

**CIGUATERA:
INTOXICACION ALIMENTARIA POCO
CONOCIDA**

Carrera de Médico Especialista en Toxicología

Director de la Carrera: Prof. Titular Regular Dr.
Damín, Carlos Fabián.

Subdirector de la Carrera y Profesor Consulto:
Dr. Garay, Julio Orlando.

AUTORA: Dra. Ferrari, María del Carmen

Tutora: Prof. Titular Regular Dra. González
Negri, María Rosa

Facultad de Medicina. UBA. 2021

INDICE

	Pág.
Introducción	3
Presentación del caso clínico	3
Revisión bibliográfica	
Antecedentes históricos	4
Descripción general	5
Generalidades	6
Definición	6
Los dinoflagelados	7
Características de la toxina	8
Fuentes y distribución epidemiológica	12
Toxicocinética	15
Toxicodinamia	16
Clínica	18
Clínica aguda	19
Clínica crónica	20
Diagnóstico	21
Estudios complementarios	21
Diagnósticos diferenciales.....	22
Tratamiento.....	23
Prevención.....	23
Conclusión.....	26
Bibliografía.....	27
Agradecimientos.....	29

INTRODUCCION

La intoxicación por Ciguatoxina, conocida como Ciguatera es una intoxicación alimentaria muy poco conocida.

Dicho tema es de escaso conocimiento académico en nuestra región, con relativamente poca bibliografía en comparación con otros temas toxicológicos y con escasa evidencia nacional; con lo cual se hace más interesante aun.

El estudio de dicho tema surge a partir de un caso clínico atendido en el Hospital de niños Ricardo Gutiérrez, en la Unidad de Toxicología.

*Con el **objetivo** de ampliar la bibliografía en este tema, tener los conocimientos necesarios para la atención precoz y oportuna de futuros “infrecuentes e interesantes” casos y poder plantearnos diagnósticos diferenciales en cuadros clínicos presentados como sintomatología similar.*

Esta revisión se encuentra basada en bibliografía internacional (casos clínicos, reportes, serie de casos, conocimiento de profesionales y libros de Toxicología clínica), para poder aplicarla al caso clínico y lograr amplificar dicha escasa bibliografía escrita en nuestra región, ya que no nos encontramos en zonas endémicas; sin embargo se presentan casos importados, por lo que debemos poder reconocerla.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Comenzare comentando las características del caso clínico, para lograr situarnos en dicha atención asistencial.

Paciente femenina de 39 años de edad, sin antecedentes de relevancia que consulta, derivada por la pediatra de su hijo, porque 2 meses previo a la consulta el grupo familiar (dos adultos y dos menores), junto con otros familiares según relato de la paciente sufrieron una intoxicación alimentaria por consumo de pescado mientras vacacionaban en la isla de Moorea en la costa del Pacífico (Polinesia Francesa).

Refiere que pescaron, por sus propios medios, un pez que lo describen como grande y colorido, lo cocinaron a la parrilla e inmediatamente lo consumieron.

A las 3 horas de la ingesta comenzaron con síntomas. La paciente presento mareos, bradicardia, prurito, vómitos y temblores; por lo que consulto en guardia donde estuvo 24 hs internada y se realizó en diagnóstico de intoxicación alimentaria por Ciguatera y se indicó tratamiento con hidratación endovenosa e inotrópicos y una vez cedidos los síntomas fue dada de alta.

Al momento de la consulta, dos meses después del cuadro agudo, la paciente refiere continuar con síntomas: cansancio, artralgias, prurito generalizado y parestesias a predominio en miembros superiores.

Al examen físico se encontraba en buen estado general, afebril, en suficiencia cardiorrespiratoria, con signos vitales dentro de parámetros normales.

El resto del grupo familiar presento en el momento agudo un cuadro de gastroenteritis con vómitos y diarrea de manejo ambulatorio, y al momento de la consulta (2 meses después) solo presenta una leve sensación de prurito generalizado y cansancio.

Con lo cual decidimos seguir a todo el grupo familiar pero hicimos hincapié en la paciente **índice**, quien presentaba una clínica florida de un cuadro que impresionaba crónico a predominio neurológico.

Pero la gran pregunta fue: ¿Cómo continuamos con el caso frente a la escasa experiencia?

CIGUATERA- REVISION BIBLIOGRAFICA

ANCEDENTES HISTORICOS

Comencemos por el principio...

Según cuenta la historia la Ciguatera no es un fenómeno nuevo.

Existen registros en la historia antigua tanto en: "La Odisea de Homero" 800 AC, en un brote descrito en China en el año 356 AC y en las épocas de Alejandro Magno (323-356 AC), donde ya describían que les prohibían a los soldados consumir peces, para evitar ciertas patologías.

Entre los años 1000-1450 comienza a asociarse este tipo de patologías con movimientos migratorios y con ciertos cambios en la dieta de los habitantes de la Polinesia.

El primer registro de intoxicación se cree que fue en el año 1511 donde Pedro Mártir de Angleria, un cronista de las Indias, el describió el primer caso en las Antillas Occidentales.

En 1606 Fernández de Quiroz recogió el primer caso masivo en el Pacífico.

A continuación uno de los acontecimientos que más relevancia histórica tuvo fue en 1744 donde el Capitán James Cook (navegante inglés), enumeró varios brotes sufridos por su tripulación, en Nueva Caledonia, Polinesia Francesa y en el Pacífico Sur.

El término "*Ciguatera*" se lo asignó Antonio Parra en 1787 en Cuba haciendo hincapié al consumo de "*Cigua*", un tipo de caracol marino (*gastropodo Littorina*).

Livonia Pica) que se consumía en el Caribe en forma de Ceviche, en el habla inglesa lo definían como “Siwa”. Luego paso a ser: “la intoxicación por pescado de arrecifes”.

Continuaron las investigaciones, hasta que el año 1959 el Dr. Randall describe la primera hipótesis de una toxina que pudiera generarse en el microalga y almacenarse en peces herbívoros donde finalmente dañarían a su depredador.

El Dr. Scheuer continúa los estudios previos y logra identificar por primera vez en la historia de la ciguatera la Ciguatoxina.

En el año 1977 el Dr. Yamamoto y colaboradores logran identificar un dinoflagelado capaz de producir dicha toxina descrita previamente, y finalmente en el año 1989 el Dr. Murata logra describir la estructura química de la ciguatoxina y del dinoflagelado y lo bautiza “Gambierdiescuscus toxicus”.

DESCRIPCION GENERAL

La ciguatera es una forma de **intoxicación alimentaria** por la ingesta de peces que se alimentan o habitan en los arrecifes coralinos. Es endémica en los trópicos y subtropicales debido al consumo de los peces denominados “ciguatos” (con capacidad de producir la enfermedad).

Pertenece al grupo de toxo-infecciones alimentarias, conjunto de enfermedades que se producen tras el consumo de alimentos contaminados por microorganismos patógenos, toxinas microbianas, naturales o productos químicos.

En este caso el alimento contaminado de una amplia gama de diferentes especies de peces que desarrollaremos, lo cuales desarrollan distintos tipos de toxinas a desarrollar, entre ellas la principal es la CIGUATOXINA, la cual será la protagonista de esta investigación, para poder comprender con profundidad su mecanismo de acción, y de esta forma comprender los síntomas clínicos que presenta aquella persona intoxicada con dicha toxina.

Es de gran relevancia hacer hincapié en la distribución epidemiológica y las distintas fuentes existentes de dicha intoxicación en todo el planisferio, para poder comprender la aparición de los pocos casos registrados, comprender cuales son los factores epidemiológicos que influyen en la aparición de nuevos casos en zonas no comunes y finalmente poder implementar medidas preventivas para lograr disminuir el número de casos. En este caso utilizare como fuentes bibliográficas reportes de casos.

