cintura se estrecha bruscamente y lleva las patas recogidas mientras vuela.

Vive en colonias que pueden llegar a producir miles de obreras en una temporada. En climas cálidos, los avisperos pueden perdurar más de una temporada, por lo que se las llega a llamar perennes, pero lo habitual es que las reinas inseminadas pasen el invierno inactivas. En primavera, construyen el panal. Son insectos sociales y organizados. En su nido hay una reina, encargada de la reproducción; obreras, responsables de alimentar las larvas; y machos, que aparecen al final del verano y cuya única función es fecundar a las nuevas reinas que invernarán hasta la próxima primavera.

La avispa chaqueta amarilla es la más agresiva y difícil de controlar. Suele construir su panal bajo tierra (en madrigueras abandonadas de mamíferos) aunque, en el medio urbano, también se la puede encontrar.

Cuando pica una avispa chaqueta amarilla, es mejor abandonar la zona porque muchas avispas pueden venir en ayuda de la atacante.

3. Formícidos

Dentro de las especies presentes en la península Ibérica las más importantes toxicológicamente son:

– *Hormiga de fuego (Solenopsis invicta)*, es una especie que procede de América. Su coloración es rojiza. En España causan grandes daños en cosechas y en el ámbito sanitario son causantes de más muertes que las mordeduras de serpientes.

Producen múltiples lesiones ya que una sola hormiga puede clavar el aguijón hasta siete veces en la misma zona, originando pápulas milimétricas que evolucionan a pústulas estériles y escaras. A veces estas lesiones pueden contaminarse con bacterias y requerir el uso de antibióticos.

El veneno contiene alcaloides de la *Piperidina* que puede originar en ocasiones no sólo reacciones locales, sino también reacciones de anafilaxia.

– *Hormiga roja chica (Myrmica rubra laevinooides)*, es una especie endémica en la Península. Aunque tóxica, su picadura es poco seria.

En América Central y Sudamérica existen especies más venenosas, como las tucandeiras y falotas cuyos tóxicos provocan localmente dolor, ampollas, necrosis, linfadenopatías regionales y fiebre durante varios días.

Estas sustancias venenosas son ricas en histamina y enzimas como la hialuronidasa, fosfolipasa e inhibidores de la ATPasa.

Tipos de reacciones que origina la picadura de himenópteros

Reacciones locales

Son las más frecuentes y están relacionadas con los efectos locales de las proteínas y aminos localizadas en los venenos de los himenópteros. De ellas, es fundamental la acción de la histamina, que origina vasodilatación y edema.

La sintomatología, producida por la reacción local a la picadura de himenóptero, se caracteriza por dolor intenso en la zona de la picadura con formación de una mácula-pápula de unos 2 cm que suele ir cediendo en unas horas. A veces aparecen vesículas o ampollas que no suelen

generalizarse ni requerir tratamiento específico, ya que remiten espontáneamente.

Las llamadas reacciones locales aumentadas presentan una reacción inflamatoria mayor de 10 cm e incluso afecta a toda una extremidad y la sintomatología persiste durante más de 24 horas. Sin embargo, este tipo de reacciones no conllevan un mayor riesgo de reacciones sistémicas ante nuevas picaduras.

Especial referencia debe hacerse a las picaduras localizadas en la zona del cuello o faringe (por ejemplo, al tragar una avispa) dado que el edema local puede llegar a originar un compromiso obstructivo de la vía respiratoria, sin que se trate de una reacción anafiláctica. Asimismo, las picaduras en la zona ocular pueden originar queratopatía bullosa, opacidades corneales, cataratas, etc.

Reacciones tóxicas (picaduras múltiples)

Se trata de reacciones generalizadas no inmunológicas que se originan por la gran cantidad de veneno inoculado (picaduras múltiples por el ataque de un enjambre o colmena); no requieren, por tanto, sensibilización previa. Son procesos poco frecuentes y afectan principalmente a individuos jóvenes o ancianos.

La clínica estará determinada por la liberación, al torrente circulatorio, de aminas biógenas (adrenalina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina) y sobre todo por la inoculación de unas grandes cantidades de histamina.

La sintomatología será bastante similar a la reacción anafiláctica, pero suele presentar algunos síntomas característicos (edema, urticaria generalizada, cefalea, fiebre, espasmos musculares y convulsiones) y existe un mayor predominio de síntomas gastrointestinales (vómitos y diarrea).

Finalmente, si la reacción es intensa puede darse depresión cardíaca, arritmias, hipotensión, fallo renal, *shock* y muerte.

El grado y la intensidad del cuadro clínico dependerá del estado previo del paciente (edad, cardiopatía previa, etc.) y del número total de picaduras (se considera muy peligroso más de 20-30).

Como ejemplo, esta situación puede ser posible por picaduras de la abeja africana o «asesina», la cual, cuando pica, libera feromonas que atraen al resto de la colmena.

Reacciones alérgicas

Son menos frecuentes que las anteriores, pero debido a la gravedad de los síntomas tienen gran importancia.

Son propias de individuos cuyo sistema inmunológico reacciona, de forma exagerada, cuando contacta con un veneno con el que se ha sensibilizado previamente.

Existen dos formas básicas de manifestación de la inmunidad:

- *Hipersensibilidad inmediata, de tipo I o reacción anafiláctica.* Estas reacciones se producen tras los primeros 15 ó 20 minutos de la picadura y presentan la máxima mortalidad en la primera hora. En individuos previamente sensibilizados, la nueva picadura de un himenóptero va a originar el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos B, con producción de IgE específica y degranulación de mastocitos y basófilos.

Esta degranulación produce la liberación de histamina, SRS-A, (sustancia de anafilaxia de reacción lenta), ECF-A (factor quimiotáctico de los eosinófilos) y otros mediadores inflamatorios, lo que da lugar a una reacción de hipersensibilidad en mayor o menor grado.

La clínica comienza con prurito ocular y palmo-plantar, enrojecimiento facial y urticaria generalizada o angioedema en las formas leves. Al cabo de unos minutos, puede originarse la aparición de tos seca y disnea por broncoespasmo y/o estridor por edema laríngeo, sabor metálico en la boca, náuseas, vómitos, retortijones y diarrea.

Si la reacción es más intensa se puede llegar a *shock*, pérdida de conciencia y muerte.

En los estudios necrópsicos se comprueba que la mayor parte de los pacientes presentan edema laríngeo o bronquial, más raramente hemorragia o edema pulmonar. En muchas ocasiones se observan cambios en el sistema cardiovascular y/o en el SNC con congestión vascular, signos de daño hipóxico e incluso infarto agudo de miocardio.

En España se calcula que este tipo de reacciones tiene una mortalidad de 0,08 fallecimientos por millón de habitantes y año.

No hay una correlación entre el número de picaduras y la magnitud de la reacción (ésta va a depender del grado de sensibilización previo), por lo que una sola picadura puede resultar mortal.

– *Hipersensibilidad retardada*. Puede ser de dos tipos:

- *Tipo III*: está mediada por la formación de inmunocomplejos, entre componentes del veneno e inmunoglobulinas, que al depositarse en los diferentes tejidos pueden originar, tras 1 ó 2 semanas de la picadura, inflamación y daño tisular en órganos diana con aparición diferida de urticaria, artralgias, fiebre, glomerulonefritis, vasculitis, etc.

En profesiones de riesgo (agricultores, apicultores), la aparición de estos síntomas debe hacernos pensar en la posibilidad de estar originados por picaduras previas, pero el paciente no recuerda este hecho si no se le pregunta específicamente.

- *Tipo IV*: es mucho menos frecuente; está mediada por células T y se caracteriza por la aparición tardía de una reacción local inflamatoria, generalmente grave, sobre la zona de la picadura.

Diagnóstico de las picaduras

Habitualmente es suficiente la historia y la imagen clínica para diagnosticar las picaduras. Es útil preguntar por la afectación de otras personas próximas, el contacto con animales y la estancia en lugares sospechosos (excursiones, jardines, granjas, casas cerradas, etc.). Algunos pacientes no reconocen estos antecedentes y son reacios a admitir el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, no es posible establecer cuál ha sido el agente causal teniendo en cuenta sólo la morfología y disposición de las lesiones. La biopsia ayuda a establecer el diagnóstico, sobre todo si en el infiltrado hay gran cantidad de eosinófilos, pero en muchos casos no permite afirmarlo con certeza.

¿Cómo se detecta si existe una sensibilización alérgica?

Siempre que una picadura presente síntomas locales más importantes y extensos de lo que suele ser habitual o que presente síntomas generales como reacción a la misma, es necesario acudir al especialista para poder establecer el posible diagnóstico de sensibilización alérgica, lo cual condicionará las posibilidades terapéuticas en cada caso concreto.

Los síntomas que haya presentado el paciente junto con la posibilidad de identificar el insecto causante de la picadura, o en su caso las características propias de la picadura, pueden orientar el diagnóstico, el cual se confirmará mediante la realización de pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos específicos en sangre.

Actualmente se dispone de reactivos bien estandarizados para la realización de pruebas frente a abejas, avispas, pulgas y determinadas especies de mosquitos.

Tratamiento de las picaduras

Puede dividirse en dos tipos según el cuadro clínico, pero en cualquier caso debe realizarse de forma inmediata al momento de la picadura.

Reacciones locales

1. En el caso de picadura de abeja, deberá extraerse el aguijón mediante pinzas o rasurado con maquinilla de afeitar de hoja (nunca eléctrica, ya que su vibración puede aumentar la inoculación). Así evitaremos la continuación de la entrada del veneno, porque el saco del abdomen sigue contrayéndose automáticamente aunque esté separado del animal.
2. Deberá aplicarse hielo local para disminuir el prurito y la inflamación y aliviar el dolor. En caso de dolor muy intenso, puede realizarse infiltración local con anestésico.
3. Podrán aplicarse antihistamínicos por vía oral o intravenosa, dependiendo del grado de reacción. Por ejemplo: terfenadina 120 mg v. o., clemastina 1 mg v. o., dexclorfeniramina (Polaramine®) de 5 a 10 mg i. v.

4. Dependiendo de cada caso, deberá valorarse la aplicación de corticoides v. o. (prednisona 50-100 mg, según peso) o en forma tópica, para disminuir la inflamación.

Reacciones anafilácticas o tóxicas

El tratamiento dependerá, como es lógico, de la gravedad del cuadro aunque, dada la potencial gravedad y rapidez de instauración, es prioritaria la actuación inmediata. En estos casos, la eliminación de los aguijones y las vesículas queda en segundo término, siendo prioritario el inicio de las medidas generales.

1. En caso de hipotensión grave o *shock*: adrenalina de 0,3-0,5 mg s. c. (con masaje local para mejorar la absorción) o i. m. en adultos, y de 0,001 mg/Kg de peso hasta un máximo de 0,3 mg en niños. Las dosis podrán repetirse a los 10 ó 15 minutos según la evolución.

En casos severos, puede utilizarse una ampolla de adrenalina (1 mg) i. v. diluida en 9 cc de suero fisiológico, administrado en bolus repetidos de 2-3 ml equivalentes a 0,2-0,3 mg.

Canulación de vía periférica y fluidoterapia energética con suero fisiológico o expansores del plasma: almidones (Hemohes®) o gelatinas (Gelafundina®).

Administración de antihistamínicos por vía endovenosa, por ejemplo dexclorfeniramina (Polaramine®), 5 a 10 mg i. v.

Administración de corticoides por vía endovenosa, por ejemplo 6 metil-prednisolona (Urbasón® o Solu-Moderín®) (1-2 mg/Kg) o hidrocortisona (Actocortina®) (10 mg/Kg).

2. En caso de broncoespasmo severo se administrará adrenalina 0,3-0,5 mg s.c. (en muchas publicaciones americanas se contempla el empleo de adrenalina en aerosol, mucho menos utilizada en Europa).

Aerosoles de β_2 : salbutamol (Ventolín®) 2 ml de solución para nebulización durante 3 minutos o terbutalina (Terbasmin®). En casos severos puede utilizarse Ventolin® i. v.

Puede ser útil en situaciones de escasa respuesta añadir aminofilina endovenosa (Eufilina®) 5,4 mg/Kg diluido en 100 cc de suero fisiológico.

co, a pasar en 15-20 minutos y posteriormente mantener perfusión a una dosis de 0,4 mg/Kg/hora.

Corticoides i. v. a las dosis anteriormente mencionadas.

Asimismo, será necesario el mantenimiento de la vía aérea con oxigenoterapia e intubación, si fuera preciso.

3. En caso de laringoespasma: adrenalina y corticoides en las dosis habituales. Oxigenoterapia y valoración de cricotiroidotomía en caso necesario.

Medidas preventivas

Generales

Se utilizarán fundamentalmente en personas sensibilizadas:

1. No caminar descalzo por el césped.
2. Evitar trabajos de jardinería.
3. Evitar colores vivos en los vestidos o uso de perfumes.
4. Utilizar ropa de manga larga al salir al campo.
5. Eliminar nidos o colmenas cercanas a las zonas habitadas (a realizar por otras personas).
6. No agitarse o ponerse nervioso al ver abejas o avispas, ya que parece que las excita y las atrae.
7. Llevar consigo siempre un equipo de administración con adrenalina (Adreject®).

Profilaxis específica

En las personas que han presentado reacciones generalizadas graves, se aconseja la desensibilización paulatina con veneno de himenóptero (se realiza con una mezcla de venenos, ya que puede haber reacciones cruzadas). Con ello se consiguen desensibilizaciones entre el 98-99 %, tras 3 años de tratamiento, con dosis de mantenimiento de 100 µg, cada 4-6 semanas.

Dado que la administración de las dosis desensibilizantes no está exenta de riesgos y que sólo el 60 % de los pacientes que han presentado re-

acciones graves van a desarrollar anafilaxia frente a nuevas picaduras, la indicación de su administración deberá hacerse por un alergólogo después de valorar cada caso concreto y siempre con control médico exhaustivo.

Se puede contemplar la inmunoterapia con alérgenos cuando:

1. Existan pruebas claras de una relación entre los síntomas y la exposición a un alérgeno inevitable al que el paciente es sensible. No obstante, con objeto de evitar errores de diagnóstico, actualmente se propugna la determinación de pruebas serológicas complementarias, IgE específicas antiveneno, para aquellos pacientes que con clínica sistémica franca presentan resultados negativos en la cutirreacción. Estos falsos negativos, probablemente, se originan porque existe una disminución paulatina de las concentraciones de algunos alérgenos en los preparados comerciales.
2. Haya una reacción alérgica durante la totalidad o la mayor parte del año.
3. Sea difícil controlar la alergia con medicamentos.
4. El beneficio potencial de la inmunoterapia sea significativo (por ejemplo, en niños mayores de 3 años y en adultos jóvenes).

Una de las ventajas principales de la inmunoterapia es que los pacientes pueden seguir mejorando durante años después de que el tratamiento haya terminado. La inmunoterapia puede:

1. Aliviar síntomas por lo menos 3 años después de la suspensión del tratamiento.
2. Producir cambios inmunológicos que persisten por lo menos 3 años después del tratamiento.

LEPIDÓPTEROS

Algunas orugas, de lepidópteros (mariposas), son venenosas al estar revestidas por multitud de pelos quitinosos, urticarizantes, que liberan histamina, acetil- colina y proteínas histaminógenas.

En la península Ibérica y parte de Europa, es muy frecuente el cuadro urticarizante por una especie llamada «procesionaria del pino» (*Thaumetopaea pityocampa*). Estas orugas forman grandes filas en los troncos de árboles durante la primavera; muchos perros son atraídos por ellas causándoles lesiones graves con eritema, habón e incluso la zona afectada puede necrosarse, como ocurre cuando contactan con la lengua.

Otros ejemplos son: «procesionaria del roble» (*Thaumetopaea processionaea*) y «procesionaria de plantas bajas».

El tratamiento a aplicar consiste en retirar los pelos adheridos a la piel y administrar corticoides tópicos; en casos más graves, aplicar también antihistamínicos sistémicos.

DÍPTEROS

Dentro de este grupo tenemos las moscas y los mosquitos. Generalmente, sólo producen una reacción habonosa pruriginosa. Destacan los mosquitos, *Theobaldia annulata* y *Culex pipiens*, y el «tábano de la lluvia», *Haematopoda pluviales*.

SIFONÁPTEROS

En algunos países, las pulgas son vectores de enfermedades producidas por virus, *rickettsias* y bacterias. Existen al menos 2.000 especies y son parásitos obligados o temporales del hombre.

En las aves y en los mamíferos son parásitos externos. Hay varios cientos de especies entre las que cabe citar la pulga propia del hombre, la del gato y la del perro; la pulga del hombre (*Pulex irritans*) es hoy menos frecuente y más comunes la del perro (*Ctenophalides canis*) y la del gato (*Ctenophalides felis*), pudiendo parasitar también al hombre. La picadura la realizan mediante tres estiletos perforantes que tienen en su boca, lo que les permite chupar la sangre directamente de los capilares sanguíneos.

Con la picadura inyectan secreciones orales que poseen propiedades anticoagulantes y anestésicas. Las pulgas adultas pueden permanecer en fase letárgica durante varios meses hasta que reciben las vibraciones de un posible huésped, saltando rápidamente sobre el mismo para proceder a su alimentación.

Tienen una gran capacidad para el salto (30 cm o más), y ponen un gran número de huevos, alrededor de 1.000 a lo largo de su vida, que depositan en sus nidos y en las plumas o pelos de sus huéspedes.

Las manifestaciones clínicas están dadas por el grado previo de sensibilidad del paciente. Los antígenos responsables de la reacción inmune son múltiples y se encuentran en la secreción oral de la pulga.

La lesión característica es la pápula, habitualmente en los tobillos o muñecas, que puede extenderse hacia zonas proximales. Generalmente son 1 ó 3 picaduras agrupadas en forma irregular sobre un área de pocos centímetros. Son muy pruriginosas, habitualmente con un punto hemorrágico central. Subsisten por 2 ó 3 días. Pueden presentarse en forma precoz y/o tardía.

En forma menos frecuente, pueden aparecer vesículas, bullas y pústulas.

