

# Ciguatera

- Dr. Carlos Alberto Valiente Márquez<sup>1</sup>
- Dr. Jahazel del Corral García<sup>2</sup>
- Dr. Emilio del Corral Morales<sup>3</sup>
- Dr. Jorge Alberto Castañeda Hernández<sup>4</sup>
- Dr. Iván Mora Pérez<sup>5</sup>
- Dr. Lázaro Piñeiro Hernández<sup>6</sup>

- *Palabras clave*

Ciguatera, intoxicación por pescado, toxinas.

## Resumen

La ciguatera es la más común de las intoxicaciones producidas por peces. Es considerada un problema de salud a escala mundial y es una enfermedad endémica en países tropicales y subtropicales. Los casos se encuentran con más frecuencia en los océanos Atlántico, Pacífico e Índico y en regiones del Caribe; Cuba, nuestro archipiélago, no escapa a ella.

En el presente artículo se presenta una revisión bibliográfica sobre esta intoxicación, y se considera que en Cuba, tanto en el currículo de pregrado como en el modelo formativo del especialista en Medicina General Integral, el tema no está contemplado en el programa de estudios.

## Desarrollo

La ciguatera es la más común de las intoxicaciones producidas por peces<sup>1,2</sup> y la más frecuente de las intoxicaciones ocasionadas en viajeros por pescado.<sup>3</sup> Vivimos en un archipiélago donde, de una manera u otra, nuestra población puede consumir un producto de la naturaleza tanpreciado como es el pescado. Nuestra área no está exenta.

Debe su nombre a la cultura indígena y proviene de un caracol endémico de nuestras costas llamado cigua (*Citarum Price*).<sup>4,5</sup> En 1511 los indios describieron una condición que se caracterizaba por dolor abdo-

minal, náusea, vómito, diarrea, sensación de hormigueo alrededor de la boca y en las manos, además de cierta debilidad en las piernas después de comer cierto tipo de pescado.<sup>6</sup>

Sin embargo, hay referencias chinas de peces ciguatóxicos que datan de la dinastía Ch'én T'Sang-Chi (618-907 A.C.).<sup>7</sup> El explorador español Pedro de Quiros mientras navegaba por las costas de las Islas de New Hebrides detectó ciguatera tras la ingestión de pargos en 1606. El capitán Cook y su tripulación sufrieron ciguatera tras la ingestión de la misma especie capturada en las aguas de las Islas New Hebrides el 23 de julio de 1774;<sup>7</sup> posteriormente en 1786 el cirujano naval William Anderson (cirujano del barco del capitán Cook) describió por primera vez los efectos neurológicos de la ciguatera.<sup>8</sup> Una descripción similar, pero del síndrome clínico en el Caribe fue descrita por primera vez por el portugués Don Antonio Parra y fue publicada en La Habana, Cuba, en 1787.<sup>7,9</sup>

En 1880 el Dr. Juan Vilano expresó conclusiones establecidas sobre los peces que producían ciguatera.<sup>10</sup> El término de ciguatera fue comúnmente usado en el Caribe durante los siglos XVIII y XIX para denominar todos los tipos de *ichthyosarcotismo* excepto el *tetradotoxismo*. Hoy en día el término es más específico y se refiere sólo a la intoxicación por pescado caracterizada por síntomas gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares.<sup>9</sup>

## Epidemiología

La ciguatera es considerada un problema de salud a escala mundial.<sup>11</sup> Es una enfermedad endémica de países tropicales y subtropicales, localizada entre los 35° de latitud norte y sur,<sup>12-14</sup> aunque hay autores que plantean áreas endémicas situadas entre los 37° de latitud norte y sur.<sup>2</sup> Los casos son comúnmente encontrados en los océanos Atlántico, Pacífico e Índico y en regiones del Caribe.<sup>11,14</sup>

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas y Profesor Asistente de la Facultad Diez de Octubre.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor del Instituto de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

<sup>3, 5</sup> Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

Profesor Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

<sup>6</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Profesor Instructor de la Facultad Diez de Octubre.