Desarrollare en mayor profundidad el cuadro clínico de dicha intoxicación, tanto en cuadros agudos como en casos crónicos, con el objetivo de ampliar conocimientos clínicos poco descritos en la bibliografía común, para poder

usarlos como herramienta a la hora de realizar un diagnóstico clínico precoz y poder tomar las medidas terapéuticas.

Finalmente se hará un detalle de las distintas medidas terapéuticas y preventivas, tanto las habituales y descritas de la historia antigua introductoria, como en aquellas más nuevas, desconocidas y prometedoras.

GENERALIDADES:

DEFINICIÓN

La ciguatera es un tipo de intoxicación alimentaria que ocurre cuando un ser humano consume peces, usualmente encontrados cerca de los arrecifes coralinos, que tienen en sus tejidos toxinas adquiridas al comer algas microscópicas asociadas al dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*. A simple vista es imposible determinar si el pescado está contaminado con la toxina ya que los peces que acumulan ésta toxina no muestran signos ni síntomas de enfermedad. Tampoco muestran cambios en su color ni sabor. La toxina no muere a altas temperaturas al cocinarse ni al congelarlas. Por eso es que no se recomienda consumir peces que provienen de aguas profundas cercanas a los arrecifes de coral.

La cadena de envenenamiento con ciguatera comienza cuando animales herbívoros consumen los dinoflagelados y sus toxinas, las cuales se concentran y acumulan y las pasan a eslabones más altos en la cadena trófica.

Existen falsos mitos con respecto a esta intoxicación, como son: que si la cocción se hace con leche ya no es riesgoso. Uno de los más comunes y peligrosos de los mitos es aquel que dice que si se le agrega limón o vinagre al alimento la toxina se inactiva, se sabe que es al revés: estos ácidos logran aumentar la absorción y la gravedad del cuadro y por último hay quien dice que ciertos animales como las moscas, los pájaros y los gatos no comen pescado contaminado y los utilizan como un tipo de "triage" para determinar posible contaminación del alimento. Esto también sabemos que es falso, ya que el hecho de contener toxina no cambia las características morfológicas ni odoríficas de dicho alimento, con lo cual el animal no podría percibir la presencia de dicha toxina en el alimento.

Si bien se sabe que esta intoxicación afecta especialmente a la población de mucha pobreza, que se alimenta de lo que pesca, algunos dicen que si a la carne de pescado se le frota una moneda y esta brilla tiene ciguatera, la devaluación de los navegantes hizo que al principio se creyera en las monedas de oro, luego en la plata, y ahora parece que cualquier aleación funciona. Se dice que sólo se produce (en el hemisferio norte) en los meses que no tienen la letra "r". Lo que

sí es cierto que cuando aumenta la temperatura del agua aumenta el riesgo, pero de ahí a apostar la salud a una sola letra hay mucha distancia.

Están descritos aproximadamente 20.000-50.000 casos/año en todo el mundo, la mayoría de los casos en zonas tropicales y subtropicales (latitudes de 35° norte y 35° sur) , donde proliferan los arrecifes de coral. Dichas zonas presentan menor turbulencia y mayor salinidad, lo cual favorece el desarrollo de las toxinas.

Esta descrita una tasa de mortalidad menor al 0.5%, dato de gran relevancia epidemiológica.

Sin embargo en varios trabajos publicados se plantea el hecho de estar frente a un caso donde existe alta tasa de subdiagnostico.

Es un importante problema de Salud Pública, principalmente en las zonas del Caribe, Pacifico y el Océano Indico. Sin bien fuera de estas zonas es una evento excepcional se está empezando a ver casos por exportación de pescado.

Existen más de 400 especies marinas que puede acumular CIGUATOXINA, las más conocidas son: barracuda, pargos, medregal, el carite, meros y las chernas. Este descrito en casos excepcionales que los consumidores primarios (peces e invertebrados herbívoros) pueden también cursar la intoxicación con ciguatera.

Si bien la principal toxina responsable del cuadro clínico es la Ciguatoxina, se conocen más de 10 toxinas descritas, que pueden participar en la producción de síntomas. Las más conocidas luego de la ciguatoxina son la Maitoxina y la Escaritoxina.

Esta intoxicación alimentaria corresponde a la Clasificación: **CIE10: T61.0 CIE9: 988.0**. Se utiliza este acrónimo para la clasificación internacional de enfermedades según ICD (de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) y corresponde a una patología de denuncia obligatoria.

LOS DINOFLAGELADOS

Los dinoflagelados son organismos unicelulares que a la observación microscópica se puede observar que presentan dos extensiones en forma de látigo (los flagelos) de diferentes tamaños, las cuales usan para la locomoción y causan la característica trayectoria natatoria en espiral.

Algunos dinoflagelados son fotosintéticos y de vida libre, otros son autotróficos y/o simbióticos. Algunos presentan características depredadoras y otros son parasíticos.

Grandes floraciones de dinoflagelados a veces imparten un color rojizo a las aguas.



La especie más frecuentemente asociada con la ciguatera es el dinoflagelado fotosintético *Gamberdiscus toxicus*. Esta especie normalmente vive como epifita en otras algas mayores o en la superficie de corales muertos. Aunque puede dispersarse a nuevas regiones en pedazos de algas flotantes, esta especie no forma parte de las mareas rojas. Crecen próximos a los arrecifes de coral y colonizan las algas.

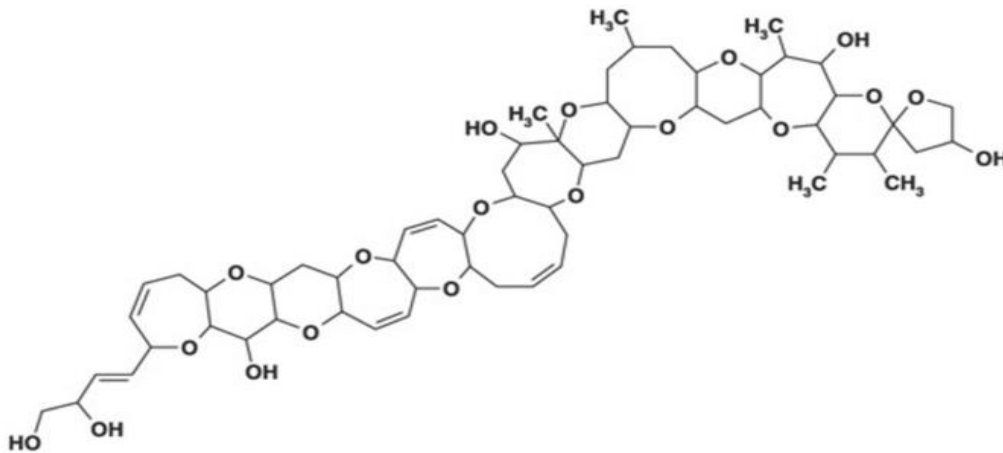
Existe una hipótesis que plantea que como consecuencia del calentamiento global, podría aumentar la tasa de mortalidad de ciertos corales de arrecife y esto estimular un mayor desarrollo de los dinoflagelados, con mayor posibilidad de producción de toxinas.

CARACTERISTICAS DE LA TOXINA

CIGUATOXINA:

Su principal característica es su TERMOESTABILIDAD

Su fórmula química es C₆₀H₈₆O₁₉



Es estable al calor, cocción y a la congelación. No tiene color, olor ni sabor. Por esto el pescado con ciguatera “parece, sabe y huele normal”.

Su nitrógeno cuaternario le da la estabilidad en el jugo gástrico y al calor/frío (congelación)

Su estructura lipofílica le permite atravesar placenta y leche materna.

Aquellos peces que la contienen suelen presentar una concentración de la misma de 1 PPM.

Cuando están en el interior de los peces sufren transformaciones, como disminución en su polaridad, lo cual genera análogos más potentes.