En cuanto a la urticaria papular o prurigo agudo, las lesiones aparecen súbitamente, son intensamente pruriginosas y consisten en un habón urticariano inicial, que es reemplazado, algunas horas después, por una pápula con una vesícula en la cima. Se encuentran en superficies extensoras expuestas y también en el tronco. No comprometen las regiones genital, perianal y axilar. A diferencia de la urticaria, estas lesiones tardan días en desaparecer.

A veces, la existencia de una nueva picadura de pulga reactiva los lugares donde anteriormente se habían producido otras picaduras.

Se recomienda la aplicación de las siguientes medidas preventivas para combatir la presencia de pulgas:

1. Buena higiene personal y de la familia.
2. Limpieza frecuente para eliminar huevos, larvas, crisálidas e insectos adultos del ambiente.

3. Fumigación o pulverización con insecticidas, aunque las pulgas han desarrollado resistencia a muchos de ellos.
4. Mantener a los perros y a los gatos limpios, con collares antiparasitarios.
5. Pulverización o fumigación, con insecticidas apropiados, en las perreras. Lo mismo debe realizarse con los trayectos de las ratas si se conocen.

El objetivo del tratamiento es romper el ciclo de vida de la pulga, empleando un insecticida tanto dentro como fuera de la casa y también con las mascotas. Los nebulizadores caseros y los collares para perros contra las pulgas no siempre son efectivos.

La loción de Calamina ayuda a aliviar el prurito.

ANOPLUROS

Los piojos pasan toda su vida en el huésped; incluso ponen los huevos sobre los anejos cutáneos, a los que se adhieren por un cemento; su cuerpo es plano y están dotados de fuertes uñas por las que se adhieren a los pelos.

Los piojos masticadores o malófagos son propios de las aves y los chupadores, de los mamíferos. El hombre es parasitado por el piojo humano (*Pediculus humanus*) con dos variedades *Pediculus capitis* y *corporis*; y por el piojo del pubis (*Phthirus pubis*).

Los lugares habituales donde encontramos estos parásitos son: el pelo de la cabeza para el piojo de la cabeza, las fibras de la ropa para el piojo del cuerpo y el pubis para el piojo del pubis. El contagio se produce por contacto directo, por ropa y por el coito (en el caso del piojo del pubis).

Manifestaciones clínicas

1. Al picar inyectan una saliva irritante que produce una pápula eritematosa y pruriginosa. Al rascarse aumenta la inflamación y pueden aparecer infecciones secundarias como impétigo y furunculosis.

2. Un cuadro raro y poco conocido es la parálisis o toxicosis por mordedura de piojos (*Acarina*). Se presume que es causada por una neurotoxina producida por los piojos hembra mientras se alimentan. Los niños son las víctimas habituales. El cuadro clínico es el de una parálisis motora ascendente que se confunde con la poliomielitis o el síndrome de Guillain-Barré; la muerte sobreviene por parálisis respiratoria.

El diagnóstico definitivo se establece por el hallazgo del piojo, que puede estar en cualquier parte del cuerpo, pero especialmente en el cuero cabelludo. La retirada del piojo ocasiona, a veces, la resolución de la parálisis en menos de 24 horas; cuanto más avanzada está la parálisis más lenta es la recuperación. Puede estar implicado más de un piojo, por lo que debe seguir investigándose su presencia si el paciente no mejora. Los piojos introducen profundamente sus mandíbulas mientras se alimentan, por lo que, para retirarlos es mejor aplicar una sustancia tóxica como alcohol, éter, yodo o cloruro de etilo directamente sobre su cuerpo; el animal debe entonces ser sujetado con unas pinzas y rotado en dirección antihoraria para su extracción.

Este cuadro es producido por piojos de la familia *Ixodidae* (*Demacentor andersoni*, *Demacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* y *Amblyomma maculatum*).

Se deben aplicar medidas preventivas, de manera que se mantengan unas condiciones de higiene que eviten la transmisión entre individuos. Los pediculicidas nunca se deben emplear como medida profiláctica.

Los fármacos más empleados para el tratamiento de la pediculosis son: piretrinas, organofosforados, organoclorados y ácido acético.

ARÁCNIDOS

GARRAPATAS

Son un grupo de arácnidos ectoparásitos y hematófagos con una gran importancia médica y veterinaria.

La gran mayoría de especies pueden picar al hombre, produciéndole desde lesiones locales hasta cuadros de parálisis generalizada.

Algunas de ellas se comportan como vectores de enfermedades causadas por virus, bacterias y protozoos. Pueden tener uno o varios hospedadores.

En Europa las especies capaces de provocar parálisis son *Ixodes ricinus* y *Haemaphysalis punctata*.

Una picadura de garrapata puede provocar distintos cuadros clínicos, desde pasar desapercibida a producir una reacción local, una reacción alérgica con manifestaciones sistémicas (que puede desembocar en un *shock* anafiláctico) o una parálisis de origen tóxico; sin olvidarnos de las enfermedades que pueden transmitir en su condición de vectores.

En nuestro país son excepcionales los casos de parálisis por picadura de garrapata, aunque se han descrito casos típicos aislados. Tras la picadura, en los cuadros toxicoparalíticos, se observa un eritema local similar al del eritema crónico migratorio, acompañado de parestias que evolucionan a una parálisis flácida ascendente, disfagia, trastornos de la visión y del habla, sin sintomatología general. El líquido cefalorraquídeo es rico en células y proteínas.

El cuadro se resuelve tras la retirada de la garrapata, muchas veces oculta en el cuero cabelludo.

Existen diversos métodos para la eliminación de la garrapata adherida a la piel del paciente. Pueden utilizarse insecticidas como piretrinas o dietiltoluamida. También puede empaparse el artrópodo con cloroformo o petróleo. Otro método consiste en clavar en el caparazón de la garrapata un objeto punzante y candente (ej.: una aguja intramuscular).

ARAÑAS

Son artrópodos que se caracterizan por tener dividido el cuerpo en dos partes, una anterior (prosoma o cefalotórax) y otra posterior (opistosoma o abdomen). En el cefalotórax se encuentran las piezas bucales, los palpos mandibulares, los quelíceros, los ojos y cuatro pares de patas;

mientras que en el abdomen se encuentra la cloaca. Son de vida terrestre, las hembras son de mayor tamaño y se reproducen por huevos.

Las arañas no atacan espontáneamente y sólo lo hacen cuando se sienten agredidas o al ser aplastadas. La cantidad de veneno es muy pequeña pero, en algunas especies, lo suficiente para producir intoxicaciones graves y mortales.

De las más de 100.000 especies de arañas que existen (prácticamente todas recurren al veneno para matar a sus presas), sólo unas pocas pueden considerarse peligrosas para el hombre o los animales. Ello se debe a que muchas de las especies de arañas son tan pequeñas que sus mandíbulas no pueden perforar la piel. Si a ello añadimos el estilo de vida de las arañas (nocturnas, crípticas, lentas para morder a sus víctimas, alimentándose de insectos casi en exclusividad), veremos que el problema médico que suponen es pequeño. De entre ellas, sólo las tarántulas pueden suponer un problema en nuestro medio.

Signos y síntomas por ataque de arácnidos

Accidente loxoscélico

Las arañas reclusas o pardas pertenecen al género *Loxosceles*. Son pequeñas (10-15 mm), de color marrón y con un dibujo en forma de violín sobre la parte dorsal del cefalotórax, de ahí que también se las conozca como arañas violín o caseras.

Algunas poseen un veneno potente citotóxico y hemolítico que origina necrosis de piel, tejido celular subcutáneo y músculo subyacente, que se conoce como loxocelismo o aracnoidismo necrotizante.

El veneno contiene hialuronidasa, fosfolipasa, fosfohidrolasa, esterasa, fosfatasa alcalina y proteasa. La dermatonecrosis probablemente esté en relación con esfingomielinasa-D, que lisa las membranas celulares y produce hemólisis.

Las especies más peligrosas son: *Loxosceles reclusa* del sur de Estados Unidos y *Loxosceles laeta* de América del Sur. En el Mediterráneo y la península Ibérica vive la *Loxosceles rufescens*, pero su mordedura sólo causa edema local y no hay necrosis (o ésta es muy leve).

El cuadro clínico se caracteriza por presentar dos formas de manifestación: una cutánea y localizada (loxoscelismo cutáneo) y otra generalizada (loxoscelismo cutáneo víscero-hemolítico o sistémico).

El sitio de picadura suelen ser nalgas, muslos y, en ocasiones, la cara. A veces sin dolor, otras veces hay localmente picor, dolor y sensación de escozor, con halo azulado en torno a la picadura o cianosis local. Posteriormente aparece una pápula o bulla que se transforma en úlcera gangrenosa, cubierta por costra o escara.

El cuadro cutáneo se inicia con una sensación de lancetazo en el momento de la mordedura, sobreviniendo un dolor que a veces puede ser intenso, acompañado de prurito local o generalizado, intranquilidad, insomnio, etc. Después de 30-60 minutos se observa una zona eritematosa, produciéndose un edema leve-moderado. Hay malestar general con fiebre que desaparece en 24-48 horas. Se puede presentar una zona pálida con zonas violáceas equimóticas de bordes irregulares.

Al cabo de 2 días o más, aparecen pústulas con contenido sero-sanguinolento que posteriormente se reabsorbe dejando una costra negra (escara); ésta puede infectarse y dejar una lesión ulcerada que tarda semanas o meses en cicatrizar.

El cuadro grave o cutáneo visceral se caracteriza porque, además de las manifestaciones ya señaladas en el loxoscelismo cutáneo, se acompaña precozmente de malestar general, anemia, náuseas, vómitos, cefalea, hipertermia, sudoración profusa, ictericia y compromiso del sistema nervioso central.

Antes de que la lesión cutánea alcance su completa evolución puede producirse la muerte, dentro de las 48-96 horas, por complicaciones debidas a insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos y sepsis.

La intensidad de este cuadro está supeditada a una serie de factores que juegan un rol importante: la edad de la persona, el estado de salud previo al accidente, los factores genéticos, la cantidad de veneno inoculado y la presencia de lesiones cutáneas en el tórax y abdomen. La letalidad depende del diagnóstico precoz, del manejo adecuado y de las complicaciones.

El diagnóstico se basará en la clínica, aunque podemos usar un test de inhibición de la hemaglutinación (como máximo es útil un día después de la picadura, pasado este período ya no sirve). La biopsia de piel tampoco es específica.

Es preciso que el diagnóstico sea diferencial, ya que este accidente se puede confundir con picaduras de otros artrópodos, infecciones de la piel que producen celulitis y linfangitis (estafilococosis, estreptococosis), carbunco cutáneo, vasculitis y traumas o golpes.

El tratamiento de las úlceras pequeñas de menos de 2 cm de diámetro, sin progresión, se basa simplemente en una desinfección periódica y apósitos estériles, dejando el miembro, con la picadura, en alto.

Si las úlceras son mayores de 2 cm de diámetro, administraremos corticoides por vía sistémica, aunque su beneficio no ha sido demostrado.

La mayoría de cirujanos optan por dejar que la úlcera cure por granulación, con desinfección meticulosa, desbridamientos y colocación de agentes secantes y limpiadores; posteriormente, colocaremos un injerto cuando ya esté curada.

Existe un suero antivenenoso o antiloxoscélico, pero para que sea útil ha de ser administrado antes de que pasen 30 minutos desde la picadura.

Las formas graves o generalizadas pueden llevar a la muerte, por lo que el afectado deberá quedar ingresado en el hospital con controles periódicos de hemograma, coagulación, urea y creatinina. Unos leucocitos de 20.000 a 30.000 indican gravedad. Para el tratamiento se usan corticoides, transfusiones de hematíes, plaquetas, plasma y factores de coagulación si fueran necesarios. También se requiere tratamiento de la insuficiencia renal.

Accidente latrodéctico

Es ocasionado por las arañas del género *Latrodectus* que poseen acción neurotóxica, actuando especialmente a nivel del sistema neurovegetativo. Su especie más destacada es la *L. mactans* conocida como «viuda negra». Su nombre se debe a que la hembra (de 13 mm), tras la cópula, se come al macho (de 6 mm).

Aparte de la *L. mactans*, que es originaria de América, otras especies importantes son *L. hesperus* y *L. variolus*, en el oeste y norte de Estados

Unidos y Canadá; la viuda roja o *L. bishopi* y la viuda marrón o *L. geometricus*, que viven en Florida y Sudamérica, ésta última es muy ponzoñosa.

En África y Madagascar encontramos la viuda manchada o *L. maculatus*, y la viuda blanca o *L. pallidus*, con abdomen blanco lechoso.

En Europa hay varias especies: *L. lugubris* de Rusia, *L. malmigniatius* de Europa central y *L. tredecimguttatus* de los países mediterráneos, entre ellos España, siendo más frecuente en Valencia y Andalucía.

El veneno contiene lípidos, carbohidratos y proteínas, pero el principal componente es la latrotoxina, que produce una potente liberación de neurotransmisores, en particular la acetil-colina, que actúa a nivel del sistema nervioso central y periférico (en las terminaciones nerviosas, provoca el dolor de la mordedura).

Además, el veneno actúa sobre el sistema nervioso afectando los mecanismos de acción neuromuscular, alterando la cinética de los iones sodio y potasio en la sinapsis.

Como componentes se han hallado también polipéptidos y enzimas, tales como la hialuronidasa y ácido d-aminobutírico.

Su picadura es inaparente en el momento de la misma; más tarde aparece dolor local y eritema, que a veces no se relaciona con la picadura de la araña.

El cuadro clínico general se conoce como *latrodectismo* presentándose, desde minutos a horas después de la picadura, con dolores cada vez más intensos por todo el cuerpo, sensación de ardor o escozor en la planta de los pies, calambres y espasmos musculares, hiperreflexia osteotendinosa, rigidez de la pared abdominal, posición fetal de la víctima, priapismo, retención urinaria, fasciculaciones, parestesias, cefaleas, náuseas, vómitos, sudoración profusa y ansiedad extrema.

Las contracciones musculares y la facies latrodéctica por contractura de los maseteros pueden hacer confundir el cuadro con un tétanos o intoxicación por estricnina. El abdomen duro o en tabla puede llevar a realizar laparotomías erróneas. Además puede aparecer fiebre, delirio, insuficiencia renal, convulsiones y fallo cardiopulmonar.

El cuadro clínico experimenta exacerbaciones y atenuaciones sucesivas, disminuyendo la intensidad de las crisis hasta desaparecer en la convalecencia.

Generalmente, los síntomas agudos duran entre 48 y 72 horas. Después de este tiempo los dolores y contracciones disminuyen dejando a veces mialgias, astenia y parestesias.

En su tratamiento el primer problema es haber diagnosticado que se trata de latrodectismo; por ello debemos buscar la picadura de la araña, que se trata de dos diminutas marcas eritematosas separadas por una distancia de 1 ó 2 mm, a veces con cierto edema.

Para calmar el dolor administraremos analgésicos como aspirina o paracetamol e incluso opiáceos, aunque no suelen dar gran resultado.

Los relajantes musculares son útiles, sobre todo el gluconato cálcico, mientras que el diacepam y metocarbamol son menos eficaces.

Controlaremos de forma periódica la presión arterial y la frecuencia cardíaca, de aparecer hipertensión arterial administraremos fármacos hipotensores.

La neurotoxicidad severa con riesgo de parada respiratoria y tetania son indicadores de ingreso en UCI, intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Existe un suero antivenenoso en Estados Unidos indicado para la picadura de arañas americanas, que son las más peligrosas; se expende en ampollas de 2,5 ml y suele bastar con una.

Debemos realizar profilaxis antitetánica. Los corticoides y antihistamínicos no tienen utilidad.

La mayoría de estos accidentes tienen buen pronóstico, los cuadros más severos se dan en niños y ancianos. La letalidad, aunque rara, puede ocurrir por insuficiencia respiratoria. Las complicaciones son infrecuentes, incluyen: edema pulmonar y neuropatía periférica.

El diagnóstico diferencial incluye intoxicación alimentaria, abdomen agudo, neumonía, mordedura o picadura de otros animales ponzoñosos y cólico renal.

Accidente por Phoneutria

El veneno de las arañas del género *Phoneutria*, al igual que otros arácnidos, posee acción neurotóxica y parcialmente cardiotoxica. El género *Phoneutria* es conocido como la «araña de los plátanos» o «araña de los mercados de frutas» con sus especies *P. fera*, *P. reidy* y *P. Bolivianus*.

La sintomatología se inicia con dolor muy intenso en el lugar de la mordedura que se irradia por el miembro afectado. Otras manifestaciones son: edema, eritema, parestesia y sudor en el lugar de la picadura, donde se puede visualizar, algunas veces, las marcas de dos puntos de inoculación.

Cuando el dolor es muy intenso la temperatura baja acentuadamente, hay taquicardia, hipertensión moderada y sudores.

En algunos casos se pueden presentar dolores abdominales, acompañados de vómitos y caída de los párpados (con deficiencia en la acomodación visual); los síntomas desaparecen entre 14 y 20 horas.

Los casos graves son muy raros y se presentan en niños, en quienes, además de la sintomatología ya citada, hay presencia de sudoración profusa, sialorrea, vómitos, diarrea, priapismo, hipertonia muscular, hipotensión arterial, choque y edema agudo de pulmón.

Accidente por Lycosa

Ocasionado por las arañas del género *Lycosa*, conocida como «araña lobo», «araña corredora» o «araña del jardín».

Están difundidas por zonas secas y semidesérticas de países templados y tropicales y viven en nidos excavados en la tierra o entre piedras. Varias especies se encuentran en la península Ibérica y sur de Europa, como *Lycosa carolinensis*, *Lycosa miami* y *Lycosa antelucana*.

Las picaduras son leves, dolorosas, con eritema, edema, linfangitis y pequeñas necrosis; en ocasiones producen fiebre, náuseas y cefalea. Su mordedura no es tan grave como se cree, ya que su veneno tiene una moderada acción proteolítica y necrosante. No se tiene constancia de casos letales.