Cerca de 400 millones de personas viven en áreas donde abundan los peces ciguatos, de forma adicional, el intenso comercio internacional de pescado congelado –específicamente el que compromete las especies de arrecife– hace que las víctimas de esta dramática intoxicación sean reportadas en todo el mundo (Europa, Estados Unidos de América, Canadá).<sup>1,8,14</sup>

Es común en la Polinesia Francesa, Micronesia, Tokelau, Tuvalu, Marianna del Norte, Islas Marshall e Islas Cooks, Nueva Caledonia, Kiribati, Fiji, Tonga, Vanuatu y Samoa.<sup>14</sup>

En Estados Unidos la toxicidad está usualmente confinada a los peces capturados en Hawai y en la Florida. Se han reportado casos en Louisiana, Massachusetts, Rhode Island, Nueva York, Vermont, Columbia, Texas, Kansas y Carolina del Norte.<sup>14</sup>

En el Caribe, la incidencia de la enfermedad es alta en San Barthelemy, Puerto Rico y en las Islas Vírgenes; en contraste es un problema ligero en las Islas Caimán y Guadalupe.<sup>14</sup> En Cuba durante el año 2006 se presentaron 37 brotes de ciguatera, lo que afectó a 154 personas.<sup>15</sup>

En Australia la mayoría de los peces ciguatos son capturados en Queensland y en el territorio de las aguas del norte. Los peces del norte de Nueva Gales del sur y del oeste Australiano rara vez causan ciguatera.<sup>14</sup>

En Asia y en el Océano Índico la ciguatera ocurre en áreas insulares tropicales y subtropicales. Se han reportado casos en las Islas Reunión y Rodríguez, Las Seychelles, Maldivas y Japón.<sup>14</sup> Han sido reportados casos en Madagascar y Hong Kong.<sup>8</sup>

La ciguatera es considerada la más común de las intoxicaciones por pescado en regiones tropicales y subtropicales, se calcula un estimado de 10,000-50,000 personas que sufren esta enfermedad anualmente.<sup>8,13,14,16-19</sup> En algunas islas y naciones del Caribe y del Pacífico en que el pescado es la principal fuente de proteína se presenta una incidencia de intoxicación anual de cerca del 10% de la población.<sup>8,20</sup>

Como la enfermedad no se reporta a las autoridades de Salud Pública, tanto nacionales como internacionales, su incidencia no está claramente definida ni epidemiológicamente es conocida. Razones para el subregistro incluyen el no reporte de casos confirmados y los errores diagnósticos, muchos casos no son

diagnosticados hasta la segunda o tercera ocasión y es ahí cuando escapan, especialmente los casos que no están envueltos en brotes. Se estima que sólo del 10 al 20% de los casos son reportados en Australia, con un comportamiento similar en otras áreas geográficas.<sup>14</sup>

En 1984 se estimaron más de 2,000 casos de ciguatera en Estados Unidos de América. En 1992 se reportaron 150 incidentes que involucraron a 462 personas para un promedio anual de 0.87 casos /10,000 habitantes en Hawai en el período de enero de 1984 a diciembre de 1988. En Miami, Florida, el Departamento de Salud Pública estimó una incidencia anual de al menos 5 casos /10,000 habitantes. Esto se puede comparar con la incidencia anual de 30/10,000 en Guadalupe y de 73/10,000 habitantes en las Islas Vírgenes.<sup>14</sup>

En Canadá existe un subregistro y se reportan anualmente 300 casos. Cerca de 1,000 casos de ciguatera fueron notificados en Australia en 1986 y la incidencia anual en las costas de Queensland fue de 3.6/10,000 habitantes, similar a la reportada en la región del Pacífico Sur.<sup>14</sup> En algunos países del Pacífico Sur, como Kiribati, Tokelau y Tuvalu se reportó la mayor incidencia de ciguatera en el período de 1985-1990 y fue de 100 casos/10,000 habitantes al año.<sup>14</sup>

Algunos autores reportan la ciguatera con una incidencia estacional, otros refieren que no.<sup>14</sup> Milian Y. en un estudio realizado en nuestro medio señala la toxicidad estacional como elemento importante en la epidemiología de esta afección.<sup>21</sup>