Esta describe que la ciguatera del Caribe tiene diferencias con la del Pacífico. En uno de los principales estudios comparativos realizados en el centro internacional de Microbiología en Londres (a cargo del Doctor Richard Lewis), donde se compararon dichas toxinas, se ha llegado a la conclusión de que la Ciguatera del Pacífico es 10 veces más tóxica que la oriunda del Caribe.

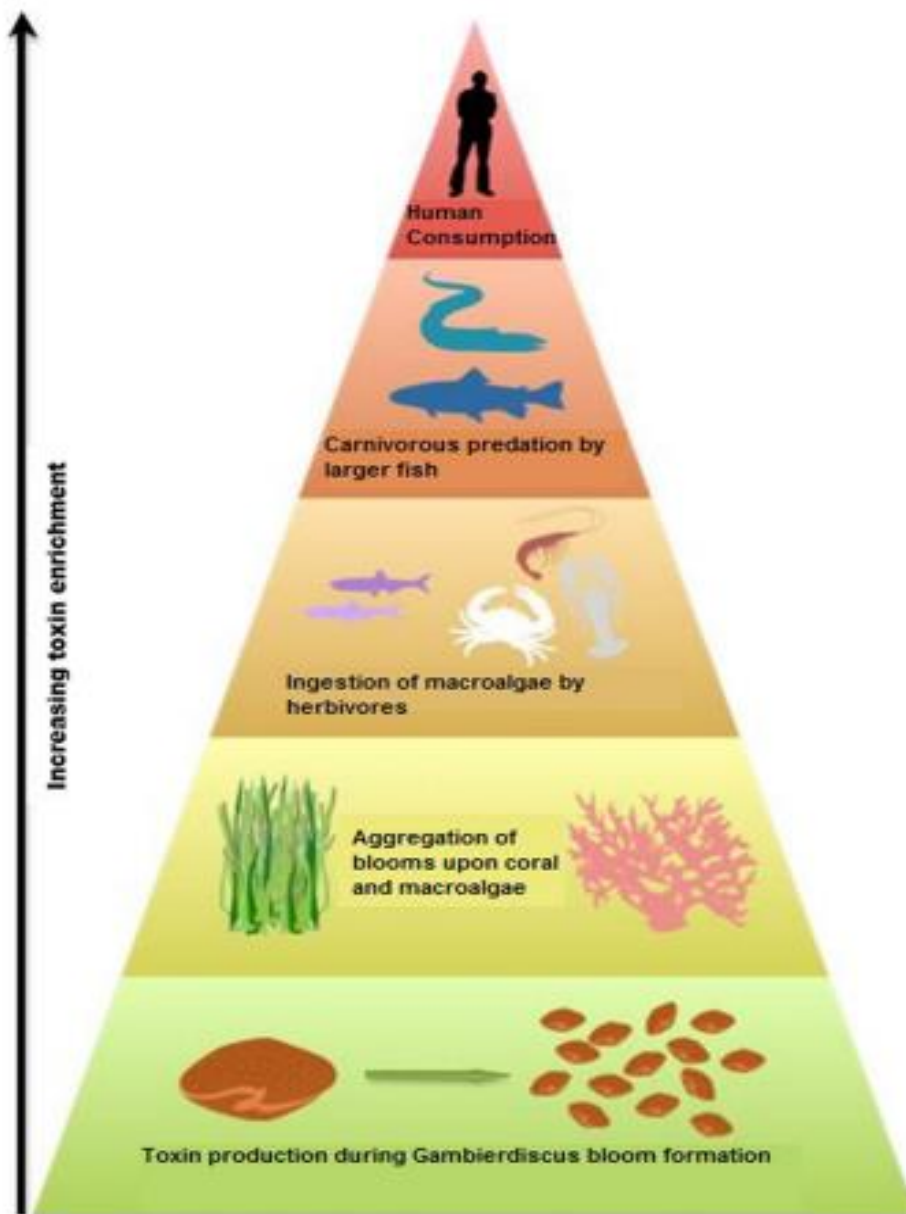
Estas toxinas se bioacumulan en los peces herbívoros en los arrecifes y en sus depredadores (peces carnívoros).

La enfermedad la producen un conjunto de toxinas como: ciguatera, maitotoxina, scaritoxina, ciguaterina y, recientemente, se han incluido el ácido akodaico, el gambieron y la palitoxina

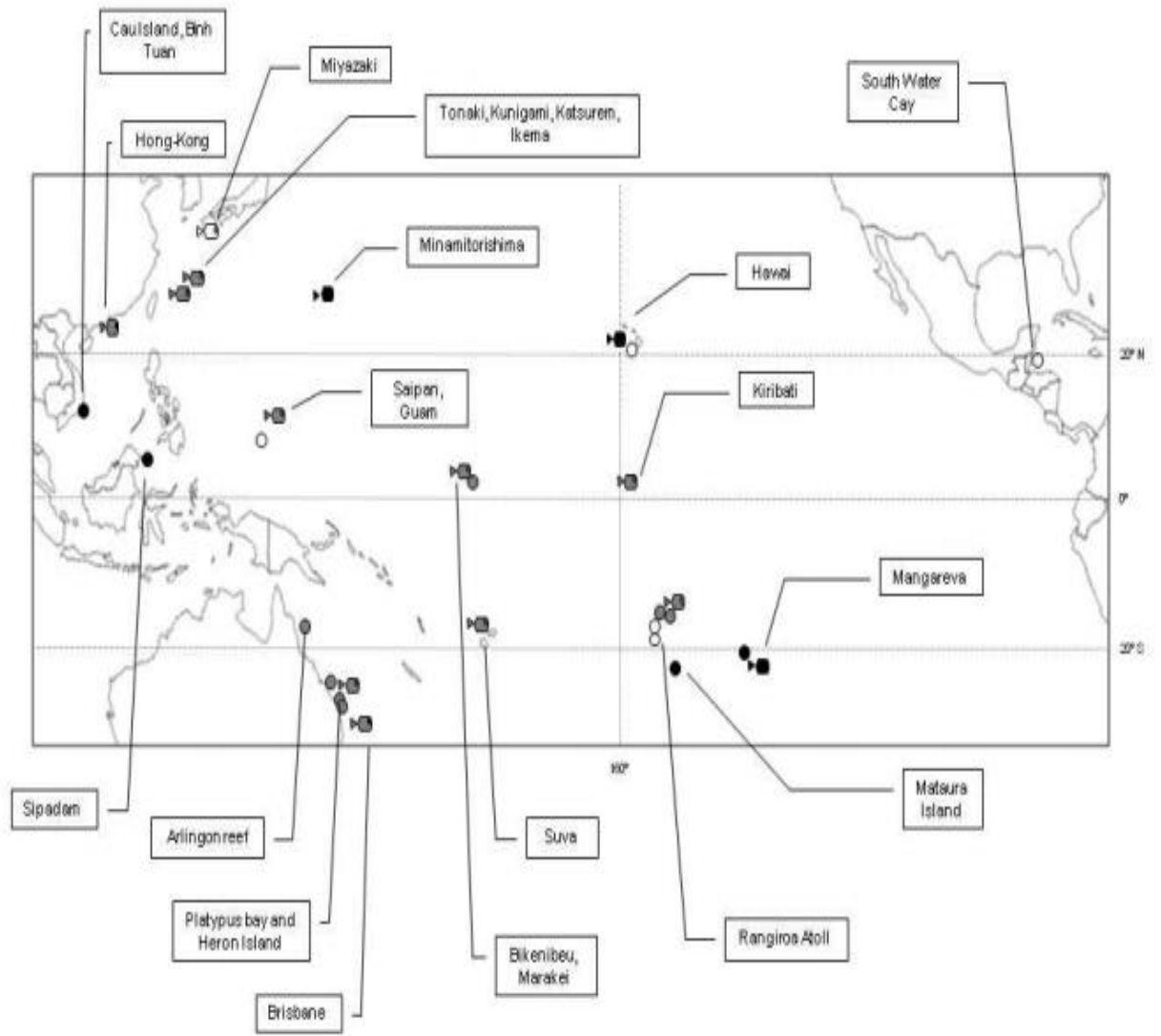
La mayoría de las toxinas son hidrosolubles, a diferencia de la ciguatera que es liposoluble.