Las especies sudamericanas *Lycosa raptatoria* y *Lycosa pampeana* son algo más peligrosas; no ocasionan mucho dolor, pero la lesión aparece eritematosa, edematosa y en días posteriores aparece una necrosis cubierta por una costra.

Para el tratamiento basta con reposo del miembro afectado, aplicación local de hielo, desinfección de la lesión y profilaxis antitetánica. Se usan analgésicos si hay dolor y un antihistamínico o un corticoide in-

tramuscular (en ocasiones). Si hay infección añadida se prescribirán antibióticos.

Accidente por Mygala

Es conocida comúnmente como tarántula o araña pollito. Su veneno tiene poder paralizante para sus presas, ocasionando una lesión leve en el hombre.

ESCORPIONES

Son arácnidos, con grandes pinzas o pedipalpos, quelíceros más pequeños, cuatro pares de patas, un cefalotórax, un abdomen constituido por siete segmentos anteriores anchos y otros cinco más estrechos y alongados que conforman una especie de cola; en el extremo de ésta hay un último segmento llamado telson que contiene dos glándulas venenosas; dichas glándulas desembocan por dos orificios en el apéndice del acúleo, un aguijón que está curvado en forma de uña o garfio. Este aguijón sirve para capturar los insectos que son sus presas y para defenderse.

Son nocturnos; de día se esconden bajo piedras o troncos derribados. Viven en desiertos, estepas y lugares áridos y pedregosos.

Son animales solitarios, lentos y no agresivos, que buscan zonas oscuras y resguardadas (zapatos, botas). Se defienden con su veneno al ser atacados. La mayoría de las especies son relativamente inofensivas.

Las especies más peligrosas del mundo se localizan en África del Norte y Medio Oeste (especies de *Androctonus*, *Buthus*, *Hottentotta*, *Leiurus*); América del Sur (*Tityus*); India (*Mesobuthus*) y México (*Centruroides*).

En la península Ibérica la especie más común es el escorpión europeo o amarillo, *Buthus occitanus*, conocido como alacrán y difundido por otros países mediterráneos y el norte de África; la variedad del norte de África es más venenosa que la variedad del sur de Europa.

El escorpión negro europeo o de cola amarilla (*Escorpius flavicanidius*) es otra especie que habita en España, prefiere regiones húmedas y septentrionales de la Península, mide unos 4-5 cm, es de color negro y su picadura es leve, originando un leve y fugaz dolorimiento.

El veneno actúa provocando una secreción líquida compuesta por proteínas citotóxicas y neurotóxicas, péptidos de bajo peso molecular, hialuronidasa, aminoácidos libres, sales orgánicas y lípidos.

Tiene una acción periférica, actúa a nivel de las terminaciones posganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático.

Síntomas de la picadura

En general, los síntomas no son graves y desaparecen en 8-12 horas, aunque pueden persistir durante más de 24 horas o incluso llegar a ser letales (depende de la especie). No se han descrito reacciones anafilácticas tras la picadura de escorpiones.

Caso leve

En todo el cuerpo hay un ligero hormigueo o ardor en el lugar de la picadura.

Caso moderado

Síndrome local acompañado de síntomas sistémicos como sudoración discreta, náuseas y vómitos ocasionales.

Caso severo

En todo el cuerpo:

- Espasmos musculares, convulsiones.
- Incontinencia urinaria.
- Disminución del gasto cardíaco.
- Sialorrea y rinorrea.
- Movimientos erráticos de cabeza, ojos y/o cuello.
- Hipotermia.
- Palidez.
- Crisis de sudoración.

Respiratorios:

- Taquipnea alternada con bradipnea.
- Dificultad respiratoria.
- Paro respiratorio.

Ojos, boca y garganta:

- La lengua se siente gruesa.
- Espasmo de la laringe.
- Visión doble.

Gastrointestinales:

- Cólicos abdominales.
- Inflamación del páncreas.
- Incontinencia fecal.
- Vómitos profusos e incontrolados.

Cardiovasculares:

- Presión sanguínea alta.
- Aumento o disminución de la frecuencia cardiaca.
- Arritmias.

Sistema nervioso:

- Inquietud.
- Tensión.
- Parálisis.

La picadura del escorpión europeo, de 8 cm de longitud, se considera de mediana peligrosidad; origina un fuerte dolor de aparición inmediata, con edema y ampollas equimóticas en el punto de inoculación.

Puede dar cefalea, vómitos, fiebre, lipotimias y ligera disnea. No reviste gravedad excepto en niños pequeños; en nuestro país se registra alguna muerte al año.

Clasificación de las picaduras según el cuadro clínico que provoquen

- *Grado I*: dolor local y/o parestesias en el sitio del envenenamiento.
- *Grado II*: dolor y parestesias en sitio remoto al de la picadura más los del grado I.
- *Grado III*: cualquier disfunción de par craneal o somático; disfunción neuromuscular.

- *Grado IV*: ambas afecciones, pares craneales y nervios somáticos con disfunción neuromuscular.

Diagnóstico

Ante un eventual accidente donde se vea involucrado un escorpión (u otro arácnido) es conveniente tratar de conservar al ejemplar vivo o muerto (vivo: dentro de un frasco con tapa y un algodón apenas humedecido en agua; o muerto: en un frasco con alcohol) y hacerlo llegar rápidamente al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico.

Tratamiento

- La incisión sobre la zona afectada y succión de la picadura es útil si se efectúa antes de 2-3 minutos y se sospecha una especie peligrosa.
- El torniquete puede ser útil; para ello debe impedir el retorno linfático pero no el flujo arterial y se debe relajar cada cierto tiempo. De todas formas su utilidad es controvertida.
- Hielo local para disminuir el edema.
- La extremidad afectada quedará inmovilizada y algo elevada.
- Desinfectaremos la herida y administraremos vacuna antitetánica.
- Analgésicos (acetaminofeno) para el dolor.
- No usar adrenalina.
- Si existe desequilibrio hídrico, administrar fluidoterapia adecuada, pero no usar sueros glucosados.
- El gluconato cálcico es útil si hay espasmos musculares.
- Los corticoides y antihistamínicos no parecen tener utilidad.
- Si aparecen síntomas generales, monitorizaremos electrocardiográficamente al paciente y tomaremos la presión arterial de forma periódica, para vigilar la aparición de arritmias e hipertensión. El tratamiento que requieren estos procesos es: prazosín, nitroprusiato de sodio, labetalol, nitroglicerina o fentolamina.
- En insuficiencia respiratoria administraremos oxígeno, siendo necesaria, en ocasiones, la intubación y ventilación mecánica.
- Las convulsiones aparecen en los casos más graves; las trataremos con diacepam, fenitoína, y fenobarbital.

- El suero antiescorpiónico específico es un antídoto que neutraliza la toxina. Sólo es necesario en casos de moderados a severos o en individuos sensibles.

QUILÓPODOS

Existe un único animal de verdadero interés desde el punto de vista toxicológico: la escolopendra (*Scolopendra cingulata* y *Scolopendra morsitans*).

Otros miriápodos, que por sus escasas dimensiones apenas inyectan veneno, son el ciempiés doméstico (*Scutigera coleoptrata*), muy frecuente en Galicia y Asturias; y el género *Litobio*, siendo el *Lithobius forficatus* habitual de los huertos y jardines.

La escolopendra es un animal plano, alargado (puede llegar a los 20 cm) y dotado de múltiples patas (entre 21 y 23 pares de pies); es conocido vulgarmente con el nombre de *ciempiés*. En su extremo caudal posee dos uñas o pinzas, llamadas forcípulas o maxilípedos, con las que inyecta el veneno.

En España abundan en lugares oscuros. Pueden tener gran actividad nocturna, y descansan durante el día debajo de alguna piedra.

Clínica

Se aprecian dos punciones hemorrágicas que cursan con gran dolor, enrojecimiento y edema en la zona de inyección del veneno. A veces aparecen pequeñas vesículas cutáneas. Excepcionalmente, provocan síntomas generales.

Tratamiento

Procederemos a la limpieza, desinfección, inmovilización y aplicación de compresas frías en la zona afectada. Puede utilizarse una pomada que contenga corticoides y antihistamínicos. Si es necesario usaremos analgésicos para calmar el dolor.

A veces, el edema producido hace necesaria la descompresión quirúrgica.

VENENOS PROCEDENTES DE OFIDIOS

Las mordeduras de serpientes constituyen, generalmente, un problema médico grave, con una mortalidad anual mundial superior a 40.000 casos. Russel estimó que un millón de personas eran mordidas cada año por serpientes venenosas.

Numerosas publicaciones médicas han tratado esta patología, que al parecer ha aumentado en algunas zonas, de acuerdo con el crecimiento de la población mundial. La mayor incidencia se registra en los países de clima tropical. En la India se da la mayor mortalidad (de 10 a 20.000 casos por año). En Birmania se considera una mortalidad de 15 por 100.000 habitantes. En Brasil, de 5,4 y en Ceilán, de 4,1. En Burma ha descendido de 15,4 por 100.000 en 1930 a 3,3 en 1980. En Estados Unidos hay alrededor de 45.000 mordeduras anuales producidas por serpientes, de las que unas 8.000 son infligidas por serpientes venenosas, con una mortalidad de entre 12 y 15 casos.

Resulta muy difícil establecer cifras reales a pesar de que numerosos autores han publicado la morbi-mortalidad de algunas regiones concretas.

En Europa son numerosas las comunicaciones y tesis doctorales sobre mordeduras de serpientes venenosas, siendo Francia uno de los países con mejor documentación. Calmette informó, en 1907, de 610 casos conocidos, 321 de ellos producidos por *Vipera aspis*, todos referidos a los departamentos del Loira inferior y de Vende. De este último grupo murieron 62 pacientes. Entre 1958 y 1965 se registraron 23 muertes en dicho país. En Suecia se contabilizaron 5.141 emponzoñamientos por serpientes entre los años 1911 y 1944, de los que resultaron 21 fallecimientos. En Dinamarca ocurrieron 178 mordeduras entre 1928 y 1944, y 216 entre 1928 y 1944, con un promedio de unos 13 casos anuales.

En España se han comunicado muy pocos de los casos tratados en los centros hospitalarios y servicios de urgencias, por lo que se estima que la incidencia es más alta de lo que en principio parece.

Las serpientes más peligrosas pertenecen a la sección *Proterogypha*, en la que se incluyen:

1. *Elápidos*, representados por las cobras existentes en África y Asia, y no existentes en nuestro país. También incluyen las serpientes de coral que subsisten en México y Estados Unidos, y el género *Flungarus* que se conserva en India, China, etc.
2. *Hidrófidos*, representados por las serpientes de agua existentes en Japón y archipiélago malayo, algunas de las cuales producen venenos extremadamente tóxicos.
3. *Crotálidos*, representados por la serpiente de cascabel, que se encuentra en todo el continente americano.
4. *Vipéridos*, de los que en España se encuentran la *Vipera aspis* o víbora aspid de los Pirineos orientales, la *Vipera berus* o víbora común europea de la cordillera cántabra y galaica (Galicia, Asturias, Cantabria y País Vasco), la *Vipera seoanei* de la cornisa cántabra (se trata de una víbora aislada sexualmente de la *V. berus* europea y diferenciada morfológicamente) y la *Vipera latastei* o víbora hocicu-da, que ocupa el resto de España y falta donde moran las otras.

Aparte de lo citado, en España también se encuentran las siguientes culebras (*Culebridae*): culebra de cogulla (*Macroprotodon cucullatus*), de menor peligrosidad toxicológica, que se localiza en toda la Península e islas Baleares, y culebra bastarda o culebra de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) presente en toda España, excepto en La Coruña, Asturias, Cantabria y País Vasco, que es más agresiva y antes de atacar produce fuertes silbidos intimidatorios.

González cita 250 casos entre 1963 y 1978, 185 producidos por *V. aspis* y *V. latastei*, 23 por *V. berus*, 10 por *Malpolon monspessulanus* y 32 por otras culebras no ponzoñosas. Asimismo, refiere experiencia personal en 2 fallecimientos, derivados del tratamiento suministrado a 4 pacientes graves. Estima la mortalidad anual para nuestro país entre 3 y 7 casos, basándose en un estudio nacional, realizado en 1975, y en su experiencia personal con más de 125 casos tratados. En Cataluña se han descrito 1-2 fallecimientos anuales.

Revisadas las historias de 27 enfermos ingresados por esta patología en el Hospital del Insalud de Soria, se notificó una evolución relativamente benigna en la mayoría de los mismos.

Entre 1992 y 1996 se recogieron 54 casos atendidos en Aragón, en un estudio multicéntrico referido a 7 hospitales. El grado de envenenamiento en ningún caso fue grave y la frecuencia de este tipo de lesiones se consideró muy baja.

En Navarra están presentes *Vípera seoanei* y *Vípera aspis*, así como la culebra *Malpolon monspessulanus*.

Las diferencias morfológicas y de comportamiento entre colúbridos y vipéridos son varias, destacando entre las de más fácil identificación las siguientes características: para las culebras, cabeza oval, con placas o escamas grandes, pupila redondeada, cuerpo esbelto y alargado, cola sin transición marcada con el cuerpo y actitud en general de agresividad y con movimientos vivos. Para las víboras, cabeza triangular, con escamas pequeñas, nariz respingona (más llamativa en la víbora hocicuda o *V. latastei*), pupila vertical, cuerpo robusto, cola corta y claramente diferenciada del cuerpo (ambos con dibujo en zigzag). Generalmente tienen mayor actividad por la noche y un comportamiento lento y pacífico si no son molestadas. Las víboras ibéricas raramente llegan al metro de longitud, no así la culebra bastarda (*Malpolon monspessulanus*) que sobrepasa a veces los dos metros.

Los venenos de las serpientes pueden clasificarse de muy diversas maneras. Algunos autores señalan cuatro grupos: fosfatidásicos, proteásicos, trombínicos y colinesterásicos.

Los fosfatidásicos se caracterizan por contener:

1. *Fosfolipasa A₂*, que es considerada el primer factor de la disrupción de la cadena transportadora de electrones y de la integridad de la estructura mitocondrial.
2. *Fosfoesterasas*, que originan la degradación de los ácidos nucleicos.

Tienen acción hemolítica, neurotóxica, miotóxica y liberadora de histamina y sustancias de reacción lenta (leucotrienos), así se sugiere que contribuyen a los cambios degenerativos y hemorrágicos de los músculos. Provocan paralización bulbar, dan lugar a hiperlactacidemia y producen fibrilación cardiaca por liberación de potasio.

Los proteásicos se caracterizan por contener diversas enzimas proteolíticas (hemorraginas), entre las que se han reconocido:

TABLA 3. PRINCIPALES TOXINAS DE LOS VENENOS DE SERPIENTES

Clase	Ejemplos	Mecanismos de acción
α Neurotoxinas	α Bungarotoxina; a-toxina; erabutoxina; cobrotoxina	Bloquean la transmisión neuromuscular uniéndose al receptor colinérgico presente en las fibras musculares esqueléticas.
α Neurotoxinas	Notexina; amnoditoxina; crotolina; β Bungarotoxina; Taipoxina	Bloquean la transmisión neuromuscular impidiendo que las terminaciones nerviosas liberen acetilcolina. Pueden interactuar con un canal de potasio sensible al voltaje.
Dendrotoxinas	Dendrotoxina; toxinas I y II	Aumentan la cantidad de acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas. Pueden interactuar con un canal de potasio sensible al voltaje.
Cardiotoxinas	γ - toxina; cardiotoxina; citotoxina	Alteran las membranas plasmáticas de ciertas células (fibras cardíacas, células excitables, etc.) descomponiéndolas y provocando paro cardíaco.
Miotoxinas	Miotoxina; crotamina; fosfolipasa A_2	Provocan la degeneración de las fibras musculares, interactuando con un canal de sodio dependiente del voltaje. Provocan la degeneración de las fibras musculares.
Hemorrágicas	Mucrotoxina A; toxinas hemorrágicas a, b, c,..., HT1, HT2	Provocan hemorragias muy severas por alteración de las paredes vasculares

1. *Proteinasas a, b y c.*
2. *Proteasa A.*
3. *Peptidasa A.*
4. *Proteinasas HT₁ y HT₂.*

Estas enzimas no son factores letales, pero sí parece que pueden inducir la acción hemorrágica.

Dan lugar a necrosis por la intensa acción citolítica y disminuyen la producción de fibrinógeno. Provocan hemorragias muy severas por alteración de las paredes vasculares.

Los trombínicos interfieren con la coagulación sanguínea, unos acelerando el proceso y otros retardándolo, pero en general esto es una simplificación del proceso, ya que estos venenos de serpientes suelen contener factores coagulantes y anticoagulantes, simultáneamente. Así, se considera que un veneno puede inducir la coagulación (procoagulante) por:

- Tener actividad trombolítica.
- Contener un factor activador de los factores plaquetarios.
- Activar la protrombina.
- Tener actividad trombínica.

Mientras que puede tener acción anticoagulante por mostrar:

- Actividad fibrinolítica.
- Inhibir o destruir los factores de la coagulación.
- Tener acción antitrombínica.
- Retardar la plasmina.

Estos venenos suelen dar lugar a hemorragias intramusculares masivas y disminuir el valor proteico de la sangre.

Los colinesterásicos serían responsables de la acción neurotóxica de elápidos e hidrófidos, dando lugar a hipotermia, angustia, hipotensión, asfixia y parálisis bulbar. Las neurotoxinas causan bloqueo en la transmisión neuromuscular y producen la muerte de la víctima por parálisis respiratoria.

El mecanismo de acción de las neurotoxinas es de dos tipos:

1. Impedir la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, sin afectar la sensibilidad de la placa motora a la misma sustancia (ej.: *Crotalus durissus terrificus*).
2. Bloquear los receptores de acetilcolina en la postsinapsis, a este grupo pertenecen las cobrotoxinas, la α bungarotoxina y toxinas de diferentes serpientes marinas. Las neurotoxinas postsinápticas actúan de manera similar al curare (d-tubo curarina), pero su unión con los receptores de la acetilcolina es más firme y no interfiere con la liberación de ésta.