Muchos factores influyen en el riesgo de contraer ciguatera; por ejemplo: especie de pescado, área de captura, talla del pez, estación del año en que es capturado, cantidad de pescado consumido, parte del pescado consumido; todos estos factores modifican el desarrollo o la aparición de la enfermedad.<sup>14,22</sup> El riesgo de contraer ciguatera en las Islas Niutao y Tuvalu es de 1 en 10; en Micronesia, es mayor de 1 en 20; en Hawai el hecho de comer pescado civil aumenta el riesgo de contraer ciguatera de 1 en 100.<sup>214,22</sup> En Queensland el riesgo es menor de 1 en 3,000.<sup>14,22,23</sup>

Se estima que cada año de 10,000-50,000 personas contraen ciguatera con el consecuente impacto a la salud y a la economía, producto de su significativa morbilidad, pérdida de días de trabajo, días de hospitalización y en algunos casos la muerte.<sup>14</sup>

En 1984, en Estados Unidos se estimó que había más de 2,000 casos de ciguatera anualmente, cerca de 1,300 son del sur de la Florida; el tratamiento en estos casos es costoso. En Puerto Rico y en las Islas Vírgenes Americanas en las que la morbilidad se mueve en un rango entre 10-27 casos por 1,000 habitantes, las pérdidas por gastos en medicina y por tiempo de trabajo perdido oscilan entre los \$1,000 dólares por persona.<sup>14</sup>

En 1995 se reportó un promedio de 300 casos de ciguatera por año, y si se estima que cada caso cuesta \$4,000, el total anual en costo puede ser tanto como \$1,236,000 dólares canadienses.<sup>14</sup>

En la Polinesia Francesa alrededor de 1/3 de los pacientes notificados son confinados a la cama, con una incapacidad de días de trabajo entre 2 y 7 días, y en algunos casos hasta 4 semanas. En la comunidad tahitiana se pierden alrededor de 4,000 días de trabajo por concepto de ciguatera, lo que produce un impacto negativo tanto en la salud como en la economía a nivel mundial.<sup>14</sup>

### **Organismo causante: dinoflagelados**

El estudio del comportamiento de peces ciguatóxicos permitió a John Randall en 1958 encontrar la génesis de la ciguatera en la cadena alimenticia. De acuerdo a su teoría, la toxina se adquiere en un microorganismo del fondo marino que al ser ingerido por peces herbívoros se localiza en vísceras, músculos y organismos internos. Los peces carnívoros la adquieren al consumir éstas y el hombre se intoxica cuando ingiere cualquiera de ellos.<sup>14,24</sup>

En 1977 se reportaron experimentos que determinaban a un dinoflagelado (*Diplopsalis* sp) como causante de la ciguatera, estos hallazgos fueron encontrados en el detrito coralino de las Islas Gambier en la Polinesia Francesa.<sup>14,25</sup> El *Diplopsalis* fue subsecuentemente renombrado *Gambierdiscus Toxicus* por Adachi y Fukuyo en 1979.<sup>14</sup>

Los dinoflagelados son microalgas.<sup>19,24,26-29</sup> Estos microorganismos unicelulares<sup>5,7,18</sup> y uninucleados poseen dos flagelos (de ahí su nombre, ya que el término dinoflagelado proviene del griego *dineo*, dos flagelos)<sup>30</sup> y grandes cantidades de pigmentos fotosintéticos.<sup>5,26</sup> El tamaño de los dinoflagelados varía según las especies, pero oscila entre las 2 y 2,000 micras.<sup>5,14,30,31</sup>

No se conoce con certeza si existe reproducción

sexual, si se dividen generalmente por simple división o por escisiparidad longitudinal. Viven en aguas dulces y marinas; en estas últimas son muy abundantes en número y especies. La mayoría son autótrofos debido a la presencia de cromatóforos.

Algunas especies de dinoflagelados realizan nutrición mixta. Se conocen pocas especies parásitas internas que se encuentran de preferencia en la cavidad digestiva de los animales parasitados.<sup>5</sup>

Hay conocidas al menos 30 especies de dinoflagelados que producen compuestos bioactivos.<sup>6,14</sup> Algunos científicos creen que la diversidad de síntomas en la ciguatera es el resultado de la combinación de varias toxinas y/o de sus metabolitos, producidos por uno o varios dinoflagelados.<sup>14</sup>