La Maitoxina suele ser más potente pero al ser hidrosoluble son de más fácil eliminación y raramente se bioacumulan.

El gambieron es liposoluble e inhibe canales de potasio, aunque suele ser de baja toxicidad.



De las distintas CIGUATOXINAS que existen la más estudiada es la tipo 1 originada en el pacífico (P-CTX1). Esta se bioacumula y biotransforma. Es altamente tóxica ya que posee un número importante de oxígenos (O₂) lo cual aumenta la polaridad, hecho que aumenta la toxicidad en ambientes de altas temperaturas.



En la imagen se puede observar los sitios donde los tipos de CIGUATOXINA fueron encontrados. En color gris la tipo 1, en blanco la tipo 2 y en negro ambas. Por otro lado en círculo se señala aquellas encontradas en dinoflagelados y con forma de pez aquellas encontradas en peces ciguatos.

FUENTES Y DISTRIBUCION EPIDEMIOLOGICA

El tamaño del pez no es predictor de toxicidad.

Ejemplo de algunos peces portadores de la ciguatoxina:

- | | | |
|-------------|---------------|---------------------|
| -Morenas | -Pargos | -Caballa |
| -Barracuda | -Pez cirujano | - Macarela española |
| -Gruñón | -Pez loro | -Jubilo |
| -Jacks | -Labridos | -Pez tigre |
| -Amberjacks | -Pez cerdo | -Canela |

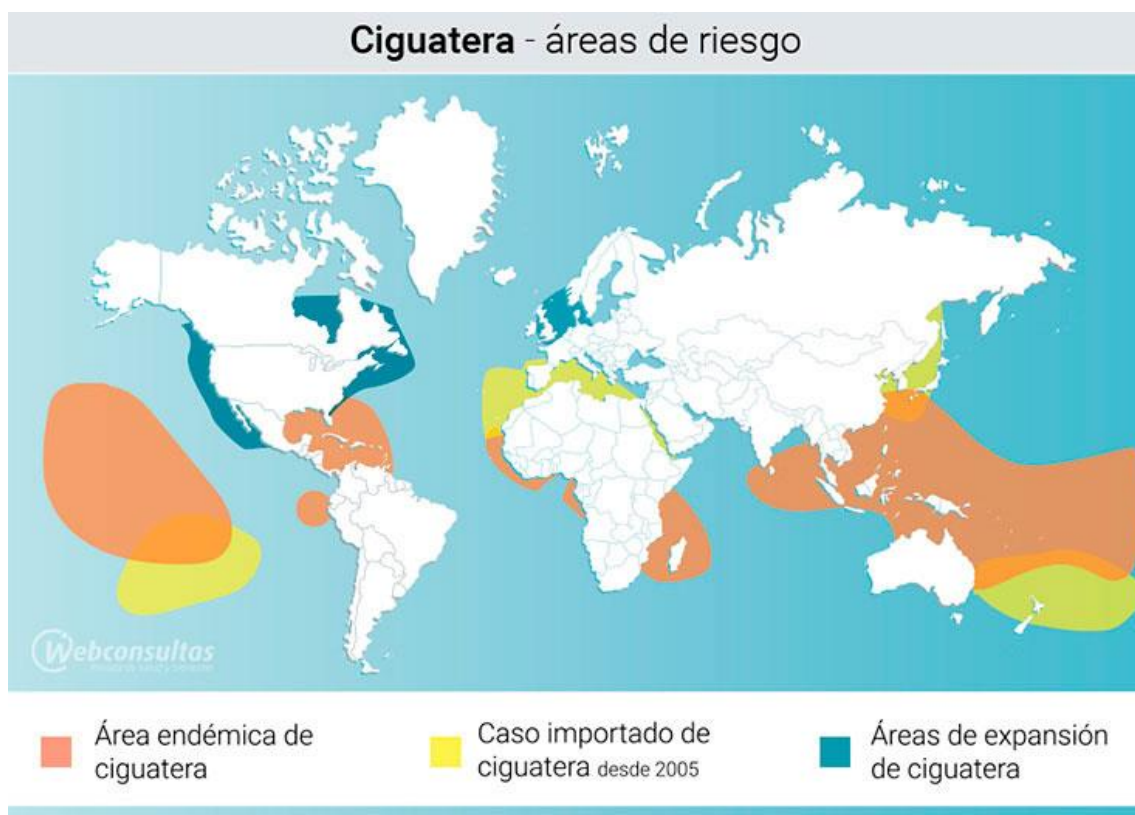


La barracuda sería la variedad más preocupante, según las estadísticas y la morena la que genera los cuadros más graves.

Brote epidémico: incidente en el cual dos o más personas presentan la misma enfermedad, luego de la ingesta del mismo alimento o agua.

Definición de un caso: Síntomas característicos hasta las 48 hs, por ingesta de un pez en zona endémica. Entendiendo los síntomas característicos como: náuseas, vómitos y diarrea antes que los síntomas neurológicos, generalmente hasta 12 hs pos consumo, hipotensión, bradicardia y síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), mialgias, artralgias.

Las principales zonas afectadas son: el Caribe, las islas de pacífico y las del océano Índico. Siendo entre ellas las “islas del Pacífico” las que registran mayor cantidad de casos anuales. Sin embargo se están viendo modificaciones en los últimos años, donde están apareciendo casos en zonas atípicas, como por ejemplo Cuba y España; se cree que este fenómeno está siendo provocado por la exportación de pescado.



Por otro lado una de las teorías más innovadoras es que como consecuencia del aumento del calentamiento global podría estar aumentando la tasa de mortalidad de los corales y esta favorecería la producción de una mayor tasa de dinoflagelados (*G. Toxicus*), consecuentemente aumenta la tasa de toxina producida.

Otros factores relacionados con aumento en la tasa de producción se asocian con el aumento de degradación de las costas marinas y el aumento en la explotación de las mismas. También esta descrito el aumento de casos en épocas de ciclones.

Por otro lado al aumentar el turismo a gran escala se está comenzando a tratar casos de Ciguatera, sobre todo el cuadro crónico en los países natales del

paciente que viaja a zona endémica. Con lo cual en dicho caso se comienzan a tomar medidas terapéuticas en países que no solían manejar dicha patología, como fue en este caso en particular.

Existen distintos estudios estadísticos/ epidemiológicos sobre tasa de Ciguatera en el mundo: uno de los más completos y comentados es aquel realizado en las islas del Pacífico en el periodo de 1998-2008 donde se pudo observar un aumento de la incidencia, ya que durante esos años la tasa de infección fue de 194 casos cada 100000 personas, en comparación con los 104 casos/100000 personas registrados en los años 1973-1983. Por otro lado describen que existe una alta tasa de subdiagnóstico, ya que solo se registra de un 2-10%, sabiendo que esta patología es de NOTIFICACION OBLIGATORIA a nivel mundial. En este mismo estudio esta discriminada la incidencia por zonas, donde se observan las siguientes diferencias:

-Oceanía: 0.5 casos/10000/año

-Hawái: 5.8 casos/10000/año

-Polinesia Francesa: 5.8 casos/10000/año

De dicho estudio se concluye que hubo un aumento de la incidencia de un 25%, ya que se registraron 500000 casos en los últimos 35 años, hacen hincapié en que dicho aumento puede deberse a distintos factores: por un lado al déficit de control y medidas gubernamentales, por otro lado a cambios del entorno físico como son el aumento del calentamiento global, las temperaturas extremas y la degradación de arrecifes corales, y ciertos cambios en hábitos humanos como son la dieta y ciertas patologías que podrían generar mayores complicaciones.