Los venenos más representativos o mejor estudiados de los elápidos (cobras de África y Asia, serpientes de coral de México) son las bungarotoxinas α (bloquea los receptores postsinápticos de acetilcolina) y bungarotoxinas β (impide la liberación de acetilcolina), producidas por *Bungarus spp.*

Los hidrófidos (serpientes de agua de Japón) suelen contener potentes neurotoxinas, que se dividen en dos grupos sobre la base del número de aminoácidos que contienen y se denominan del tipo I y II (dendrotoxinas), aunque también existen otras diferencias entre ambos. Así, las de tipo II contienen cinco enlaces disulfuro, mientras que las de tipo I sólo contienen un enlace disulfuro. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la cantidad de acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas.

Los crotálicos (serpiente de cascabel americana) contienen como toxinas más representativas:

1. *Crotoxina*, que es el componente principal de estos venenos. Tiene acción hemolítica indirecta y neurotóxica (bloquea de manera irreversible la transmisión neuromuscular en la presinapsis).
2. *Crotamina*, una miotoxina que está en el veneno de *Crotalus durissus terrificus* de Argentina, Paraguay, Bolivia y Brasil e induce parálisis espástica en animales de experimentación. A las serpientes que tienen en su veneno esta sustancia se les llama

crotamino positivas y pueden provocar en la víctima crisis espasmódicas o rigidez muscular, seguida de hipotonía, parálisis flácida y muerte.

3. *Convulxina*, una neurotoxina que produce apnea, ataxia, convulsiones, nistagmo, sialorrea y contracciones intestinales.
4. *Giroxina*, un componente letal que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo experimentalmente manifestaciones de síndrome del laberinto.

Los vipéridos (víboras) suelen contener neurotoxinas, toxinas hemorrágicas y factores de difusión (hialuronidasa), anticoagulantes, coagulantes, proteasas, fosfolipasas y aminoácido-oxidasas.

En la víbora cornuda (*V. ammodytes*) se han separado cuatro fracciones: letal, hemorrágica, proteolítica y depresora de la presión arterial.

En víboras americanas del género *Bothrops* (origina el 90 % de los envenenamientos por mordedura de serpiente en Colombia) el veneno tiene acción coagulante y necrotizante. Su componente más importante: batroxovin, una proteasa de serina que tiene una acción procoagulante similar a la trombina. Este efecto no puede revertirse con heparina, lo cual nos indica la gravedad de este envenenamiento.

Otros componentes del veneno son: hemorraginas, miotoxinas, péptidos potenciadores de bradiquinina y trombolectina, que es un agregante plaquetario que potencia el efecto tóxico.

El veneno de las serpientes se produce en las glándulas salivares modificadas que se encuentran localizadas en el techo de la boca, a cada lado de la mandíbula. Según la posición y anatomía de los colmillos las serpientes venenosas se clasifican en:

1. *Aglifos*: carentes de dientes venenosos, pero con glándulas salivares formadoras de un líquido venenoso.
2. *Opisthoglifos*: dientes con surco pero en situación posterior de la boca y con difícil inoculación para el ser humano.
3. *Solenoglifos*: dientes tubulares, en posición anterior y con movilidad hacia adelante en el momento de la mordedura. Ejemplo: las víboras.

La culebra bastarda pertenece a los opistoglifos y se caracteriza porque la mordedura tiene forma de *U* y habitualmente no lleva consigo la inoculación del veneno.

El veneno de estas culebras es neurotóxico local, produciendo una sintomatología consistente en parestesias, anestesia y edema local. Son raros los efectos sistémicos.

La inoculación del veneno se produce por una contracción de los músculos masticadores, con vaciado rápido de parte del contenido glandular.

Éste puede penetrar por vía cutáneo mucosa, intramuscular, intravenosa o incluso digestiva. La mayoría de las veces es por vía cutánea.

El veneno es viscoso y de color variable, desde un verde amarillento hasta incoloro, según especies. En las víboras se puede llegar a producir una cantidad de hasta 5 ml, siendo un volumen normal de inoculación entre 0,1 y 1,5 ml. En ocasiones puede haber mordedura sin inyectar veneno.

La cantidad y el grado de toxicidad están sujetos a grandes variaciones dentro de la misma especie, dependiendo de la edad del espécimen, de la estación del año, del ciclo fisiológico y del tiempo transcurrido desde la anterior mordedura.

Para poder cuantificar el grado de envenenamiento se han descrito diversas clasificaciones, siendo la más conocida la que lo divide en cuatro grados.

1. *Grado 0*: se incluirían aquellas con marcas de dientes pero sin reacciones locales ni generales, y por tanto sin envenenamiento.
2. *Grado 1*: se incluirían el dolor y edema local moderados, pero sin síntomas generales; sería un cuadro ligero de envenenamiento.
3. *Grado 2*: se consideraría un envenenamiento moderado. Sus características serían un mayor dolor y edema hasta la raíz de la extremidad, presencia de adenomegalias dolorosas, linfangitis, equimosis extensas e incluso zonas de necrosis como manifestaciones locales. En cuanto a las sistémicas podrían incluir: cefalea, vértigo, ansiedad, trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal de tipo cólico), alteraciones cardio-vascu-

lares (taquicardia, hipotensión y, excepcionalmente, bradicardia sinusal), alteraciones de la hemostasia y proteinuria.

4. *Grado 3*: el grado más alto; representa un severo cuadro de envenenamiento, caracterizado por una sintomatología sistémica que incluiría: rabdomiolisis, hemólisis, CID, fallo renal agudo, trastornos neurológicos (convulsiones, trismos, paresia de pares craneales, etc.), pudiendo llegar incluso a coma y muerte.

La valoración del paciente debería hacerse varias veces en las primeras 24 ó 48 horas por la posibilidad de modificar el grado.

Las medidas terapéuticas iniciales, para todo tipo de mordedura por serpiente, en los primeros minutos hasta la primera hora consisten en:

- Acudir lo antes posible al servicio de urgencias con el paciente lesionado, cesando toda la actividad que esté realizando, debido al riesgo de muerte.
- Se tranquilizará al lesionado y, si hay vómitos, se colocará al paciente en decúbito lateral para prevenir la broncoaspiración, evitando movimientos bruscos e innecesarios. Se inmovilizará la extremidad afectada y se colocará hielo en la zona.
- Se evitarán remedios caseros como cauterizaciones e incisiones (que agravan los síntomas locales), succión de heridas, uso de torniquetes, etc., peligrosos para el paciente y, en el caso de la succión, para los cuidadores (el veneno puede ser absorbido por las mucosas). El uso de torniquetes aumenta la sintomatología local pudiendo producir aumento de necrosis y edema, lesiones nerviosas e incluso la amputación del miembro.

Para la mayoría de autores está contraindicado en el caso de las víboras europeas, si bien para algunas especies de mayor tamaño y peligrosidad estos métodos pudieran ser válidos si el paciente se encuentra a más de una hora del hospital.

- Aportar la serpiente en caso de captura, para su identificación y confirmación como venenosa.
- Ingreso hospitalario a todo paciente mordido por víboras o culebras venenosas. Las medidas generales consisten en garantizar una vía

- aérea, coger una vía periférica venosa, realizar un electrocardiograma y pedir analítica de sangre y orina y pruebas de coagulación.
- Se valorará la gravedad de la lesión, con revisiones del grado, durante las primeras 24 ó 48 horas.
 - Se tratará la mordedura con limpieza y desinfección y se revisará bien la herida por si hubiera restos de colmillo.
 - Se realizarán medidas físicas para controlar la reacción inflamatoria: elevación de la extremidad y aplicación de hielo.
 - Deberá realizarse profilaxis antitetánica, con gammaglobulina y vacuna, y pauta antibiótica con amoxicilina/clavulámico a dosis de 1-2 gr IV cada 6 horas en heridas de mal aspecto, y 875 mg. más 125 mg. cada 12 horas en heridas limpias.

La boca de las serpientes está muy infectada, por lo que al riesgo del veneno se asocia el peligro de infección de la herida. La presencia de *Clostridium tetani* en la boca de los ofidios justifica la vacunación antitetánica. Otros gérmenes frecuentes son *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, etc. El tratamiento antibiótico se hace por tanto imprescindible.

- Se administrarán analgésicos, antiinflamatorios, antieméticos, cardiotónicos y expansores del plasma para mantener la tensión, anticoagulantes y otros fármacos según la sintomatología particular de cada caso.
- Para el tratamiento del *shock* anafiláctico: adrenalina asociada a corticoides y antihistamínicos según los criterios habituales.
- Desde el punto de vista quirúrgico, sólo pueden darse indicaciones: la extracción de colmillos incrustados, la fasciotomía, la eliminación de tejidos necróticos o la cirugía reconstructora.
- Se valorará tratamiento con suero antiofídico de forma individualizada (para los grados 2 y 3).

Los sueros antiofídicos son el tratamiento específico para este tipo de lesiones y se han obtenido básicamente a partir de la inmunización de caballos con dosis crecientes de venenos de serpientes. Pueden ser mono o polivalentes dependiendo del número de especies de serpientes empleadas. Para Europa ha sido producido un suero polivalente purificado, (Pasteur Ipser Europe, del Institute

Pasteur) con dosis crecientes de venenos provenientes de *V. aspis*, *V. berus* y *V. ammodytes*. Es específico, por lo tanto, para la *Vípera aspis* presente en la península Ibérica, pero también está indicado en las mordeduras de las otras víboras por su semejanza antigénica.

Su empleo puede originar en el receptor reacciones de hipersensibilidad, con grave peligro de muerte. De cualquier forma recomiendan aplicar el método de BESREDKA, descrito en el prospecto, y que consiste en la administración de dosis progresivas, con períodos de observación (0,1 ml de suero por vía subcutánea seguida de una pausa de 15 minutos, y posteriormente 0,25 ml por la misma vía y otros 15 minutos de espera).

En ausencia de reacciones se inyectará el resto (4,65 ml) por vía venosa, disuelta en 500 ml de suero fisiológico y pasándolo lentamente en 4 horas. Debe analizarse su utilización en función de la gravedad de los síntomas.

El antídoto es efectivo incluso días después de la inoculación del veneno, aunque su acción es más efectiva cuanto menor sea el tiempo transcurrido entre uno y otro suceso.

TABLA 4. INDICACIONES DEL ANTÍDOTO ANTIOFÍDICO

Indicaciones	Dosificación
Tumefacción local de más del 50 % del miembro afectado, sin alteraciones sistémicas en las primeras 48 horas.	Inyección de 10 ml localmente, subcutánea, y 10 ml de forma parenteral.
Síntomas sistémicos: <ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome confusional ● Coma ● Neurotoxicidad ● C.I.D. ● Hemólisis ● Rabdomiolisis ● Hemorragia ● Insuficiencia renal 	Administración de 10 ml en el lugar de la mordedura de forma subcutánea, y de 20 ml intravenosa.
Hipotensión sistólica (menor de 80 mm Hg) o disminución de la tensión arterial basal en más de 50 mm Hg	En casos de <i>shock</i> la administración del suero será de 10 ml localmente, sc, y 50 ml en perfusión intravenosa.

- Se procederá al ingreso en UCI en los casos con sintomatología de grado 3 para realizar un tratamiento correcto.

Medidas de prevención

- Uso de pantalones largos y calzado fuerte en las zonas de mayor incidencia y en general en las zonas montañosas y húmedas.
- Precaución en los trabajos forestales, agrícolas y durante la recolección de setas y hongos. Protección con guantes de cuero.
- No meter directamente la mano entre la hojarasca o troncos huecos sin asegurarse de la presencia de alguna serpiente. Educar a los niños para que no levanten piedras directamente con las manos y no cojan culebras.
- No manipular ningún ofidio sin conocer con seguridad la especie y si así fuera, hacerlo con protección en las manos.
- Revisar la zona de jardín o césped donde pensemos colocar la toalla o la manta para tomar el sol o dormir la siesta. Al vestirse comprobar que ningún reptil se ha metido entre la ropa.
- En las casas de campo usar animales de tipo doméstico, tipo gatos o perros, que pueden ahuyentar los ofidios e incluso matarlos.
- Aprender a reconocer las serpientes venenosas y las no venenosas, respetándolas y no alterando su función en la naturaleza.

VENENOS PROCEDENTES DE ANFIBIOS

RANA COCOI

Especie: *Dendrobates histrionicus*. Se localiza en la región occidental de Colombia. Su tamaño oscila entre 4 y 5 cm. Sólo son activas durante el día y ponen sus huevos en la tierra de lugares húmedos, cuidan los huevos hasta que hacen eclosión, momento en el cual una rana «nodriza» transporta a los renacuajos pegados en su dorso hasta un ambiente acuático adecuado.

Su hábitat habitual es la vegetación baja y la hojarasca, donde se les ve con mucha tranquilidad y son fáciles de capturar; pero cuando se sienten perseguidas escapan con gran velocidad.

Los indios las capturan para utilizar sus secreciones ponzoñosas en las puntas de los dardos. Cuando se tortura una rana exuda en su dorso una espuma lechosa; éste es el veneno más poderoso que suministra y sus propiedades se conservan durante 1 año. Debajo de la sustancia blanca aparece un aceite amarillo que también es tóxico y tiene una duración de 4 a 6 meses.

El veneno de la rana cocoi, llamado histrionicotoxina, es un alcaloide de espiropiperinídico que bloquea la transmisión neuromuscular porque impide el paso de acetilcolina por el canal de la placa terminal. Así el nervio no puede enviar señales al músculo (es un efecto similar al que origina el curare).

Además también bloquea el paso de iones a través de los canales de potasio, lo cual alarga la transmisión de mensajes nerviosos y prolonga la contracción muscular.

Según Daly y Witkop (1971), la batracotoxina es un veneno extremadamente activo como cardiotoxina y neurotoxina. Puede aislarse en la rana del Chocó colombiano y origina un cuadro clínico con arritmias que pueden ocasionar la muerte (Casarett and Doull's, 1991). Es 4 veces más potente que la tetradotoxina.

El tratamiento estará encaminado a controlar los problemas cardíacos que se originen. Pero existe poca experiencia clínica en el manejo de esta intoxicación.

Dentro de este grupo vamos a citar también, a la salamandra común (*Salamandra salamandra*), con una secreción cutánea que contiene varios alcaloides (samandarina y samandarona); el sapo verde (*Bufo viridis*), que contiene como tóxicos bufotenidina y bufoviridina; el sapo común (*Bufo bufo*), cuyas secreciones contienen bufotoxina, bufotalina y bufotenina, que llegan a tener un efecto cáustico; y la ranita de San Antonio (*Hyla arborea*), que contiene péptidos hemolíticos todavía no identificados.

Las lesiones que producen son secundarias a la irritación que origina su contacto, principalmente a nivel de mucosas.

Tratamiento: lavado con abundante agua tras estar en contacto con estos animales, procurando no tocarse los ojos ni las mucosas. Se ha registrado algún caso mortal en niños pequeños por llevarse el animal a la boca.

VENENOS PROCEDENTES DE ANIMALES ACUATICOS

Actualmente se sabe que hay animales de hábitat acuático que pueden producir enfermedades en humanos después de inyección o inoculación de sustancias. Hoy en día la información sobre estas toxinas es limitada, pero se conoce el riesgo de producción de anafilaxia, neurotoxicidad y posibilidad de necrosis local.

MEDUSAS

Pertenecen a la familia de los *Cnidarios*. Son animales gregarios que ocupan grandes extensiones marítimas y que son transportadas por las corrientes oceánicas. Son frecuentes en las costas españolas, principalmente en aguas calientes.

Los tentáculos de medusas están dotados de espículas con ampollas que contienen venenos. Tras el contacto con la piel se inoculan las toxinas y se producen lesiones lineales eritematosas y dolor urente irradiado hasta la raíz del miembro afecto, inflamación pruriginosa alrededor de dicha zona y, a veces, se acompaña de vesículas violáceas. En ocasiones pueden producirse síntomas generales como: calambres musculares, debilidad, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, contractura abdominal, edema de pulmón, confusión mental e incluso la muerte. Existe peligro de sobreinfección. En general, la clínica pospicadura suele ceder en pocas horas.

El tratamiento de estas lesiones consiste en la inactivación de toxina mediante la aplicación local de calor, amoníaco o alcohol. Si existen fragmentos de tentáculos adheridos, habrán de ser extirpados. Es práctica obligada la administración de analgésicos para controlar el dolor y de antiinflamatorios locales.

Dependiendo de la intensidad del cuadro se ha de valorar el uso de antihistamínicos si existe mucho picor, asociados o no a corticoides (según la gravedad del cuadro).

RAYAS

Existen dos familias venenosas para el hombre: *Dasyatidae* y *Myliobatidae*. Suelen encontrarse semienterradas en la arena marina.

Su picadura se manifiesta por dolor local agudo y punzante, que se va extendiendo regionalmente en unos minutos, alcanzando su máxima intensidad al cabo de hora y media. Pueden aparecer síntomas generales, como espasmos musculares y *shock* (probablemente debido al intenso dolor).

Tras la picadura, se aconseja irrigar la zona afectada con agua fría salada, para producir una vasoconstricción local. Una vez que se hayan extraído los posibles restos del animal en la piel, debe sumergirse la zona afectada en agua caliente, puesto que el veneno es termolábil. Se aconseja administrar potentes analgésicos parenterales, como el clorhidrato de meperidina, anestésicos locales, cobertura antibiótica y mio-relajantes. Si la lesión evoluciona a úlcera tórpida, está indicada la escisión quirúrgica.

PECES

Las intoxicaciones originadas por el consumo de peces pueden dividirse en tres tipos:

1. *Ictiosarcotoxiosis*: son las intoxicaciones originadas por toxinas existentes en el tejido muscular de los llamados peces tóxicos. Entre estas ictiosarcotoxiosis podemos destacar de manera especial la ciguatera y el síndrome de los escómbridos. La ciguatera es la intoxicación que se produce por la ingestión de determinados peces del mar de las Antillas, nombre derivado del

de cigua, que es el que dieron los españoles a un caracolillo de dicho mar. Los peces que almacenan las toxinas son muy numerosos, unas 300-400 especies pertenecientes a los mugilidos (mújol, mágil, etc.), murénidos (morena), escaros, acantopterigios, etc. Se sospecha que su origen son dinoflagelados, como *Ptychodiscus brevis* y *Gamberdiscus toxicus*.