El principal causante de la ciguatera es un dinoflagelado bentónico,<sup>32</sup> perteneciente a la clase *Pinophyceae*, orden: *Peridiniales*, familia: *Gambierdiscaceae*, especie: *Gambierdiscus Toxicus*.<sup>5,33</sup> Es fotosintética, normalmente crece como epífita, tiene un crecimiento de aproximadamente una división cada tres días. Las células del *Gambierdiscus Toxicus* son biflageladas y la hacen flotar en caso de desequilibrio, pero usualmente son inmóviles y están pegadas a ciertas macroalgas, especialmente *Rhodophyta*.<sup>5,33</sup> Estos microorganismos tienen aproximadamente 75 micras de diámetro.<sup>5,25,34</sup>

Investigaciones recientes sugieren que otros dinoflagelados pueden desempeñar papeles significativos en la etiología de la ciguatera (*Amphidinium Carteri*, *A. Klebsi*, *Coolia Monotis*, *Prorocentrum Lima*, *P. Concaun*, *P. Rhathymum*, *Ostreopsis Siamensis*, *O. Lenticulares*, *O. Ovata*), además del *Gambierdiscus Toxicus* que ha demostrado ser el más tóxico.<sup>2,14,10,25,32</sup>

Los dinoflagelados responsables se encuentran comúnmente como epífitas en las macroalgas de la Pila *Rhodophyta* (Alga Roja), *Phaeophyta* (Alga Carmelita), *Chlorophyta* (Alga Verde), *Turbinaria* sp., *Jania* sp., *Spyridia* sp., *Laurencia* sp., *Chlorodesmis Fastigiata*, *Halimeda* sp., *Sargassum* sp, *Cladophora* sp. También se ha obtenido en especies de macroalgas flotantes *Sargassum Polyphylumy Acanthofora Spicifera* y potencialmente cualquier alga roja, carmelita o verde asociada con los arrecifes coralinos.<sup>14,25,35</sup>

La gran variedad de algas microscópicas presentes en el fitoplancton (entre ellas dinoflagelados) requieren

de la conjugación de una serie de factores para poder multiplicarse. Diversos factores físicos, tales como descargas de ríos, surgencias costeras, mareas y fuerzas originadas en la rotación terrestre producen modificaciones locales en la abundancia de nutrientes y en la estabilidad vertical, lo que aumenta de esta forma la proliferación de estos microorganismos.<sup>26</sup>

Factores ambientales, tales como el pH, temperatura, salinidad, polución y sedimentación del agua; eventos atmosféricos o naturales, tales como las tormentas, fuertes lluvias, terremotos y el oleaje pueden precipitar brotes de ciguatera.<sup>14,25</sup>

Muchos factores humanos influyen negativamente sobre el medio ambiente marino, entre los que se incluyen: el turismo, explosiones marinas, extracción del petróleo, construcciones marinas, actividades recreativas y militares en el medio acuático.<sup>14</sup>

Todas estas actividades o factores afectan negativamente los ecosistemas marinos coralinos y se asocia el daño o muerte del coral con la exacerbación de brotes de ciguatera.<sup>14</sup>

### Especies

La ingestión de una de las más de 400 especies de peces coralinos tropicales y subtropicales pueden causar ciguatera.<sup>2,13,16,29</sup> Los transvectores de la toxina son aquellas especies que se alimentan de los arrecifes coralinos tropicales, ya sean algas y/o detritos que tienen el dinoflagelado tóxico, entre los cuales se encuentran miembros de las familias Acanthuridae (habitan cerca de las costas y en áreas rocosas del arrecife Barbero y Barbero azul<sup>36</sup>) y Scaridae (hábitos costeros, Pez Loro<sup>36</sup>) o aquéllos que en la cadena trófica se alimentan de los peces herbívoros representados por miembros de las familias Carcharchhinidae (especies pelágicas que habitan en alta mar o sobre la plataforma, pertenecen a esta familia los tiburones<sup>36</sup>), Carangidae (especies pelágicas, tales como el Coronado del Rey, Medregal, Salmón, Civil, Palometa, Zapatero<sup>36</sup>), Lutjanidae (especies de hábitos bentónicos, viven en la plataforma, Pargo, Caballerote, Cubera, Jocú, Bijaiba<sup>36</sup>) Scombridae (especie pelágica, Sierra, Serrucho, Bonito, Peto, Atún<sup>36</sup>) Serranidae (Meros y Chernas<sup>36</sup>).<sup>5,33</sup>