Conocer los medios físicos que aumentan la sobrevida de la CIGUATERA nos permite reducir su impacto adverso

Se asume que el dato más relevante desde el punto de epidemiológico, es el número estimado de casos a nivel mundial de 50.000 casos/año, lo que significa 3 personas intoxicadas de cada 100 en el mundo entero.

Existen casos reportados de dicha intoxicación en embarazadas y hasta el momento los reportes muestran que si la enfermedad es adquirida en el primer o en el segundo trimestre de embarazo no se han observado alteraciones en el feto, mientras que si es adquirida en el tercer trimestre de embarazo se han encontrado casos de rash facial y miotonias en dichos fetos.

TOXICOCINETICA

En el pez la toxina se acumula en musculo y vísceras y biotransforma, sin sufrir cambios estructurales y sin provocar cambios físicos ni químicos en el animal y sin generarle síntomas. Motivo por el cual el pez no sufre cambios en olor, gusto ni aspecto.

Esta describe que la toxina sufre una oxidación al pasar del dinoflagelado al pez, lo cual la hace 10 veces más toxica.

Con respecto a la toxicocinética en el cuerpo humano, este es una de los aspectos más desconocidos de dicha intoxicación. Son pocos los estudios y reportes que afirmen esta información.

A priori se conoce que se absorbe por vía oral, donde no se ve afectada por la acidez del jugo gástrico, ya que su nitrógeno cuaternario le da resistencia al mismo, como también ocurre con los extremos de temperaturas y que no hay una amplia relación entre concentración de la toxina y gravedad de síntomas.

Se absorbe a nivel intestinal, donde como consecuencia de su mecanismo de acción, que será desarrollado posteriormente, se genera un aumento del calcio intracelular en células de la mucosa entérica y esta sería la causa del síntoma inicial del cuadro, la diarrea acuosa.

La distribución es amplia, por sus características lipofílicas atraviesa membranas como son BHE, placenta y lactancia materna. Esta característica explicaría su poder de acumulación en tejido adiposo por periodos prolongados, justificando cuadros crónicos e intermitentes.

Los principales órganos blancos donde se distribuye y genera diferentes síntomas son el sistema nervioso, gastrointestinal y cardiaco.

Su metabolismo es desconocido, aun no se han detectado metabolitos de dicha toxina, y tampoco se asume que sea hepático. Las teorías más contundentes plantean que no sufre metabolismo y por eso se acumula con mismas características que las iniciales.

Su eliminación es principalmente renal.

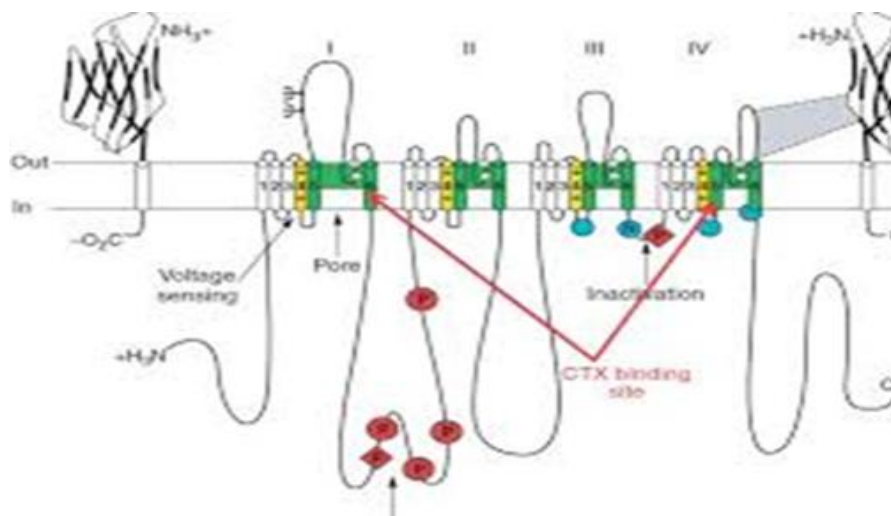
TOXICODINAMIA

Se describe la dinámica de la CIGUATOXINA principalmente y con mayor profundidad, ya que es la única toxina relativamente estudiada, en comparación con el resto de las toxinas implicadas.

Con respecto a la ciguatoxina, su mecanismo de acción no es aun completamente definido.

Lo descrito hasta el momento plantea como principal mecanismo de acción a la unión de la toxina a canales de sodio, cuya consecuencia es el aumento del calcio intracelular, lo cual genera un aumento en el AMPc. Se genera una despolarización de membrana (excitabilidad en la misma) que podría generar síntomas adrenérgicos y colinérgicos.

Cabe destacar que este mecanismo de acción es opuesto al caso de la tetrodotoxina y saxitoxina, ya que estas últimas *bloquean* los canales de sodio.



Ciguatoxina: Mecanismo de acción

Este dato nos permite reconocer las diferencias en los datos clínicos y así poder hacer diagnóstico diferencial.

El aumento de calcio intracelular, se asocia con el aumento en la presión osmótica, con lo cual podría explicar el EDEMA a nivel axonal y cardiovascular y el síntoma inicial y cardinal de la diarrea acuosa.

Al verse afectados los canales de sodio, se pierde la rápida recuperación neuronal.

Se cree que a nivel neuronal, que es uno de los principales lugares de acción, se ve afectada principalmente la **pequeña fibra**, por despolarización de fibras alfa, gama y épsilon. Lo cual explicaría el aumento en la nocicepción y la inversión en la sensibilidad del frío y el calor.

Por otro lado está descrito que la unión a dichos receptores de sodio, sería irreversible con un efecto *permanente* con lo cual se requiere síntesis de nuevos receptores. Esto y la estructura lipofílica de la toxina podría explicar la cronicidad de ciertos síntomas neurológicos.

Otras de las teorías propuestas para explicar el efecto crónico de la ciguatoxina es que al generar un daño oxidativo por disminución del NAD, se produciría disminución en la producción de mitocondrias, daño en el ADN y daño axonal.

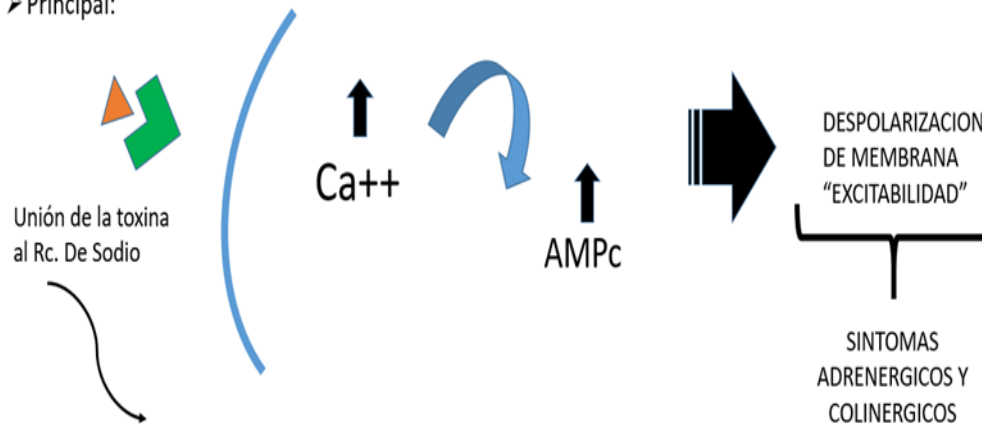
Ciertos efectos cardíacos y hemodinámicos podrían ser causados por la acción inhibitoria de las toxinas en la inervación vasomotora del nervio Vago (quien regula estímulos simpáticos en la resistencia vascular y el ritmo cardíaco), por lo que se desarrolla la bradicardia e hipotensión.

Uno de los síntomas característicos, casi patognomónicos como son los cambios en la percepción de la temperatura en los pacientes intoxicados, se cree que es por el daño en astrocitos y células de la glía, por daño a nivel de la corteza singular anterior.