Al parecer, existen varias ciguatoxinas, que algunos autores correlacionan con la especie de pez de que proceden. Entre estas ciguatoxinas, Bagnis y cols. han detectado la scaritoxina y la maitotoxina. La scaritoxina o ciguatoxina se encuentra en todos los tejidos de los escaros tóxicos y es liposoluble, mientras que la maitotoxina es hidrosoluble y sólo se halla en el aparato digestivo de los peces tóxicos, por lo que, si se separa, no origina envenenamiento.

Ambas toxinas originan hemólisis intensa de los hematíes de conejo y producen la muerte del gato y del ratón. Se ha detectado que existe correlación entre la letalidad en los animales de experimentación y el número de dinoflagelados existentes en estos peces. Las ciguatoxinas son termostables, habiéndose demostrado que tienen acción anticolinesterásica, que es más intensa *in vitro* que *in vivo*, y que por vía conjuntival originan miosis en el conejo. La ciguatera se caracteriza por un período de latencia asintomático de 1 a 6 horas, transcurrido el cual aparecen entumecimiento de labios y lengua, disfagia, hipersalivación, vómitos, dolor abdominal, diarrea, lagrimeo, debilidad muscular, incoordinación de movimientos, dolores articulares, arritmias, paresias, disnea, cianosis y parálisis respiratoria. En ocasiones se han observado recuperaciones muy lentas de los intoxicados, que se prolongan semanas o meses. Lindner señala que, al parecer, las aldoximas, en combinación con la atropina, presentan actividad terapéutica. Para determinar la toxicidad de los peces se emplea la prueba de la mangosta y también del ratón. Hoffman y cols. señalan que en el ratón se originan síntomas de intoxicación similares a la intoxicación humana (descenso de la temperatura rectal, desde 35-38 °C a 28-30 °C, reducción de reflejos y de la actividad locomotriz, cianosis, temblores, salivación, lagrimeo y muerte). Estos auto-

res señalan la DL_{50} en ratón en 80 mg/Kg por vía intraperitoneal para la ciguatoxina pura y 530 mg/Kg por vía oral y 560 mg/Kg por vía intraperitoneal, en el mismo animal, para el extracto metanólico. Además, para detectar las toxinas se emplea el radioinmunoensayo y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

El «síndrome de los escómbridos», designación impropia, ya que pueden producirlo diversos pescados (caballa, sardina, anchoa, albacora, etc.), es la denominada intoxicación por histamina. Se presenta por el consumo de carne de túnidos en precarias condiciones de almacenamiento, a temperatura superior a 20 °C; sin embargo, también se da al consumir quesos.

Se ha atribuido a una ictiosarcotoxina, la saurina (por el pez sauro, *CoIolabis saira*, implicado en las intoxicaciones en el Japón), que en realidad es meramente fosfato de histamina.

En principio se atribuyó a la contaminación por *Proteus morgani*, pero posteriormente se ha visto que también pueden producirlo otras bacterias con histidín-descarboxilasa como *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus buchneri*, *Hafnia alvei*, *Enterobacter acrogenes*, etc., desempeñando un importante papel en la formación de histamina la proteólisis, ya que deja histidina libre de las proteínas hísticas.

En la actualidad, la intoxicación no se atribuye sólo al exceso de histamina (o saurina), sino que intervienen también de forma importante sustancias potenciadoras de la histamina, como la trimetilamina, colina, cadaverina, putrescina, etc. Y existen dos factores importantes en la producción de histamina: el tiempo que transcurre entre la captura del pescado y su refrigeración a 0 °C, que generalmente es superior a 12 horas, y el almacenamiento a temperatura superior a los 12 °C.

No parece existir una correlación total entre la producción del síndrome y el valor de histamina. Se considera que la concentración de 100 mg de histamina libre por cada 100 g de pescado es la crítica para que aparezca la intoxicación por histamina. Sin embargo, niveles de 20 mg/100 g han provocado la intoxicación y, en otros casos, concentraciones de 400 mg/100 g no la han produ-

cido, por lo que existe algún factor desconocido. En Estados Unidos, el nivel máximo no oficial de histamina en pescado está marcado en 10 mg/100 g.

La sintomatología del síndrome está caracterizada por urticaria, sarpullido, edema, inflamaciones localizadas, náuseas, vómito, diarrea e hipotensión (en el hombre, cefalalgia, palpitaciones, picazón). La intoxicación afecta a todos los animales; así, en el perro y en el cerdo origina emesis; en el pollo, descenso del crecimiento; en el gato, hipotensión y aumento de la secreción gástrica, y en la rata, hipotensión.

Es un síndrome de tipo histamínico, que tiene un período de latencia asintomático, de pocos minutos a pocas horas y que se prolonga varias horas o días.

La sintomatología es el resultado de la acción de la histamina sobre el sistema cardiovascular, estando involucrados tanto los receptores H_1 como los H_2 . Se origina vasodilatación periférica, aumento de la permeabilidad capilar, acción directa sobre el corazón con incremento de la contractilidad, contracción de los músculos lisos, aumento de la secreción gástrica y estimulación de las neuronas sensitivas y motoras.

El síndrome responde al tratamiento con antagonistas de la histamina, principalmente los anti- H_1 , como la difenhidramina o la clorfenamina, pero también pueden ser efectivos los anti- H_2 , como la cimetidina.

La histamina se determina primero valorándola en íleon de cobayo, y posteriormente por cromatografía dimensional, fluorometría y también un bioensayo que establece la mortalidad de *Daphnia* (90-100 %).

2. *Ictiotoxicosis*: están originadas por la ingestión de ictiotoxinas, que reciben este nombre porque preferentemente se encuentran almacenadas en los ovarios de los peces, aunque esta localización no es exclusiva, ya que se han encontrado en otros órganos y tejidos, como las glándulas venenosas del calamar de Australia (*Heptalochlaena maculosa*), aunque en menor cantidad. Las intoxicaciones se presentan preferentemente por el consumo de huevas

de numerosas especies de peces, aunque también se han señalado muertes de personas por inoculación o ingestión de saliva del calamar de Australia, también llamado pulpo de anillo azulado. Dentro de las ictiotoxinas, la más estudiada es la tetrodotoxina que es una potente neurotoxina, primero encontrada en las huevas del pez globo (*Tetraodon spp.*), posteriormente detectada en muchas otras especies de peces, como *Sphaeroides spp.*, *Fuga spp.*, *Arothorn spp.*, *Gobius spp.*, etc., todas pertenecientes a los tetraodontiformes, y finalmente hallada en la piel de las ranas *Atelopus spp.*, en *Brachycephalus* y en moluscos.

Al parecer, la tetrodotoxina sirve en los peces como defensa ante sus depredadores, y en ovarios e hígado alcanza su mayor concentración (200 µg/g), pero también se encuentra en la piel (110 µg/g), el intestino (40 µg/g) y los músculos (1-4 µg/g).

La tetrodotoxina es insoluble o casi insoluble en agua, soluble en los solventes orgánicos y termorresistente, sobre todo, en soluciones ácidas.

La DL₅₀ de tetrodotoxina en ratón por vía intraperitoneal se ha señalado en 10 µg/Kg y en el conejo en 3-4 µg/Kg, pero en el perro este compuesto ya origina vómitos a la dosis de 1 µg/Kg. En el hombre, la dosis mortal se ha calculado en 1-2 mg/persona.

El mecanismo de acción de la tetrodotoxina es similar al de la saxitoxina, ya citada, es decir, interfiere con la transmisión nerviosa, bloqueando los canales de sodio y, por tanto, su permeabilidad a través de la membrana celular.

La tetrodotoxina puede determinarse por resonancia magnética nuclear (RMN) o ensayos biológicos provocando la muerte del ratón, al igual que se ha indicado en la saxitoxina.

Algunos autores consideran que, en la saliva del calamar de Australia, el componente tóxico estaría formado por dos toxinas: la maculotoxina, que seda la misma tetrodotoxina, y la hepatoxina, con propiedades fisicoquímicas diferentes.

La intoxicación por tetrodotoxina suele originar muertes en Japón por consumo de peces, aunque si no se rompen las huevas o el hígado, no se originan trastornos tóxicos. La sintomatología es idéntica a la de

la intoxicación parálitica por moluscos, con entumecimiento de labios, lengua y dedos, náuseas, vómitos, incoordinación de movimientos, parálisis muscular, asfixia y muerte.

En la lagartija acuática de California (*Taricha torosa*) se ha señalado también una ictiotoxina, que se ha denominado taricatoxina y algunos autores identifican como la propia tetrodotoxina.

En las huevas del pez cabezota del Atlántico (*Scorpaenidae spp.*) se ha señalado una toxina de acción lenta, que origina vómito, diarrea, descarga nasal abundante, lesiones hepáticas, dificultad respiratoria y coma mortal. Es una toxina no dializable a través de celulosas, que se destruye en 10 mm a 95 °C, poco estable y cuya dosis mortal para el hombre está calculada en 4 g de huevas secas por kilogramo de peso vivo. En los animales de experimentación produce la muerte en 48 horas, después de un período asintomático de 12 horas, dando lugar a linfopenia y necrosis hepática.

Muy similar a la toxina existente en las huevas del pez cabezota del Atlántico es la liposticherina, encontrada en los peces *Stichaeus spp.*, en el Japón.

La liposticherina es una toxina soluble en cloroformo y éter, que se ha comprobado que incrementa la permeabilidad de la membrana celular e inhibe el crecimiento de los fibroblastos. Además de ser neurotóxica, da lugar a necrosis focal hepática.

Finalmente, hay que señalar que las huevas del barbo, lucio, carpa, tenca, besugo y otros muchos peces originan en ocasiones intoxicaciones que cursan con náuseas, vómitos, diarrea e incluso debilidad respiratoria, lo cual se atribuye a la existencia de toxinas, a las que el ratón suele ser bastante resistente, mientras que son sensibles el conejo y el pollo; 0,65 g/Kg de huevas secas originan la muerte en el conejo.

En el suero sanguíneo de la anguila (*Anguilla vulgaris*), las morenas (*Muraena spp.*) y el congrio (*Conger conger*), entre otros peces, se han encontrado materiales tóxicos de naturaleza proteica, que pueden encuadrarse en el grupo de las ictiohemotoxinas. Son termolábiles a 68 °C.

La ingestión de sangre de estos peces suele causar náuseas, vómitos, hipersalivación, urticaria y decaimiento, llegando en ocasiones a originar un grave trastorno respiratorio y la muerte. Experimentalmente se

ha comprobado que son sustancias neurotóxicas y que la dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ en el conejo produce la muerte en 30 segundos con fibrilación cardiaca.

En un apartado diferente a los reseñados, podemos citar que existen peces que poseen estructuras glandulares productoras de sustancias tóxicas, generalmente conectadas con espinas, que emplean con fines ofensivos y defensivos.

Entre ellos podemos citar los peces sapo (*Bútrachus spp.*), los peces rata (*Chimaera spp.*), los peces escorpión (*Scoquinidae spp.*) y la araña de mar (*Arachinus vipera*), que poseen espinas en las aletas dorsales y abdominales con venenos neurotóxicos, que dan lugar a convulsiones, parálisis y reacción histamínica local al contactar con personas.

En general, estas toxinas son de carácter proteico y no dializables, y originan vómitos, calambres, dificultad respiratoria, hipersalivación, cianosis y coma. Tienen acción bradicárdica, bloquean el atrio ventricular e inhiben o deprimen la transmisión neuromuscular, y algunas tienen acciones sobre el SNC.

Nair y cols. señalan una toxina, no proteica, existente en las espinas del pez león (*Preróis volitany*), de bajo peso molecular, que es aparentemente destruida tras la muerte del pez.

Estudio y valoración de toxinas

La valoración de la capacidad tóxica de las toxinas se realiza o bien por el mismo criterio seguido en la evaluación de la toxicidad de los tóxicos, o bien por unidades de características propias dentro de cada grupo de ellas. Así, se señalan la dosis letal mínima, la dosis letal media, la dosis mínima tóxica, etc., pero, además, en algunas toxinas se señalan otras unidades, siendo las más frecuentemente empleadas las siguientes:

1. *Dosis mínima hemolítica*, característica de las toxinas de tipo hemolítico, que está representada por la cantidad de toxina necesaria para hemolizar 1 ml de suspensión de hematíes en suero fisiológico al 2 %, a 37 °C y en 1 hora.
2. *Dosis de prueba dérmica*, que es la cantidad de toxina que da una reacción dérmica de 1,5 cm de diámetro en 24 horas.
3. *Unidad ratón (UM)*, que es la cantidad de toxina que origina la muerte de un ratón de 20 g de peso vivo en un tiempo de 15 mm.

Para determinar la concentración de dinoflagelados en el agua del mar, se emplean las denominadas unidades pigmento Harvey (UPH), que señalan dicha concentración; 1 UPH corresponde a unos 8.000 ejemplares de *G. polyedra/ml*.

Esta determinación de UPH se realiza introduciendo un disco blanco de 30 cm de diámetro en el agua, y se considera que existe 1 UPH cuando el disco no se distingue a una profundidad de 30 cm.

La toxicidad de los bivalvos se realiza por bioensayo en ratón, midiendo la potencia de la toxina en las llamadas unidades ratón (UM). Una unidad ratón es la cantidad mínima de toxina que mata a un ratón de 20 g en 15 mm, cuando es inyectada intraperitonealmente; 1 UM es aproximadamente igual a 0,18 µg de toxina pura; un molusco tóxico de unos 50 g suele contener unas 20.000 UM.

Para realizar el bioensayo en ratón se ha obtenido una curva dosis-efecto, basada en el tiempo en que tarda en morir el ratón tras la aplicación:

- UM mata en 15 min
- 1,3 UM mata en 8 min
- 1,4 UM mata en 7 min
- 1,6 UM mata en 6 min
- 1,9 UM mata en 5 min
- 2,5 UM mata en 4 min
- 3,7 UM mata en 3 min

Este mismo resultado y cálculo pueden obtenerse aplicando la ecuación: $\log \text{ dosis} = (\sim 45/t) - 0,2$, en la cual t es el tiempo de muerte en segundos, siempre que ello ocurra entre 240-480 seg, que es cuando los resultados tienen fiabilidad.

El extracto para hacer el bioensayo debe tener un pH comprendido entre 3 y 4, y las concentraciones de sal y etanol deben ser inferiores a 0,1 y 3 %, respectivamente, puesto que pueden alterar el momento de la muerte de los ratones. Estos extractos se obtienen de los hepatopáncreas por calentamiento en medio clorhídrico a un pH 2, filtrando a continuación y efectuando la purificación del filtrado por resinas de ácido carboxílico.

Mouriño señala que el bioensayo en ratón tiene los inconvenientes de pérdida de tiempo y el coste que supone, de que depende mucho de la salinidad y acidez, de que la estimación del tiempo de muerte es muy subjetiva y de que la variabilidad es aproximadamente de ± 20 %. Por ello preconiza el método químico por fluorimetría de la purina resultante de la oxidación de la STX, que considera que es mejor por ser

más sensible y más rápido y no influir en la concentración salina, aunque presenta dos inconvenientes: no detecta todos los tipos de toxinas (un oxihidrilo en N bloquea la aromatización) y la resma utilizada hasta el momento (Bio-Rex 70) no retiene por igual todas las toxinas.

Estos inconvenientes reseñados por Mouríño son, al parecer, solventados por Mosley y cols., al emplear una combinación de método de fluorescencia y reactivo de Folin-Ciocalteu, y utilizar como resma intercambiadora de cationes la Bio-rad AG-50-X4; por el método de fluorescencia determina la STX, la GTX₂ y la GTX₃, mientras que con el reactivo de Folin-Ciocalteu determina la neo STX, la GTXI y la GTX₄, midiendo la absorbancia a 745 nm.

ENSAYOS DE IDENTIFICACIÓN DE MICROCISTINAS MÁS USADOS EN LA ACTUALIDAD

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PRESIÓN (HPLC)

El método más común de análisis de procedimientos instrumentales para la determinación de microcistinas y nodularia emplea HPLC.

Las toxinas son separadas unas de otras y de otros extractos usando una columna fase reversa de C₁₈, una columna fase reversa de superficie interna o columna de intercambio de iones y una fase móvil conteniendo metanol o acetonitrilo. Este ensayo ha sido muy utilizado en la determinación de toxinas en material cianobacteriano. La fase móvil puede determinar de qué tipo de microcistinas se trata, por ejemplo, microcistina-LR o YR.

Una vez separadas las toxinas, la siguiente etapa es la detección. Este paso es uno de los más críticos, por lo que no deben quedar restos de material orgánico debido a que podrían afectar las respuestas del método a las toxinas. En caso de haber restos, se debe realizar un proceso de limpieza. Los límites de detección dependen de la concentración de la toxina, así como del volumen de la muestra. Algunos ensayos han establecido un límite de detección de alrededor de 0,02 µg/l para microcistinas en una muestra de 5 litros de agua.

Otro método de detección es el uso de rayos UV. La mayoría de las microcistinas absorben una máximo de 238 nm. Sin embargo, aquellas que poseen aminoácidos aromáticos, como por ejemplo microcistina-LW, absorben una cantidad máxima de 222 nm. Este método de detección puede producir errores debido a que algunos componentes, como los aditivos plásticos presentes en el agua, pueden inducir a una menor absorción y dar resultados erróneos.

DETECTOR PHOTODIODE ARRAY (PDA)

Un detector PDA no sólo responde ante la absorción UV, sino también al espectro típico de las toxinas.

El espectro típico de las microcistinas con una absorción máxima de 238 nm (222 nm en caso de que contengan aminoácidos aromáticos) provee un mayor grado de confiabilidad de que hay microcistinas presentes. Este método es especialmente fiable en concentraciones altas de microcistinas, debido a que dan un espectro bien definido.

Los límites de detección de este método son inferiores a 1 µg/l en altas concentraciones de microcistinas.

ESPECTOFOTOMETRÍA DE MASAS (LC/MS)

Este método se utiliza una vez realizada la separación HPLC y provee una mejor solución al problema de la identificación de los diferentes tipos de microcistinas, debido a que cada microcistina produce iones característicos en su espectro de masa. Con una muestra de 5 litros de agua este método provee un límite de detección de alrededor de 0,02 µg/l de microcistinas individuales.

Este es un método que aún no es demasiado utilizado en ensayos analíticos de laboratorio; sin embargo, debido a que muchas fábricas lo están produciendo y debido a su bajo costo, será uno de los métodos más utilizados en el futuro.

ELECTROFORESIS CAPILAR (CE)

Es otra de las técnicas para separación y cuantificación de las hepatotoxinas. Es un método que no tiene aún el alcance necesario para realizar monitoreos rutinarios de agua, a diferencia del HPLC. Un punto a favor que aporta este método es el aumento de la sensibilidad en respuesta a la presencia de microcistinas.

CROMATOGRAFÍA DE GASES (GC)

Es un método de aparición reciente, basado en la oxidación de microcistinas produciendo ácido 3-metoxi-2-metil-fenilbutanoico. Mediante este método es posible alcanzar un límite de detección de 0,43 ng, dependiendo de la concentración del tóxico. Fue utilizado en la monitorización de lagos japoneses y en sedimentos.

ELISA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)

Este tipo de ensayos se han llevado a cabo durante años para determinar contaminantes ambientales, incluyendo toxinas.

Este método se basa en el ataque de anticuerpos a microcistinas en general. Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que los anticuerpos son muy eficientes contra algunas microcistinas, como microcistina-RR, mientras que su respuesta es muy pobre frente a otras, como microcistina-LA. A pesar de esta falta de sensibilidad hacia algunos tipos de microcistinas, este método es muy utilizado en la determinación de microcistinas en muestras ambientales y ha obtenido buenos resultados, en muchos países del mundo. En China se ha utilizado para controlar los límites de microcistinas en el agua potable y de bebida, debido al gran número de casos de enfermos de cáncer de hígado que hay en ese país.

Éste es el más difundido método para la identificación de microcistinas. Existen kits comerciales para determinar el nivel de microcistinas en el agua, pero tienen un límite de identificación de 0,2 µg/l,

mientras que el método ELISA, más sofisticado, tiene un límite de entre 50-250 ng/l. Estos kits, debido a que no detectan microcistinas en proporciones bajas, producen sólo resultados semicuantitativos, dependiendo de los tipos de microcistinas presentes.

Procedimientos de extracción

La extracción de microcistinas ha sido llevada a cabo mediante el uso de solventes, como mezcla de ácido acético y agua, o mezcla de alcohol y agua. Los últimos estudios han demostrado que, con las microcistinas más hidrofóbicas, el metanol ha sido más efectivo que la mezcla etanol-agua, así como también fue efectivo con las más hidrofílicas. Sin embargo, el metanol ha demostrado ser menos efectivo que el ácido acético al 5 % o metanol al 75 %. Se ha comprobado que al descender el contenido de metanol decrece la recuperación de las microcistinas más hidrofóbicas, por lo que el uso de metanol al 75 % es recomendado para la extracción de microcistinas.

La determinación de las toxinas puede ser muy dificultosa debido a la pobre sensibilidad de algunos métodos en concentraciones bajas de microcistinas, por lo tanto es necesario realizar un paso previo de preconcentración. Se pueden obtener altas concentraciones de microcistinas utilizando un cartucho absorbente C18, en el que las toxinas son retenidas por absorción. Las toxinas son extraídas del cartucho usando solventes como metanol.

Tratamiento de agua potable

El principal procedimiento para la defensa contra cianobacterias es la eliminación de la estratificación y la reducción de nutrientes provenientes de los sedimentos, además de la no utilización de alguicidas, debido a que éstos provocan la muerte de las células, las cuales liberan las toxinas. En el caso en que sea posible, se debe optar por aguas profundas dada la menor probabilidad de encontrar cianobacterias.

Las técnicas de tratamientos de agua pueden ser muy efectivas a la hora de remover células cianobacterianas, así como también microcistinas, con la combinación de tecnología apropiada. Como otras cianotoxinas, una alta proporción de microcistinas quedaran dentro de las células cianobacterianas, las cuales pueden ser removidas por filtración o coagulación en una planta de tratamiento de agua convencional.

Las microcistinas son también absorbidas por carbón activado. Hervir el agua no es efectivo para destruir las cianobacterias debido a que, como se vio anteriormente, estas soportan condiciones extremas de temperatura.

Límites establecidos para aceptación de partidas

Los límites que se establecen a continuación son por el total de microcistinas y son expresadas por equivalentes de microcistina-LR.

Recientemente la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha realizado evaluaciones del impacto de las microcistinas sobre la salud humana. Se ha concluido que no hay suficiente información para realizar normas que establezcan límites aceptables para microcistinas que no sean microcistina-LR. El límite establecido por la OMS para agua potable es de 1 µg/l de microcistina-LR. Este valor es provisional, debido a la poca información disponible.

Ni el Codex Alimentarius ni el Código Alimentario Argentino hacen mención alguna sobre las microcistinas y sus valores admisibles en agua potable.

Los límites en Australia, país que se dedica intensivamente al estudio de problemas con cianobacterias, en especial microcistinas, determinan un máximo admitido es 1,3 µg/l. Esta diferencia con el valor establecido por la OMS se debe a diferentes valores establecidos para el peso corporal estándar (70 Kg contra 60 Kg):

$$1,3 \mu\text{g/l} = (40 \mu\text{g/Kg de peso corporal} \times 70 \text{ Kg} \times 0,9) / (2 \text{ L/día} \times 1.000)$$

- 40 µg/Kg de peso corporal por día es el nivel máximo en el que no se observan efectos (NOAEL) sobre un estudio de ingestión en ratones durante 13 semanas de microcistina-LR tomando como efectos los daños hepatológicos.
- 70 Kg es el peso estándar de un adulto.
- 0,9 es la proporción afectada del total de agua bebida.
- 2 L/día es el consumo medio de agua en un adulto.
- 1.000 es el factor de seguridad a partir de la extrapolación de animales a humanos.

DETERMINACION DE LASTOXINAS

En algunos países, la vigilancia de las aguas permite dar el primer aviso de mariscos potencialmente tóxicos.

Esto se consigue mediante la observación directa del color del agua («marea roja»), examen microscópico del fitoplancton para identificar las especies sospechosas e incluso monitorización de manchas marinas con tecnología satelital.

Desde el punto de la salud pública, la clave de la determinación es la concentración de toxinas en los pescados o en los mariscos. Esto requiere el muestreo y el análisis de animales indicadores o de animales representativos. Los mejillones son, con frecuencia, los animales indicadores de elección, ya que manifiestan una captación de toxinas más rápida, pero se puede analizar otro marisco por razón de su importancia comercial o por la especificidad de la toxina implicada. La prueba más universal es el bioensayo del ratón y en la mayoría de los casos es la única prueba legalmente admisible para la suspensión de la captura. En los últimos años, los análisis químicos han adquirido una gran aceptación porque son más rápidos, más exactos y, desde el punto de vista social, menos censurables que las pruebas animales.

Los métodos específicos de análisis de la toxina paralizante y neurotóxica se encuentran en la AOAC (1984) y en la FDA (1989). Estos métodos suponen la extracción de las toxinas del marisco, la separación de las proteínas y otras sustancias interferentes y la inyección del extracto por vía intraperitoneal a ratones. Los resultados se evalúan como unidades ratón ug/100 g del tejido del marisco.

PROCEDIMIENTO (MOLUSCOS BIVALVOS)

Preparación de la muestra

- Lavar cuidadosamente el exterior del marisco con agua dulce.
- Abrir cortando el músculo aductor.
- Se lava el interior con agua dulce para eliminar arena y otras sustancias extrañas.
- Se separa la carne de las valvas.

- Se recogen de 150 a 200 gramos y se colocan en un tamiz para dejar escurrir 5 minutos. El líquido filtrado se desecha.
- Se procesa en una licuadora hasta consistencia homogénea.

Preparación del extracto ácido

- Se colocan 100 gramos del material bien mezclado en un recipiente resistente al calor.
- Se añade solución acuosa 0.1N de HCl: 100 ml.
- Se calienta la mezcla y se hierve suavemente durante 5 minutos.
- Se deja enfriar.
- Se toma pH del líquido. Debe ser menor de 4.5 con papel medidor del pH.
- Si se necesita disminuir el pH, se utilizará una solución 5 N HCl gota a gota.
- Si se necesita aumentar el pH, se utilizará una solución 0.1 NaOH gota a gota.
- Se traslada la mezcla a una probeta graduada y se completa a 200 ml con agua pura o levemente acidulada.
- Se agita, se coloca en tubos de centrifuga y se centrifuga a 3.000 rpm durante 5 minutos.
- El líquido sobrante es el extracto ácido.

Prueba en ratones (Respuesta biológica- SOMMER- MAYER 1957)

- Extracto ácido de moluscos: pH 3-4.
- Unidad ratón: cantidad de toxina para matar un ratón de 20 gramos de peso en 15 minutos.
- Estandarización: tiempo de muerte, 5-7 minutos.
- Se utilizan ratones sanos, hembras, de 19- 21 gramos, cepa CF1. Si pesan menos de 19 o más de 21, se aplica el factor de corrección de masa del mismo (tabla de SOMMER).
- Vía intraperitoneal: 1 ml de extracto ácido. Se anota el momento de inoculación y el tiempo de muerte (último movimiento respiratorio).
- Si el tiempo de muerte es menor a 5 minutos de varios ratones, se diluye con solución fisiológica acidulada pH3 para obtener un tiempo de 5 a 7 minutos.

Cálculo de toxicidad

Determinar tiempo medio de muerte de los ratones y usar tabla de SOMMER.

Cálculo para determinar unidades ratón:

$$\text{VALOR TIEMPO MUERTE} \times \text{FACTOR DE CORRECCIÓN DE PESO} \times 200 = \text{U.M. (si se realizan diluciones se agrega el FACTOR DE DILUCIÓN)}$$

Toxina	Tolerancia	Método de análisis
Ciguatera	No es posible el control	Ningún método es fiable
PSP	80 ug/100 g ó 400 UM	Bioensayo con ratones HPLC
DSP	0- 60 ug/100 g	Bioensayo con ratones HPLC
NSP	Cualquier nivel dectable/100 g es inseguro	Bioensayo con ratones
ASP	20 ug /g de ácido domoico	HPLC

Fuentes y bibliografía

FUENTES DE LAS IMÁGENES

— Páginas 40, 41, 42, 43, 44, 48b, 49, 52 y 53; YURREBASO ARRIORTÚA, E. y URRUTIKOETXEA ELORZA, J. (1993). *Bizkaiko perretxiñoak 100 setas de Bizkaia*. Sociedad Micológica “Peña Santa Cruz”. Bilbao Bizkaia Kutxa, Bilbao.

— Página 47; FRAILE, R.; www.micologia.net.

— Páginas 48a y 50; Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

BIBLIOGRAFÍA

ALGUACIL, G. F.; MARTÍNEZ, M.; AL-CÁZAR, J.; DE PACO, M. (1996). «An outbreak of poisoning by mushrooms of the genus *Omphalotus*». *Med Clin (Barc)*; 107: 75.

ARRIBAS, J. M. (2000). *Manual de cirugía menor y procedimientos en medicina de familia*. Jarpyo, Madrid.

BARANYZIGIYE, P. H. (1966). *Les morsures de vipères. Études cliniques et thérapeutiques. A propos de 33 cas*. Thèse. Doc. Nantes.

BESSY, C. (1999). *Third Joint FAO/WHO/UNEP International Conference on Mycotoxins. Food Nutrition and Agriculture*. FAO, Roma.

BOUQUIER, J. J.; GUIBERT, J.; DUPONT, C.; UMDENSTOCK, R. (1974). *Snake bites in children. Study of 43 cases*. *Arch. Fr. Pediatr*; 31 (2): 285-96.

CABI Bioscience, CBS y Landcare Research. *Dictionary of the Fungi* (III-IX edición). Index Fungorum: <http://www.indexfungorum.org>; consultado en marzo 2006.

CALMETTE, A. (1907). *Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie. Antivenins*. Edition originale. Masson, París.

CALVINO, J.; ROMERO, R.; PINTOS, E.; NOVOA, D.; GUIMIL, D.; CORDAL, T.;

- MARDARAS, J.; ARCOCHA, V.; LENS, X. M.; SÁNCHEZ-GUISANDE, D. (1998). *Voluntary ingestion of Cortinarius mushrooms leading to chronic interstitial nephritis*. Am J Nephrol; 18: 565-569.
- CANO, A. J. (2003). Intoxicaciones por setas. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Madrid.
- CASAS-SÁNCHEZ, J. D.; RODRÍGUEZ-ALBARRÁN, M. S. (2000). *Manual de actuación médico-legal en urgencias*. Ed. Im&C, Madrid.
- CATALINA, M. V.; NÚÑEZ, O.; PONTERRADA, A.; MENCHEN, L.; MATILLA, A.; CLEMENTE, G.; BANARES, R. (2003). «Liver failure due to mushroom poisoning: clinical course and new treatment perspectives». *Gastroenterol Hepatol*; 26: 417-420.
- CHAPMAN, D. S. (1966). *The clinico-pathology and treatment of snakebite in southern and central Africa*. Mem. Inst. Butantan; 33 (1): 213-26.
- CÓRDOBA, D. (2000). *Toxicología*. 4.^a edición. Ed. Manual Moderno, Bogotá.
- COVIC, A.; GOLDSMITH, D. J.; GUSBETH-TATOMIR, P.; VOLOVAT, C.; DIMITRIU, A. G.; CRISTOGEL, F.; BIZO, A. (2003). *Successful use of Molecular Absorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion*. Liver Int; 23: 21-27.
- DE HOOG, G. S.; GUARRO, J.; GENÉ, J.; FIGUERAS, M. J. (2000). *Atlas of clinical fungi*. Publicac. Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures. Ed. Universitat Rovira i Virgili, Reus.
- DETRAIT, J.; SAINT GIRONS, H. (1979). *Communaut's antigeniques des venins et systematique des viperidae*. Bijdragen tot de Dierkund; 49: 71-80.
- DIE ORTEGA, M.; VINAGRE ROMERO, J. A. (1999). «Mushrooms, poisoning and treatment». *Rev Enferm*; 22: 667-672.
- DUGUY, R. (1952). *Contribution l'étude de l'envenimation ophidienne en France*. Thèse Doct. Med, Paris.
- ELDRIDGE, B. F.; EDMAN, J. D. (2000). *Medical Entomology: A textbook on public health and veterinary problems caused by arthropods*. Ed. Kluwer Academic Pub. Nueva York.
- ERCE, R.; ARRAIZA, J. M. (1992). *Estudio sobre incidencia de emponzoñamiento por ofidios en la Comunidad Foral de Navarra*. Comunicación a la IV Jornadas de Atención Primaria de Navarra, Pamplona.
- FAO, Departamento Económico y Social. (2003). *Garantía de la inocuidad y calidad de los alimentos: Directrices para el fortalecimiento de los Sistemas Nacionales de Control de los Alimentos*. Estudio FAO Alimentación y Nutrición 76. Depósito de Documentos de la FAO, Roma.

FAO/WHO. (1995). *Application of risk analysis to food standard issues: Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation*. OMS, Ginebra.

FARRERAS VALENTÍ, P. (2005). *Medicina Interna*. Director C. Rozman. 15.^a Edición. Ed. Elsevier, Madrid.

GAGGIOTTI, M.; ROMERO, L.; BASÍLICO, J. C. (2001). *¿Conoce las micotoxinas?* Infortambo; 145: 160.

GAILLARD, J. (1972). *Contribution l'étude clinique et thérapeutique des morsures de vipères en France. A propos de 36 cas*. Thèse Doct. Universit, Claude Bernard, Lyon.

GALLEGO, E. Y SÁNCHEZ, J. Departamento de Biología Vegetal de la Universidad de Almería. Web de MYCO-UAL. <http://www.ual.es/GruposInv/myco-ual/index.htm>

GARCÍA ROLLÁN, M. (1990). *Setas venenosas: intoxicaciones y prevención*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

GARCÍA ROLLÁN, M. (1996). *Los peligros de las setas*. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Secretaría General de Estructuras, Madrid.

GARRIDO, R.; FERNÁNDEZ, R. (1983). *Intoxicación por mordedura de serpientes*. Ciclo. Ensayos Médicos; 40: 44-63.

GIMENO, A.; MARTINS, M. L. (2004). *Micotoxinas y micotoxicosis en animales y humanos*. Ed. Special Nutrients, Inc.

USA. Talleres gráficos del SRL, Buenos Aires.

GISBERT CALABUIG, J. A.; VILLANUEVA CAÑADAS, E. (editor). (2004). *Gisbert Calabuig: Medicina legal y toxicología*. 6.^a edición. Ed. Masson, Barcelona.

GOLDFRANK, L. (2002). *Toxicologic Emergencies*. Cap 76. Ed. Mc Graw Hill, Nueva York.

GONZÁLEZ, D. (1978). *Contribution to the clinical and epidemiological aspects of snake bites in Spain*. Period Biol; 80: 135-139.

— (1979). *Clinico-epidemiological aspects of animal toxins in Spain*. Abstract 6th. International Symposium on Animal Plan and Microbial Toxins, Uppsala.

GONZÁLEZ, D. (1982). *Clinical aspects of bites by viper in Spain*. Toxicom; 20 (1): 349-53.

— (1982). *Epidemiological and clinical aspects of certain venomous animals of Spain*. Toxicom; 20: 985-928.

— GUERRA, J. C.; PUJOL-BORRELL, R.; RICHARD, C.; BACARDI, R. (1979). *Emponzoñamiento por víboras. Revisión de seis casos observados en nuestro medio*. Med Clin; 72: 284-288.