Como fue explicado anteriormente el mecanismo de acción del resto de las toxinas es aún incierto, sin embargo se cree que la MAITOXINA podría aumentar los niveles de calcio intracelular, estimulando su entrada por algún mecanismo desconocido aun y por otro lado que la ESCARITOXINA aumentaría la permeabilidad de canales de sodio. Con lo cual todas las toxinas tendrían un efecto sinérgico.

CIGUATOXINA: MECANISMO DE ACCION

➤ Principal:



Podría ser **irreversible** con un efecto permanente → se requiere síntesis de nuevos receptores. Esto y la estructura lipofílica de la toxina podría explicar la cronicidad de ciertos síntomas neurológicos.

➤ Otro mecanismo descrito (secundario)



CLINICA

GENERALIDADES

El cuadro clínico desarrolla diferentes síntomas según el tiempo transcurrido, predominando los síntomas gastrointestinales en el momento agudo y los neurológicos en periodos más tardíos.

Lo paradigmático es el tiempo de evolución desconocido ya que se han descritos cuadros crónicos de años de evolución, sin poder determinar cuál es el tiempo máximo de expresión del mismo y cuáles podrían ser los factores predisponentes para dicha evolución.

La clínica se caracteriza por tener tres grandes sistemas blanco: sistema gastrointestinal, sistema nervioso y cardiaco.

CLINICA AGUDA:

Los síntomas suelen comenzar entre las dos y las 12 horas de la ingesta del pez con toxinas descritas, principalmente Ciguatoxina.

Los síntomas iniciales suelen autolimitarse en 48 hs.

Los pacientes suelen presentar cuadros de diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Suelen ser una gastroenteritis sin fiebre, que en ciertas ocasiones puede generar cuadros de deshidratación secundaria, por el gran aumento de pérdidas. En cuyo caso es fundamental hidratar al paciente prontamente.

Con el correr de las horas, entre las 24 y 30 horas suelen aparecer los síntomas neurológicos y síntomas autonómicos graves.

Entre los síntomas neurológicos se destacan: el adormecimiento y hormigueo en boca, manos y pies, dolor dental, hipersensibilidad al frío e inversión de las sensaciones de frío y calor (*este síntoma figura en muchos de los reportes y papers evaluados, referidos repetitivamente por los pacientes*), disfonía, ataxia, depresión y ansiedad. Esta descrita en escasos casos cuadros de ceguera transitoria.

Los **síntomas característicos** son: ojos llorosos, temblores, entumecimiento de lengua y labios, sabor metálico, inversión en la percepción del frío y del calor (también conocida como disestesia paradójal).

Las parestesias aparecen en el 90% de los casos, principalmente las peribucales y distales y más frecuentemente con agua u objetos fríos.

Sin dudas el síntoma patognomónico son las disestесias con agua u objetos fríos y la descripción de la inversión térmica, consecuencia de la neuropatía sensitiva producto de la intoxicación (nocicepción aumentada por lesión de pequeña fibra).

Se observan síntomas autonómicos como: bradicardia, hipotensión, cianosis, sialorrea, prurito, entre otros.

También se puede observar calambres, mialgias, artralgias, odontalgia, cianosis.

En casos graves puede haber cuadros de parálisis, coma y muerte

Generalmente los síntomas suelen resolver en días o semanas, pero algunos como la fatiga y las parestesias pueden persistir meses e incluso años.

La tasa de mortalidad es baja, alrededor de un 0.1%. Los casos descritos fueron mientras cursaban el cuadro agudo y la causa fue por colapso cardiovascular con paro cardiorrespiratorio.

CLINICA CRONICA:

Esta describe la hipótesis de que como consecuencia de que esta intoxicación no genera ningún tipo de inmunidad descripto hasta la fecha, esto explicaría porque las toxinas se acumulan en el tiempo; con lo cual el paciente podría presentar síntomas por años.

Dentro de los síntomas crónicos más frecuentes se encuentra la FATIGA, por lo que esta mencionado el cuadro de fatiga crónica en estos casos, donde dicho cuadro no se explica por otra causa, descripta en un 5% de los casos.

Se cree que el 5% de los síntomas neurológicos podría persistir de meses a años.

Los pacientes pueden presentar recurrencia de síntomas neurológicos, meses pos ingesta inicial, luego de ingerir ciertos alimentos como: pescado, pollo, cafeína, frutos secos, chocolate, hongos, entre otros (aunque estos NO contengan ciguatoxina, actuarían como gatillo en reactivar toxina acumulada).

La disestesia paradójica, producto de la lesión de pequeña fibra puede tardar más de 10 meses en recuperarse.

Síntomas de intoxicación por ciguatera		
Digestivos	Primeros en aparecer, duran 1 a 2 días	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea
Neurológicos	Múltiples y variados, aparecen algunas horas a 3 días después de la comida y duran semanas a meses	Parestesias linguales y peribucales Parestesias dolorosas de las extremidades Odontalgia (sensación de dientes flojos) Artralgias, mialgias, debilidad Ataxia, vértigo Parálisis respiratoria, estado de coma
Cardiovasculares	Menos frecuentes pero pueden ser graves, resolviéndose por lo general en 3 a 5 días	Bradycardia Hipotensión
Otros		Disnea Sudoración, calosfríos, salivación Rigidez de nuca, prurito

DIAGNÓSTICO:

Se cree que hay un importante número de casos subdiagnosticados y que solo entre un 2-10% es diagnosticado en el momento agudo de la intoxicación.

Es prioritario el diagnóstico clínico.

Se recomienda evaluar el antecedente epidemiológico, ya que el antecedente de ingesta de pescado en zona endémica es crucial para el diagnóstico. Por lo cual es de fundamental relevancia conocer los síntomas característicos, la zona endémicas y recordar el efecto descrito dado gracias al aumento de viajes por el efecto de la globalización, lo cual resulta en la intoxicación de un turista que no se encuentra en su lugar de origen y que de hecho podría presentar síntomas de intoxicación crónica aun ya no estando en la zona endémica; para lograr así hacer un diagnóstico oportuno más allá de la etapa de la enfermedad, para poder implementar medidas terapéuticas que puedan apaciguar los síntomas del paciente.

Uno de los primeros métodos utilizados para determinar la fórmula de la ciguatoxina (C60 H86 O19) fue a través de la espectrometría de masa de alta resolución (HNMR), donde se identificó el grupo hidroxilo primario adecuado para preparar un antígeno necesario para desarrollar un inmunoensayo enzimático.

Actualmente se puede realizar detección de ciguatoxina en peces por el método de Elisa (a través de anticuerpos monoclonales).

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Entre los estudios complementarios descritos en estos pacientes, cabe señalar ciertos datos que podrían ser sugestivos:

* Laboratorio: cuadros acompañados de eosinofilia marcada, aumento de CPK, hipergamaglobulinemia y proteinuria.

* Electromiograma (EMG): presenta afección en la conducción nerviosa, con afección en la velocidad de conducción sensitiva, aumento en el tiempo de latencia y aumentos en periodos refractarios. Se observa lesión de pequeña fibra, la cual se asume como neuropatía desmielinizante y edema en células de Schwann.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

A continuación nombraremos los diagnósticos diferenciales más relevantes y frecuentes, entendiendo que deben existir infinidad de cuadros de similar presentación ya que es dificultoso realizar el diagnóstico de certeza en el caso de la intoxicación por ciguatera.