— ; TAULER, E.; LLORENS, J. (1980). *Mordeduras de serpientes. Revisión de seis casos observados en nuestro medio*. An. Esp. Pediatr; 13(2): 151-56.

- GONZALO, M. A.; PAREDES, M. M.; MUÑOZ, M. F.; TORMO, R.; SILVA, I. (1997). *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín*; 12: 294-300.
- GOUTANDIENS, S. (1970). *Les vipères et leur envenimation en France Métropolitaine*. Thèse Doct. Med, Paris.
- GUIBERT, J. (1970). *Les serpents de France et leur risqué pour l'enfant. 27 cas d'envenimation chez l'enfant*. Thèse Université de Limoges.
- HARRISON, T. (2005). *Principios de Medicina Interna*. 16.ª edición. Ed. Interamericana- McGraw Hill, Madrid.
- HERNANDO FERNÁNDEZ, J. (2005). *Micología aplicada: inspección veterinaria de setas*. Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias, Madrid.
- HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. (1997). *Manual de urgencias médicas*. 2.ª edición. Ed. Díaz de Santos, Madrid.
- HOSPITAL SANTA CRUZ Y SAN PABLO. (1992). *Protocolos terapéuticos del servicio de urgencias*. Barcelona.
- HYDZIK, P.; GAWLIKOWSKI, T.; CISZOWSKI, K.; KWELLA, N.; SEIN ANAND, J.; WOJCIKI, M.; LUBIKOWSKI, J.; CZUPRYNSKA, M. (2005). «Liver albumin dialysis (MARS)—treatment of choice in Amanita phalloides poisoning?». *Przegl Lek*; 62: 475-479.
- HYPOLITE, F. V. (1920). *Etude clinique et biologique de l'intoxication par le venin des vipères françaises*. Thèse Doct. Med. Nancy.
- IPCS. (1990). *Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot*. International Program of Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria N.º 105. OMS, Ginebra.
- ITURRALDE, M. J.; BALLESTEROS, S.; RAMÓN F. (2003). *Diagnóstico de laboratorio en la resolución de casos por ingestión de setas: casuística del Instituto Nacional de Toxicología durante 15 años*. *Bol. Soc. Micol. Madrid*; 27: 189-198.
- JANDER, S.; BISCHOFF, J. (2000). *Treatment of Amanita Phalloides poisoning (I). Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients*. *Ther Apher*; 4: 303-307.
- JURADO, R. (1983). *Introducción a la Toxicología veterinaria*. Ed. Tebar Flores, Madrid.
- KLAASSEN, C.; WATKINS, J. (2005). *Manual de Toxicología*. 5.ª edición. Ed. McGraw Hill, Madrid.
- LINDNER, E. (1978). *Toxicología de los alimentos*. Acribia, Zaragoza.
- LIONTE, C.; SORODOC, L.; SIMIONESCU, V. (2005). *Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS)*. *Rom J Gastroenterol*; 14: 267-271.
- LWIN, M.; WARRELL, D.; PHILLIPS, R. (1985). *Bites by Russell's viper (Vipera Russellii Siamensis) in Burma: Haemostatic, vascular, and renal disturbances and*

- response to the treatment.* Lancet . 7: 1259-64.
- MARQUART, H. (1951). *Recherches statistiques sur les accicent par morsures de serpents au Danemark et Suede de 1900 a 1947.* Presse Medicale; 54: 110.
- MARTÍN, M. C.; BERNAL, M. (2000). *Mordeduras de serpiente en Aragón. Revisión de 54 casos.* Med Intensiva; 24: 19-26.
- MARTÍN, M. C.; BERNAL, M.; BRUNA, C.; MARTÍ, J. I. (1998). *Suero antiofídico: ¿peor el remedio que la enfermedad?* Med Intensiva; 22: 148-53.
- MENCÍAS RODRÍGUEZ, E.; MAYERO FRANCO, L. M. (2000). *Manual de Toxicología básica.* Ed. Díaz de Santos, Madrid.
- MOLINA IBÁÑEZ, M; LÓPEZ, M. (2003). *El fascinante reino de los hongos.* Publicaciones ADEMA, Almazán, Soria.
- MORENO, I.; REPETTO, G; CAMEAN, A. (2003). *Interés toxicológico de las microcistinas.* Rev. Toxicol. 20: 159-165.
- OCHAÍTA, L. (1993). *Dermatología (texto y atlas).* 2.ª edición. Ed. Gráficas reunidas, Madrid.
- PARDO MINDÁN, F. J. (1998). *Anatomía Patológica.* 1.ª edición. Ed. Masson, Barcelona.
- PARRA, S.; GARCÍA, J.; MARTÍNEZ, P.; DE LA PEÑA, C.; CARRASCOSA, C. (1992). *Profile of alkaline phosphatase isoenzymes in ten patients poisoned by mushrooms of the genus Lepiota.* Dig Dis Sci; 37: 1495-1498.
- PASCUAL ANDERSON, M.ª R. (1989). *Microbiología alimentaria: detección de bacterias con significado higiénico-sanitario.* Inst. Salud Carlos III, MISACO. Madrid.
- PASTRANA, J.; BLASCO, R.; ERCE, R.; PINILLOS, M. A. (2003). *Picaduras y mordeduras de animales.* Anales Sis. San. Navarra. 26, (suplemento 1): 225-42.
- PÉREZ PIMIENTO, A. J. (2002). *Reacciones a picaduras de artrópodos.* Tiempos médicos; 588: 35-43. Madrid.
- PIGRAU, C.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J. M.; PIQUERAS, J. (1984). *Amanita Phalloides Poisoning.* Med Clin (Barc); 83: 342-345.
- PINILLOS, M. A.; GÓMEZ, J.; ELIZALDE, J.; DUEÑAS, A. (2003). *Intoxicación por alimentos, plantas y setas.* Anales Sis. San. Navarra; 26: 243-263.
- ; GRIJALBA, A.; ALFARO, J. (2003). «The state of poisoning in Navarra». Anales Sis. San. Navarra; 26: 7-19.
- PIQUERAS, J. (1985). «Poisoning by mushrooms of the Amanita phalloides type». Med Clin (Barc); 85: 330-340.
- (1989). *Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management.* Mycopathologia; 105: 99-110.
- (1995). *Intoxicaciones por setas (I).* FMC-Formación Médica en Atención Primaria; 2: 386-397.

- (1995). *Intoxicaciones por setas (II)*. FMC-Formación Médica en Atención Primaria; 2: 445-454.
- (1996). *Intoxicaciones por plantas y hongos*. Ed. Masson, Barcelona.
- ; DURÁN-SUÁREZ, J. R.; MASSUET, L.; HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, J. M. (1987). *Mushroom poisoning: Therapeutic apheresis or forced diuresis*. Transfusión; 27: 116-117.
- RAMÍREZ, P.; PARRILLA, P.; SÁNCHEZ BUENO, F.; ROBLES, R.; PONS, J. A.; BIXQUERT, V.; NICOLÁS, S.; NÚÑEZ, R.; ALEGRÍA, M. S.; MIRAS, M.; et al. (1993). *Fulminant hepatic failure after Lepiota mushroom poisoning*. J Hepatol; 19: 51-54.
- REID, H. A. (1976). *Adder bites in Britain*. Brit Med J; 2: 153-39.
- ROMANILLOS, T.; PIQUERAS, J.; BOADA, M.; FELIU, P. (1995). «Acute Kidney Failure Due To Corinarius Orellanus». Med Clin (Barc); 105: 437.
- ROSENFELD, G. (1965). *Molestias por venenos animais*. Pinheiros Terap. Sao Paulo; 17: 3.
- ROSET, J.; AGUAYO, S.; MUÑOZ, M. J. (2001). *Detección de cianobacterias y sus toxinas*. Una revisión. Rev. Toxicol. 18: 65-71. Madrid.
- RUBIK, J.; PIETRASZEK-JEZIERSKA, E.; KAMINSKI, A.; SKARZYNSKA, A.; JOZWIAK, S.; PAWLOWSKA, J.; DREWNIAK, T.; PROKURAT, S.; GRENDA, R.; KALICINSKI, P. (2004). *Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma caused by Amanita phalloides intoxication with albumin dialysis without liver transplantation*. Pediatr Transplant; 8: 295-300.
- RUSSELL, F. E. (1973). *Prevention and treatment of venomous animal injuries*. Curr. Probl. Pediatr; 3(9): 1- 47.
- SABISTON, D. C. (1999). *Principios de patología quirúrgica*. 15.^a edición. Ed. Interamericana- McGraw Hill, Madrid.
- SAINT GIRONS, H.; DUGUY, R. (1976). *Ecologie et position system tique de vipera Seoanei Lataste, 1879*. Bull Soc Zool Fr; 101: 325-39.
- SANZ, M.; DEL VILLAR, V.; PANADERO, J.; RODRÍGUEZ, G.; GÓMEZ, J.; RODRÍGUEZ M.; et al. (1991). *Mordeduras de serpientes. Revisión de 27 casos*. SEMER; 131: 111-14.
- SANZ, P.; REIG, R.; BORRAS, L.; MARTÍNEZ, J.; MANEZ, R.; CORBELLÀ, J. (1988). *Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in fatal Amanita poisoning*. Hum Toxicol; 7: 199-201.
- SANZ, P.; REIG, R.; PIQUERAS, J.; MARTI, G.; CORBELLÀ, J. (1989). *Fatal mushroom poisoning in Barcelona, 1986-1988*. Mycopathologia; 108: 207-209.
- SATORA, L.; PACH, D.; BUTRYN, B.; HYDZIK, P.; BALICKA-ŁUSARCYK, B.

- (2005). *Fly agaric* (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicon*; 45: 941-943.
- SATORA, L.; PACH, D.; CISZOWSKI, K.; WINNIK, L. (2006). *Panther cap Amanita pantherina poisoning case report and review*. *Toxicon*; 47: 605-607.
- SCHWARTZ (2005). *Principios de cirugía*. 8.^a edición. Ed. Interamericana-McGraw Hill, Madrid.
- SEIN ANAND, J.; CHODOROWSK, Z.; HYDZIK, P. (2005). *Molecular adsorbent recirculating system—MARS as a bridge to liver transplantation in amanita phalloides intoxication*. *Przegl Lek*; 62: 480-481.
- SHI, Y.; HE, J.; CHEN, S.; ZHANG, L.; YANG, X.; WANG, Z.; WANG, M. (2002). *MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning—a case report*. *Liver*; 22: 78-80.
- SWAROOP, S.; GRAB, B. (1954). *Snakebite mortality in the World*. *Bull World Health Org*; 10 (1): 35-76.
- TINTINALLI, E.; KELEN, G.; STAPCZYNSKI, S. (2004). *Emergency Medicine*. Cap. 204. Ed. McGraw Hill, Nueva York.
- V. V. A. A. *Intoxicación por setas*. www.uninet.edu/tratado/c101102.htm.
- VESCONI, S.; LANGER, M.; LAPICHINO, G.; CONSTANTINO, D.; BUSI, C.; FIUME, L. (1985). *Therapy of citotoxic mushroom intoxication*. *Crit Care Med*; 13: 402-406.
- WU, B. F.; WANG, M. M. (2004). *Molecular adsorbent recirculating system in dealing with maternal Amanita poisoning during the second pregnancy trimester: a case report*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 3: 152-154.

Glosario de toxinología

ALACRÁN. Artrópodo perteneciente a la clase Arácnida, orden Escorpiones, que se caracteriza por presentar dos regiones del cuerpo: prosoma o cefalotórax y el abdomen u opistosoma, subdividido en mesosoma y metasoma o cauda, en cuyo extremo lleva el telson con un aguijón con el que inyecta su veneno, además presenta 7 pares de apéndices que son un par de pedipalpos, un par de quelíceros, cuatro pares de patas y un par de peines.

ALACRANISMO. Problema de salud pública ocasionado por la picadura de alacranes en un grupo de personas de determinada área.

ALANTOIDES. Membrana vascularizada que contiene los desechos metabólicos del embrión, y es además su órgano respiratorio.

AMNIOS. Líquido que mantiene la humedad del embrión, le proporciona protección mecánica y se encuentra limitado por la membrana amniótica.

AMNIOTAS. Organismos con cavidad amniótica.

ANTÍDOTO. Medicamento contra un veneno. Medicina o sustancia que

contrarresta los efectos nocivos de otra. Sinónimo de contraveneno.

ANTIVENENO. Sustancia capaz de inactivar o neutralizar las acciones de un veneno sobre el organismo. Existen dos variedades: suero y faboterápico.

ANTIVIPERINO. Que sirve de antídoto contra el veneno de las víboras.

ARÁCNIDO. Se dice de los artrópodos sin antenas, de respiración aérea, con cuatro pares de patas y con cefalotórax. Carecen de ojos compuestos y tienen dos pares de apéndices bucales variables por su forma y su función.

ARTRÓPODO. Se dice de los animales invertebrados, de cuerpo con simetría bilateral, cubierto por cutícula, formado por una serie lineal de segmentos más o menos ostensibles y provistos de apéndices compuestos de piezas articuladas o artejos.

BIOTECNOLOGÍA. Empleo de organismos vivos o sustancias biológicas para desarrollar procesos industriales específicos o fabricar nuevos productos terapéuticos o diagnósticos.

BULBO RAQUÍDEO. Porción de la médula que se prolonga desde la protuberancia

- rancia anular hasta el agujero occipital del cráneo.
- CARGA DE INSECTICIDA.** Cantidad de un preparado de insecticida, en polvo o líquido, necesaria para abastecer el depósito de una bomba aspersora.
- CLADÍSTICA.** Disciplina que agrupa a los organismos de acuerdo a su parentesco filogenético en clados que comparten un ancestro común.
- CHAPEAR.** Limpiar la tierra de malezas y hierbas con el machete.
- CIGOTO.** Óvulo fertilizado.
- CLOACA.** Porción final, ensanchada y dilatada, del intestino de las aves y otros animales, en la cual desembocan los conductos genitales y urinarios.
- CÓNDILO.** Eminencia redondeada en la extremidad de un hueso, que forma una articulación encajando en el hueco correspondiente de otro hueso.
- CONDUCTO DEFERENTE.** Conducto excretor y eyaculador en cada uno de los testículos.
- CONO.** Prolongación conoidea, de forma semejante a la de una botella, de cada una de ciertas células de la retina de los vertebrados, que está situada en la llamada capa de los conos y bastoncillos y recibe las impresiones luminosas de color.
- CONTROL BIOLÓGICO.** Procedimiento que propone el control de una especie a través del empleo de otros seres vivos, enemigos naturales o depredadores.
- CONTROL FÍSICO.** Procedimiento para limitar o evitar el riesgo del contacto animal-humano, utilizando barreras físicas (manipulación del medio y modificación en la vivienda).
- CONTROL QUÍMICO.** Procedimiento que se aplica contra los vectores o fauna nociva, usando sustancias químicas como plaguicidas.
- CORALILLO.** Serpiente de unos 7 dm de longitud, muy delgada y con anillos rojos, amarillos y negros alternativamente. Es propia de América Meridional y muy venenosa.
- CORION.** Membrana semipermeable que reviste internamente al cascarón.
- CORTEJO.** Eventos y acciones que preceden a la cópula.
- CRETÁCICO.** Se dice del tercer y último período de la era mesozoica, que abarca desde hace 144 millones de años hasta hace 65 millones de años, caracterizado por el levantamiento de las grandes cordilleras del Himalaya y los Andes, la aparición de las plantas con flores y la extinción de los dinosaurios.
- CRÓTALO.** Serpiente venenosa de América, que tiene en el extremo de la cola unos anillos óseos, con los cuales hace cierto ruido particular al moverse.
- CUERPO ESTRIADO.** Masa de sustancia gris situada en la base del cerebro y en la parte externa de cada uno de sus ventrículos laterales.
- CULEBRA.** Reptil ofidio sin pies, de cuerpo aproximadamente cilíndrico y muy largo respecto de su grueso; cabeza aplanada, boca grande y piel coloreada simétricamente con colores diversos, escamosa, y cuya parte

- externa o epidermis el animal muda por completo de tiempo en tiempo. Hay muchas especies, diversas en tamaño, coloración y costumbres. Nombre vulgar de los ofidios de tamaño no excesivamente grande y no venenosos, y más especialmente de los de la familia de los colúbridos.
- DENSIDAD DE POBLACIÓN.** Número de individuos de la misma especie que viven por unidad de superficie.
- DERMIS.** Capa conjuntiva que forma parte de la piel de los vertebrados, más gruesa que la epidermis y situada debajo de ésta.
- DESCACHARRIZAR.** Eliminación, en los predios, de artículos diversos no útiles y que pueden funcionar como refugio de animales.
- DROGA.** Cualquier sustancia medicamentosa natural o sintética de efecto estimulante, deprimente o narcótico.
- ECDISIS.** Muda de los artrópodos.
- ECLOSIÓN.** Acción de abrirse el ovario para dar salida al óvulo.
- ECTODERMO.** Capa u hoja externa de las tres en que se disponen las células del blastodermo después de haberse producido la segmentación.
- EMPONZOÑAR.** Dar ponzoña a alguien, o inficionar algo con ponzoña. Echar a perder, dañar.
- ENDODERMO.** Capa u hoja interna de las tres en que, en todos los animales, salvo esponjas y celentéreos, se disponen las células del blastodermo después de haberse efectuado la segmentación.
- ENVENENAR.** Administrar un veneno a una persona o un animal. Experimentar los efectos de un veneno.
- EPIDERMIS.** Epitelio ectodérmico que envuelve el cuerpo de los animales. Puede estar formada por una sola capa de células, como en los invertebrados, o por numerosas capas celulares superpuestas que cubren la dermis, como en los vertebrados.
- EPIDÍDIMO.** Órgano con aspecto de madeja u ovillo, situado sobre cada uno de los testículos y constituido por la reunión de los vasos seminíferos.
- EPÍFISIS.** Cada uno de los extremos de los huesos largos, separados del cuerpo de éstos durante los años de crecimiento por una zona cartilaginosa, cuya osificación progresiva produce el crecimiento del hueso en longitud.
- ESCAMA.** Lámina de origen dérmico o epidérmico, en forma de escudete, que, imbricada con otras muchas de su clase, suele cubrir total o parcialmente el cuerpo de algunos animales, principalmente el de los peces y reptiles.
- ESCORPIÓN.** Sinónimo de alacrán. Artrópodo perteneciente a la clase Arácnida, orden Escorpiones, que se caracteriza por presentar dos regiones del cuerpo: prosoma o cefalotórax y el abdomen u opistosoma, subdividido en mesosoma y metasoma o cauda, en cuyo extremo lleva el telson con un aguijón con el que inocula su veneno, además presenta 7 pares de apéndices que son un par de pedipalpos, un par de quelíceros, cuatro pares de patas y un par de peines.
- ESPECIE.** Cada uno de los grupos en que se dividen los géneros y que se componen de individuos que, ade-

más de los caracteres genéricos, tienen en común otros caracteres por los cuales se asemejan entre sí y se distinguen de los de las demás especies. La especie se subdivide a veces en variedades o razas.

ESPERMATOGÉNESIS. Formación de los gametos masculinos, o espermatozoides, en el testículo.

ESPERMATOZOIDE. Gameto masculino, destinado a la fecundación del óvulo.

ESPOLÓN. Apófisis ósea en forma de cornezuelo que tienen en el tarso varias aves gallináceas.

ESTIVACIÓN. Adaptación orgánica al calor y sequedad propios del verano.

FABOTERAPIA. Tratamiento basado en la transferencia pasiva de inmunidad a través de la administración de fragmentos F(ab)₂ de inmunoglobulinas polivalentes equinas, concentradas y purificadas que neutralizan a las toxinas de los venenos de animales ponzoñosos. Los actuales sueros producidos en México pertenecen a la tercera generación y están altamente purificados mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas y poder utilizar la fracción F(ab)₂, con lo que se evitan las reacciones de hipersensibilidad, razón por la cual se les conoce como faboterápicos.

FABOTERÁPICO. Antiveneno de tercera generación libre de virus, altamente purificado mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas, obteniendo las fracciones F(ab)₂ encargadas de neutralizar las toxinas de los venenos.

FAMILIA. Taxón constituido por varios géneros naturales que poseen gran número de caracteres comunes. Cada una de las divisiones de un orden de seres vivientes.

FÁRMACO. Toda sustancia química capaz de modificar algún proceso biológico. Sustancia con actividad biológica.

FARMACOCINÉTICA. Estudia los cambios que produce el organismo en un fármaco. Absorción, distribución, transformación y eliminación de un medicamento en un organismo. Considera el paso de los fármacos a través de las distintas fases que conforman el sistema biológico, la evolución temporal de las concentraciones de los fármacos en estas fases y los mecanismos que pone en juego el organismo para manejar las sustancias que se le han administrado.

FARMACODINAMIA. Estudia los cambios que produce un fármaco en un organismo vivo. Mecanismos mediante los cuales los fármacos producen sus efectos biológicos. También estudia la medición de las respuestas de los fármacos y la relación que guardan estas respuestas con la cantidad de fármaco que las origina.

FARMACOLOGÍA MÉDICA. Estudio de los fármacos que se usan con el propósito de prevenir, tratar o diagnosticar las enfermedades.

FUMIGACIÓN. Procedimiento que, mediante sustancias gaseosas en forma de humo, se utiliza para lograr el control y la eventual eliminación de especies nocivas para la salud o que causan molestias sanitarias.

GAMETOGÉNESIS. Proceso de formación de las células sexuales y acumulación de energía.

GÉNERO. Taxón que agrupa a especies que comparten ciertas características.

GESTAR. Dicho de una hembra: llevar y sustentar en su seno el embrión o feto hasta el momento del parto.

GLÁNDULA. Órgano cuya función es producir una secreción que puede verse a través de la piel o de las mucosas.

GLÁNDULA ENDOCRINA. La que elabora hormonas, que vierte directamente a la sangre.

GLÁNDULA EXOCRINA. La que segrega sustancias al exterior por un conducto especial.

HÁBITAT. Área o espacio, con todos sus componentes físicos, químicos, biológicos y sociales donde los seres vivos encuentran condiciones propicias para vivir y reproducirse.

HERPETARIO. Lugar donde existen reptiles en cautiverio.

HERPETOLOGÍA. Estudio de los reptiles.

HIBERNACIÓN. Estado fisiológico que se presenta en ciertos mamíferos como adaptación a condiciones invernales extremas, con descenso de la temperatura corporal hasta cerca de 0° y disminución general de las funciones metabólicas. Estado semejante que se produce en las personas artificialmente por medio de drogas apropiadas con fines anestésicos o curativos.

HUMOR VÍTREO. Masa de aspecto gelatinoso que en el globo del ojo de los vertebrados y cefalópodos se encuentra detrás del cristalino.

IBERIOTOXINA. Una toxina presente en el veneno de escorpión *Buthus tamulus*. Es un péptido que contiene 37 aminoácidos. La iberiotoxina bloquea los canales de calcio activados por K⁺ de la membrana de las células de los músculos esqueléticos a concentraciones nanomolares.

ÍNDICE. Expresión numérica de la relación entre dos cantidades que muestra la evolución de un fenómeno.

INMUNÓGENO. Pequeños péptidos sintéticos que recuerdan a los antígenos de la superficie de patógenos y que son inmunogénicos, o vacunas producidas con la ayuda de las técnicas de ADN recombinante. Estas últimas también pueden ser virus completos cuyos ácidos nucleicos han sido modificados.

LETALIDAD. Porcentaje que relaciona el número de muertes por una enfermedad particular, respecto al total de enfermos de dicha causa, en una población o área determinada.

MÉDULA OBLONGA. Parte anterior, superior en el hombre, de la médula espinal.

MELANINA. Pigmento de color negro o pardo negruzco que existe en forma de gránulos en el citoplasma de ciertas células de los vertebrados y al cual deben su coloración especial la piel, los pelos, la coroides, etc.

MESODERMO. Capa u hoja media de las tres en que, en todos los animales, salvo esponjas y celentéreos, se disponen las células del blastodermo después de haberse efectuado la segmentación.

MORTÍFERO. Que ocasiona o puede ocasionar la muerte.

NEUROTOXINAS. Polipéptidos que actúan modificando la despolarización y repolarización normal de la membrana de las células neuronales y musculares, es decir, que actúan sobre los canales iónicos de Ca²⁺, Na⁺ y K⁺ alterando la transmisión sináptica.

OFIDIO. Se dice de los reptiles que carecen de extremidades, con boca dilatada, mandíbulas con dientes, y cuerpo largo y estrecho revestido de epidermis escamosa que mudan todos los años. Algunos son venenosos.

ORDEN. Cada uno de los grupos taxonómicos en que se dividen las clases y que se subdividen en familias.

OVÍPARO. Se dice de los animales que ponen huevos en los que la segmentación no ha comenzado o no está todavía muy adelantada.

PODOFILOTOXINA. Una toxina que se encuentra en la planta de origen americano *Phodopyllum peltatum*. Se utiliza como antiviral en el tratamiento de algunos papilomas y es un precursor de los antitumorales etoposide y tenoposide.

PONZOÑA. Sustancia que tiene en sí mismas cualidades nocivas para la salud, o destructivas de la vida.

QUERATINA. Proteína rica en azufre, que constituye la parte fundamental de las capas más externas de la epidermis de los vertebrados y de sus derivados, como plumas, pelos, cuernos, uñas, pezuñas, etc., a la que deben su resistencia y su dureza.

RETINA. Membrana interior del ojo, constituida por varias capas de células, que recibe imágenes y las envía al cerebro a través del nervio óptico.

SAXITOXINA. Potente neurotoxina producida por los dinoflagelados *Gonyaulax catenella* y *G. tamarensis* que contaminan a veces a los mejillones haciéndolos no aptos para el consumo. Se utiliza en las investigaciones neuroquímicas. Se fija al sitio 1 de los canales de sodio operados por voltaje, impidiendo el flujo de sodio. La ingestión de saxitoxina produce unos síntomas que se manifiestan rápidamente (tumefacción de los labios, lengua y extremidades, debilidad de las extremidades y dificultades respiratorias, arritmias cardíacas y coma).

SERPIENTE. Sinónimo de córvalo. Reptil venenoso del orden de los Ofidios, de más de un metro de longitud, cabeza que se endereza verticalmente y sobre el disco que pueden formar las costillas detrás de la cabeza, un dibujo en forma de anteojos.

SISTEMÁTICA. Área de la Biología que incluye a la taxonomía, la clasificación y la filogenia.

SISTEMÁTICA FILOGENÉTICA (del griego *phylon*, 'tribu'; *genesis*, 'origen'): ciencia que mediante caracteres morfológicos, moleculares, químicos, fisiológicos, genéticos, entre otros, agrupa a los organismos en clados naturales filogenéticamente cercanos. Establece relaciones filogenéticas que permiten dilucidar la historia evolutiva de los organismos.

SUBORDEN. Cada uno de los grupos taxonómicos en que se dividen los órdenes de plantas y animales.

SUERO. Parte de la sangre o de la linfa que permanece líquida después de haberse producido la coagulación.

SUERO MEDICINAL. Sueros de animales preparados convenientemente para inmunizar contra ciertas enfermedades, o el que procede de una persona curada de una enfermedad infecciosa, que se inyecta a otra para inmunizarla o curarla de la misma enfermedad.

SUEROTERAPIA. Tratamiento basado en la inmunidad pasiva a través de la administración de inmunoglobulinas polivalentes equinas, concentradas y purificadas, específicas que neutralizan a las toxinas producidas por los animales ponzoñosos. Los actuales sueros producidos en México, pertenecen a la tercera generación y están altamente purificados mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar la fracción Fc de las inmunoglobulinas, y poder utilizar la fracción Fab, con lo que se evitan las reacciones de hipersensibilidad.

TAXONOMÍA. Ciencia que trata de los principios, métodos y fines de la clasificación. Se aplica en particular, dentro de la biología, para la ordenación jerarquizada y sistemática, con sus nombres, de los grupos de animales y de vegetales.

TERRARIO. Instalación adecuada para mantener vivos y en las mejores condiciones a ciertos animales, como reptiles, anfibios, etc.

TETRODOTROXINA. Toxina presente en los ovarios e hígado del pez globo (*Spherooides rubripes*). Actúa bloqueando los canales de sodio operados por voltaje en el sitio 1. Los síntomas de la ingestión de tetrodoxina se observan a los 15 minutos-12 ho-

ras y consisten en tumefacción de los labios, lengua y extremidades, debilidad de las extremidades y dificultades respiratorias, arritmias cardíacas y coma.

TOXINA BOTULÍNICA. Toxina producida por el *Clostridium botulinicum*, muy tóxica, que produce la muerte por parálisis respiratoria. Se utiliza clínicamente para tratar problemas de espasticidad.

TOXINA EXFOLIATIVA A. Una toxina producida por el *Staphylococcus aureus*, que produce ampollas en el impétigo bulloso y, de forma más generalizada, en el síndrome estafilocócico de la piel escaldada. La toxina muestra una gran afinidad y causa la pérdida de la adhesión celular sólo en la epidermis superficial. La toxina A tiene la estructura de una serina proteasa y aunque no se conoce la diana de la misma, algunos creen que esta sería la desmogleína-1.

TOXICIDAD. Capacidad que tiene un veneno para hacer daño. Los factores que la determinan son: especie agresora, cantidad de veneno inoculado, variación estacional y geográfica, y características de la víctima (edad, peso corporal, sexo, enfermedades concomitantes).

TOXICOLOGÍA. Estudia los efectos dañinos o indeseables de los tóxicos.

TOXICOLOGÍA CLÍNICA. Estudia las consecuencias y el manejo terapéutico de exposición a sobredosis de medicamentos en la especie humana.

TOXICOLOGÍA DESCRIPTIVA. Enumera los mecanismos de producción de los fenómenos tóxicos.

TOXICOLOGÍA MECANÍSTICA. Investiga los mecanismos de producción de los fenómenos tóxicos.

TOXINA. Sustancia tóxica de origen biológico natural, animal, vegetal o de microorganismos. Es una mezcla compleja de diferentes sustancias químicas, que ejercen sus efectos en diferentes sistemas biológicos. Veneno producido por organismos vivos.

TOXINOLOGÍA. Estudio científico de las toxinas de origen biológico natural y de los organismos que las producen.

TOXINOLOGÍA CLÍNICA. Disciplina de la medicina, relacionada con el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones ocasionadas al hombre por toxinas de origen biológico natural.

VENENO. Sustancia que, incorporada a un ser vivo en pequeñas cantidades, es capaz de producir graves alteraciones funcionales, e incluso la muerte. Cosa nociva a la salud. Sustancia que frena un proceso físico o químico.

VÍBORA. Culebra venenosa de unos 50 cm de largo y menos de 3 de grueso. Es ovovivípara, con la cabeza cubierta en gran parte de escamas pequeñas, semejantes a las del resto del cuerpo, y tiene dos dientes huecos en la mandíbula superior, por donde se vierte, cuando muerde, el veneno. Generalmente, están adornadas con una faja parda ondulada a lo largo del cuerpo. Es común en los países montañosos de Europa y en el norte de África. Reptil ofidio sin patas.

VIVÍPARO. Dicho de un animal: cuya hembra pare hijos en la fase de fetos bien desarrollados

ω-AGATOXINA. Toxina presente en el veneno de la araña americana *Agelesis aperta* que bloquea selectivamente el subtipo P/Q de los canales de calcio operados por voltaje.

ω-CONOTOXINA. Toxina presente en el veneno del molusco bivalvo *Conus geographus* que bloquea selectivamente los canales de calcio neuronales.

COLECCIÓN LÍNEA 3000

TOXINOLOGÍA CLÍNICA, ALIMENTARIA Y AMBIENTAL

Miguel Capó Martí

ISBN: 978-84-7491-879-3; 176 págs.; 12,00 €

EL EROTISMO EN LA POESÍA DE ADÚLTEROS Y CORNUDOS
EN EL SIGLO DE ORO

Félix Cantizano Pérez

ISBN: 978-84-7491-854-0; 128 págs.; 12,00 €

TEORÍA KANTIANA DE LA VOLUNTAD. ESTUDIO EN ANTROPOLOGÍA
EN SENTIDO PRÁGMATICO

Alejandro García Mayo

Próxima publicación en libro electrónico

PREDICCIÓN DE CRISIS EMPRESARIALES EN SEGUROS NO VIDA,
MEDIANTE ÁRBOLES DE DECISIÓN Y REGLAS DE CLASIFICACIÓN

Zuleyka Díaz Martínez

Próxima publicación en libro electrónico

COLECCIÓN CLÁSICOS BREVES

SOBRE EL CONCEPTO DE VERDAD

Franz Brentano

ISBN: 978-84-7491-804-5; 48 págs.; 3,00 €

LA TIERRA NO SE MUEVE

Edmund Husserl

ISBN: 978-84-7491-803-8; 64 págs.; 3,00 €

PRUDENCIA, MORALIDAD Y EL DILEMA DEL PRISIONERO

Derek Parfit

ISBN: 978-84-7491-853-3; 72 págs.; 3,00 €

COLECCIÓN FORO COMPLUTENSE

¿ES POSIBLE ACABAR CON LA POBREZA?

Muhammad Yunus

ISBN: 978-84-7491-802-1; 48 págs.; 3,00 €

NO PIENSES EN UN ELEFANTE. LENGUAJE Y DEBATE POLÍTICO

George Lakoff

ISBN: 978-84-7491-813-7; 176 págs.; 10,00 €

EL ISLAM EN EUROPA. ¿UNA RELIGIÓN MÁS O UNA CULTURA DIFERENTE?

Olivier Roy

ISBN: 978-84-7491-806-9; 48 págs.; 3,00 €

DIÁLOGO DE CULTURAS E IDENTIDADES

Sami Naïr

ISBN: 978-84-7491-805-2; 48 págs.; 3,00 €

TERROR SAGRADO

Terry Eagleton

ISBN: 978-84-7491-848-9; 56 págs.; 3,00 €

MULTIMEGAMUCHOGLOBALIZACIÓN

Jose Luis Sanpedro y Carlos Berzosa

Próxima publicación

OTROS TÍTULOS EDITORIAL COMPLUTENSE

DICCIONARIO DE RELACIONES INTERCULTURALES. DIVERSIDAD Y GLOBALIZACIÓN

Ascensión Barañano, José L. García, María Cátedra y Marie Jose Devillard (coords.)

ISBN: 978-84-7491-814-4; 448 págs.; 28,00 €

VENUS VENERADA. TRADICIONES ERÓTICAS

DE LA LITERATURA ESPAÑOLA

J. Ignacio Díez y Adrienne Martín (eds.)

Colección Académica; ISBN: 978-84-7491-791-8; 280 págs.; 15,00 €

VENUS VENERADA II. LITERATURA ERÓTICA Y MODERNIDAD EN ESPAÑA

Adrienne L. Martín y J. Ignacio Díez (eds.)

Colección Académica; ISBN: 978-84-7491-839-7; 344 págs.; 15,00 €

LA DESTRUCCIÓN DE LA CIENCIA EN ESPAÑA.

DEPURACIÓN UNIVERSITARIA EN EL FRANQUISMO

Luis Enrique Otero (ed.)

ISBN: 978-84-7491-808-3; 384 págs.; 20,00 €

DICCIONARIOS OXFORD/COMPLUTENSE

De Arte del siglo xx, Historia Universal del siglo xx, Ciencias de la Tierra,

Enfermería, Física, Matemáticas, Medicina, Química...

LA GUERRA EN EL IMPERIO AZTECA. EXPANSIÓN, IDEOLOGÍA Y ARTE

Isabel Bueno Bravo

Colección la Mirada de la Historia

Próxima publicación

PENSAR EL FINAL: LA EUTANASIA. ÉTICAS EN CONFLICTO

Luis Montiel Llorente y María García Alonso (eds.)

Colección Pensar nuestro tiempo; ISBN: 978-84-7491-842-7-3; 200 págs.; 15,00 €

EDITORIAL COMPLUTENSE. www.editorialcomplutense.com