Los principales cuadros y criterios a tener en cuenta:

- 1- Gastroenteritis común: principalmente de causa viral: en este caso no suele presentar el criterio epidemiológico, suele ser un cuadro más sutil y autolimitado, más frecuente en niños y que se autolimita. Existen casos más graves, menos frecuentes de causa bacteriana, donde la principal complicación es la deshidratación.
- 2- Intoxicación paralizante por moluscos (IPM): también conocida como Marea roja, esta descrito que en este caso a diferencia de Ciguatera no se necesita el sustrato coralino. Por otro lado el mecanismo de acción de la Saxitoxina es el bloqueo de los canales de sodio (mecanismo opuesta al de la ciguatoxina)
- 3- Intoxicación escombroide: cuadro caracterizado por efectos de la histidina trasformada en histamina, cuyo dato clínico es la sintomatología alérgica predominante.
- 4- Intoxicación por peces tetraodontes: en este caso la tetratoxina genera bloqueo de canales de sodio.
- 5- Intoxicación por órganos fosforados: cuadro caracterizado por el bloqueo de la acetilcolinesterasas, lo que aumenta acetilcolina en la brecha sináptica, con lo cual la clínica característica son los síntomas colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) y cronología más rápida.
- 6- Síndrome de Guillan Barre: cuadro autoinmune, con clínica característica de neuropatía ascendente. De progresión más rápida que la ciguatera y con compromiso respiratorio final en la mayoría de la casos que no reciben gammaglobulina.

TRATAMIENTO

Es fundamental el tratamiento de soporte y sintomático, ya que no hay un antídoto específico. Es imprescindible el monitoreo cardíaco.

Dentro del tratamiento sintomático se recomienda metoclopramida o domperidina para las náuseas y vómitos, reposición de líquidos con cristaloides o coloides endovenosos para tratar la hipotensión y evitar la deshidratación, que es la consecuencia más temida. Esta descripción mejora en los síntomas neurológicos como parestesias y disestesias con gabapentin o amitriptilina. Y se recomienda usar hidroxicina y dexclorfeniramina para tratar el prurito.

Es fundamental la hidratación. Si continúa con síntomas neurológicos se recomienda en uso de Manitol al 10% EV 500 ml dosis única, teniendo precaución con la poliuria y la hipotensión como efecto adverso. Esta descripción que el manitol evita el edema cerebral (evitando edema en célula de Schwann) y además actúa como diurético aumentando la eliminación del tóxico.

PREVENCIÓN

No hay datos del desarrollo de inmunidad frente a esta intoxicación.

Con lo cual lo más importante recae en evitar ingesta de pescado en zona endémica, en caso de hacerlo ingerir pequeñas porciones y evitar ingerir vísceras del pescado, ya que esta descripción que es la zona anatómica con mayor concentración de la toxina.

En casos crónicos se desaconseja el consumo de aquellos alimentos mencionados previamente como son: pescado, pollo, cafeína, frutos secos, chocolate, hongos, entre otros (aunque estos NO contengan ciguatoxina) que podrían actuar de gatillo para recurrir en síntomas neurológicos.

Cabe destacar que también pueden generar la recurrencia de síntomas la actividad física, el esfuerzo y la deshidratación.

PREVENCION!!!!

- evitar ingesta de pescado en zona endémica (“vísceras”)
- Se desaconseja el consumo de ciertos alimentos: pescado, pollo, carnes con alto valor proteico, mate, cafeína, frutos secos, chocolate, hongos, entre otros. Si bien estos NO contienen ciguatoxina podrían actuar de gatillo para recurrir en síntomas neurológicos.
- Pueden generar la recurrencia de síntomas la actividad física, el esfuerzo y la deshidratación.

A continuación se muestra la ficha utilizada para informar a los pacientes y así estimular las medidas preventivas y su pronta consulta en caso de presentar síntomas utilizada en las zonas de mayor prevalencia.

Ciguatera Fish Poisoning: Information for Patients

1. **What is ciguatera fish poisoning (CFP)?** CFP is a food poisoning illness caused by eating finfish contaminated with naturally-occurring toxins called "ciguatoxins".
2. **What fish types cause CFP?** CFP is usually caused by eating certain species of finfish, usually those which live or feed near coral reefs.
3. **What are the symptoms?** Patients typically experience symptoms within 6–12 h of eating the fish, and symptoms can include diarrhea, nausea, and/or vomiting, as well as tingling or burning sensations in the hands, feet, and/or mouth, muscle weakness, and fatigue. Some patients also experience circulatory symptoms such as slow heartbeat or low blood pressure.
4. **What should patients do?** If you think you have CFP, go to your nearest emergency room right away. One reason to seek care quickly is that treatments for CFP (i.e., IV mannitol) may be less effective if started more than 72 h after eating the fish. In some places, such as within the United States, if hospital staff do not know about CFP (which may occur in areas where CFP is rare), the patient or their doctor can request a free consultation with a poison control center (1-800-222-1222 in the U.S), to help with diagnosis and treatment.
5. **What about leftover fish?** Patients should bring leftover fish from the meal they ate with them to the emergency room, if possible. The leftovers may be sent for special testing to determine the presence of ciguatera toxins.
6. **Did multiple people share the fish?** Please notify any others who ate the fish that you are sick, and ask them if they are having similar symptoms.
7. **If you have not eaten fish that might contain ciguatoxins within the last 72 h, but you still think you may have CFP,** call your healthcare provider and report your concerns.
8. **How does my doctor know if I have CFP or something else?** A complete medical workup for CFP may include talking with a neurologist, internist, and possibly other specialists to help rule out other conditions with similar symptoms. This is an important step because other conditions may be more easily treated than CFP.
9. **Are there treatments?** Intravenous (IV) mannitol (1 g/kg) is recommended for people with CFP, especially within the first 72 h after eating the fish. Not all healthcare providers are aware of this treatment, since CFP is rare. Note: (1) Medical insurance may not pay for this treatment; and (2) even if you feel better after IV mannitol treatment, you may need to repeat it if symptoms come back.
10. **If I am diagnosed with CFP, what can I do to reduce symptoms and prevent possible relapse of symptoms?** It varies from person to person, but the following may be helpful:
 - Avoid eating fish (salt water and fresh water) until you feel completely well.
 - Avoid alcohol, caffeine, nuts, pork, chicken, and any type of fish for at least the first 3–6 months after intoxication.
 - Do not become dehydrated.
 - Your doctor may prescribe medications to relieve your symptoms.
 - Your doctor may refer you to other medical specialists.
 - Remember, most people recover completely from CFP; it just takes time.
11. **If you have been diagnosed with CFP,** ask your doctor to report your case to the local public health authority so they can record your symptoms. They may need to follow up with you for additional information. This is especially important if other people got sick or if the toxic fish may still be available for people to eat.
12. **For more information about ciguatera fish poisoning,** go to this website: <http://www.cdc.gov/nceh/ciguatera/>.

This information text box from: Friedman, et al., Marine Drugs 2017. DOI:10.3390/md15030072.

CONCLUSIÓN

A partir de la atención de un caso clínico surgió la necesidad de realizar esta búsqueda bibliográfica con el objetivo de ampliar el conocimiento de esta patología difícil de encontrar, ya que no es endémica en nuestro territorio nacional. Sin embargo fue de suma importancia reconocer el impacto del turismo y la globalización en la Toxicología.

Como consecuencia nos encontramos frente a casos de síndromes tóxicos importados, como fue en el caso descrito.

Fue de gran importancia utilizar bibliografía de zona endémica de dicha patología, ya que son ellos quienes tienen experiencia tratando este tipo de pacientes, y así aprender a partir de la experiencia.

Se hizo hincapié en el mecanismo de acción, sobre todo en el mecanismo que genera síntomas neurológicos y a largo plazo, ya que era el cuadro clínico de la paciente tratada.

Sin dudas la intoxicación por Ciguatera es un cuadro clínico poco frecuente, que se origina en zonas endémicas o de extensión generando un cuadro clínico característico tanto agudo como crónico, donde se genera su origen en los dinoflagelados y su transmisión en la cadena trófica con el humano como huésped final. El diagnóstico es principalmente clínico. La principal toxina involucrada es la ciguatoxina, que si bien tiene distintos mecanismos de acción el principal es su unión a los canales de sodio, generando así una excitación de la membrana, lo que justifica el cuadro clínico. Dicho cuadro tiene una clínica aguda principalmente gastrointestinal y una clínica crónica principalmente neurológica. No existe un antídoto que pueda neutralizar el efecto, por lo que el tratamiento es principalmente sintomático y es fundamental hacer hincapié en las medidas de prevención, sobre todo en el caso de viajes a zona endémica.

Finalizo esta monografía recalcando la importancia de la anamnesis ampliada, la búsqueda bibliográfica internacional y agradeciendo profundamente a los colaboradores por su ayuda.

BIBLIOGRAFIA

➤ Libros de especialidad

- * Libro Goldfrank's: Toxicologic emergencies. Lewis S. Nelson
- * Libro Martindale: The complete Drugg Reference, Sean C. Sweetman, Thirty-seventh edition, Ed. Pharmaceutical Press 2011
- * Libro Toxicología de los alimentos: María de la concepción Carrillo. Eduardo Mendoza Martínez.
- * Libro Poisoning and drug overdose Haddad and Winchester's. 4th edition.
- * Libro Toxicologia avanzada: M. Repetto. Diaz de Santos
- * Libro The 5 minute toxicology consult. Editor Richard C. Dart.
- * Libro Toxicologia clínica: Bases para el diagnostico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Santiago Nogue Xarau. Edit Elsevier
- * Manual de Toxicologia para médicos. Carson R. Harris, MD. University of Minnesota. Edit. Elsevier Masson.

➤ Material complementarios: pappers/ archivos de medicina y toxicología

- * International Journal of Food Microbiology 61 (2000) 91–125 www.elsevier.nl/locate/ijfoodmicro Review: Ciguatera: recent advances but the risk remains a, b Leigh Lehane , Richard J. Lewis *National Office of Animal and Plant Health, Agriculture, Fisheries and Forestry — Australia, GPO Box 858, Canberra, ACT 2601, Queensland Department of Primary Industries, Gehrman Laboratories, The University of Queensland, Brisbane, Received 12 April 2000; received in revised form 20 June 2000; accepted 26 June 2000.
- * “Ciguatera poisoning” Kira C Achaibar, Simon Moore, Peter G Bain K C Achaibar Undergraduate Research Opportunity Student P G Bain Reader and Honorary Consultant in Clinical Neurology Department of Clinica Neurosciences, Imperial College London, UK p.bain@ic.ac.uk 10.1136/jnnp.2007.129049
- * Ciguatera Fish Poisoning in the Pacific Islands (1998 to2008) Mark P. Skinner1 Tom D. Brewer2Ron Johnstone3 Lora E. Fleming4,5, Richard J. Lewis National Research Centre for Environmental Toxicology (Entox), The University of Queensland, Queensland, Australia, 2 ARC Centre of Excellence for Coral Reef Studies, Bioscience, The University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia.

*Ciguatera fish poisoning Patrick Armstrong, Peter Murray, Annette Nesdale, Brad Peckler NZMJ 28 October 2016, Vol. 129 No 1444 ISSN 1175-8716 © NZMA www.nzma.org.nz/journal Patrick Armstrong, Emergency Medicine Registrar, Emergency Department, Wellington Hospital, Wellington; Peter Murray, Public Health Registrar, Wellington Regional Public Health, Wellington; Annette Nesdale, Medical Officer of Health, Wellington Regional Public Health, Wellington; Brad Peckler, Emergency Medicine Specialist, Emergency Department, Wellington Hospital, Wellington. Corresponding author: Brad Peckler, Emergency Medicine Specialist, Emergency Department, Wellington Hospital. brad.peckler@ccdhb.org.nz URL: <http://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2016/vol-129-no-1444-28-october-2016/7053>

* "An Updated Review of Ciguatera Fish Poisoning" : Clinical, Epidemiological, Environmental, and Public Health Management Melissa A. Friedman 1,* , Mercedes Fernandez 2 Lorraine C. Backer 3 Robert W. Dickey 4 Jeffrey Bernstein 5,6, Kathleen Schrank 5 Steven Kibler 7 Wendy Stephan 6 Matthew O. Gribble 8 Paul Bienfang 9 Robert E. Bowen 10, Stacey Degrasse 11 Harold A. Flores Quintana 12, Christopher R. Loeffler 12, Richard Weisman 6 Donna Blythe 13 Elisa Berdalet 14, Ram Ayyar 15, Danielle Clarkson-Townsend 8 Karen Swajian 11 Ronald Benner 12, Tom Brewer 16 and Lora E. Fleming

* "Mechanisms and Effects Posed by Neurotoxic Products of Cyanobacteria/Microbial Eukaryotes/Dinoflagellates in Algae Blooms": a Review Fiona D. Mello¹ & Nady Braidy² & Helder Marçal³ & Gilles Guillemin⁴ & Seyed Mohammad Nabavi⁵ & Brett A. Neilan⁶ Received: 8 February 2017 /Revised: 28 June 2017 /Accepted: 5 July 2017 Springer Science+Business Media, LLC 2017. School of Environmental and Life Sciences, The University of Newcastle, Callaghan, NSW 2308, Australia.

* Ladder-Shaped Ion Channel Ligands": Current State of Knowledge Yuri B. Shmukler * and Denis A. Nikishin Group of Embryophysiology, N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 26, Vavilov st, 119334 Moscow, Russia; d.nikishin@idbras.ru Correspondence: ybs@idbras.ru; Tel.: +7-499-135-00-52 Received: 16 June 2017; Accepted: 14 July 2017; Published: 20 July 2017.

* "Aislamiento y algunas propiedades de la ciguatoxina". Agosto de 1989 Revista de psicología aplicada 1 (2): 183-188 DOI: 10.1007 / BF00003882 "Isolation and some properties of ciguatoxin" A.M. Legrand', M. Litaudon', J.N. Genthon', R. Bagnis¹ & T. Yasumoto² Institut Territorial de Recherches Médicales Louis Malarde, Papeete, Tahiti, French Polynesia; ²Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Tsutsumidori-Amamiya, Sendai 981, Japan (*author for correspondence) Received 24 January 1989; accepted in revised form 10 April 1989 Key words: ciguatoxin, ciguatera, Gambierdiscus toxicus, moray eel, purification, ¹H NMR

*"Safety Assessment including Current and Emerging Issues in Toxicologic Pathology " Philip F. Solter, Val R. Beasley, in Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition), 2013.

* "Cardiovascular Toxicity from Marine Envenomation" Benjamin Seymour,¹ Athena Andreosso,² and Jamie Seymour³School of Medicine and Dentistry, Faculty of Medicine, Health and Molecular Sciences, James Cook University, Cairns, Australia Queensland Tropical Health Alliance, School of Public Health and Tropical Medicine, Centre for Biodiscovery and Molecular Development of Therapeutics, and Faculty of Medicine, Health and Molecular Sciences, James Cook University, Cairns, Australia Australian Institute of Tropical Health and Medicine, Queensland Tropical Health Alliance, School of Public Health and Tropical Medicine, Centre for Biodiscovery and Molecular Development of Therapeutics, Faculty of Medicine, Health and Molecular Sciences, JamesCook University, Cairns, Australia.

* "Ciguatoxin Occurrence in Food-Web Components of a Cuban Coral Reef Ecosystem:Risk-Assessment Implications" Lisbet Díaz-Asencio Rachel J. Clausing , Mark Vandersea Donaida Chamero-Lago Miguel Gómez-Batista Joan I. Hernández-Albernas Nicolas Chomérat Gabriel Rojas-Abrahantes R. Wayne Litaker ,Patricia Tester Jorge Diogène Carlos M. Alonso-Hernández 1,2 and Marie-Yasmine Dechraoui Bottein Centro de Estudios Ambientales de Cienfuegos, Ciudad Nuclear, Cienfuegos 59350, Cuba.

AGRADECIMIENTOS

* Asesor científico: Doctor en Veterinaria Adolfo de Roodt.

* Asesor científica: Doctora en Bioquímica Alicia Faletti.

* Secretaria y bibliotecaria del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Alejandra Cao.