La toxina se acumula en el hígado, músculo y vísceras, las mayores concentraciones están en el hígado, riñones y bazo. Se ha calculado un estimado de que en el hígado del pez hay 50 veces más toxina que en el músculo.<sup>14</sup>

Se sabe que la toxina puede persistir en el pez por muchos meses y posiblemente toda la vida. Estos peces herbívoros y consumidores de detrito sirven de presa a otros peces carnívoros como la Barracuda o Picúa (*Sphyrna Barracuda*), Meros y Jureles (*Caranx Fallax*).<sup>14</sup>

La toxina es transmitida al hombre a través de la bioacumulación en un huésped marino llamado "transvector", y puede a su vez ser clasificado en transvector primario o secundario, según el número de pasos entre el productor primario (dinoflagelado) y el consumidor final (hombre).

Se consideran transvectores primarios a aquellas especies que acumulan la toxina por ingestión directa del organismo causal (*Gambierdiscus Toxicus*), los peces herbívoros y especies que se alimentan de restos coralinos o algas epífitas o sésiles. Los transvectores secundarios son aquéllos que a su vez se alimentan de transvectores primarios y están representados por peces carnívoros a niveles tróficos. Esto crea una situación aún más peligrosa por ser una especie de proceso biológico amplificado. Los peces carnívoros reciben así una dosis agrupada de la toxina, la cual se concentra con cada presa tóxica consumida. Los peces que se alimentan de otros peces son a menudo varias veces más tóxicos y por consiguiente pueden producir casos de intoxicaciones más severas. Por ello, los peces carnívoros grandes (más viejos) no deben comerse, especialmente si son pescados en áreas conocidas o sospechosas de ciguatera.<sup>5</sup>

Hay muchas dificultades para definir la prevalencia de peces ciguatóxicos, ésta se debe plantear basada en poblaciones específicas de peces y en zonas particulares. Se plantea que la ingestión de peces herbívoros ciguatos causan mayormente síntomas digestivos y neurológicos, mientras que la ingestión de peces carnívoros ciguatos producen más cantidad de síntomas, incluyendo los cardiovasculares. Este resultado se debe fundamentalmente a las diferentes concentraciones de toxina presentes en las diferentes especies. Los peces carnívoros son generalmente considerados los más tóxicos.<sup>14</sup>

El Moray eel (*Lycodontis* o *Gymnothorax Javanicus*) (Morena) es generalmente considerado el más tóxico de los peces ciguatos y las toxinas extraídas de él son utilizadas en investigaciones y en exámenes inmunológicos.<sup>14</sup>

Dentro de las especies de peces coralinos que pueden causar ciguatera están la Barracuda, Meros, Corona-

do, Medregal, Palometa, Pez Cirujano, Pez Ballesta, Salmonetes, Lábridos, Espáridos, Tiburones, Dorados, Morena (*Lycodonti* sp), y Corvina.<sup>2,8,16,18,29,37,38</sup>

Determinados investigadores encontraron al Mero (*Epinephelus* spp) en la Florida y al Coronado (*Seriola* spp) en Hawai como los peces más asociados con brotes de ciguatera en dicha regiones. En Miami, Florida, está prohibida la venta de Barracuda para consumo humano, ya que 1/3 de los exámenes resultan positivos a ciguatoxina.<sup>14</sup>

Las principales especies que causan brotes en Australia son Sierra, Serrucho, Meros (*Epinephelus* spp), Barracuda (*Sphyraena* jello), Pargo (*Epinephelus* Canciolatus), Jurel (*Caranx* spp); Serviola, Pez Rey, Pez Mariposa (*Seriola* spp), Pez Loro (*Scarus* spp).<sup>14</sup>

En Cuba los más frecuentes son Picúa, Gallego, Aguají, Coronado, Pargo, Jocú, Civil, Cubera,<sup>39</sup> también se han visto brotes de Cherna, Jurel, Serrucho, Morena, Emperador,<sup>21</sup> Arigua, Guasa, Sierra, Cojinúa y Vaca.<sup>33</sup>

### Toxinas

La palabra ciguatera es un término semiespecífico utilizado para describir las intoxicaciones causadas por la ingestión de varias toxinas contenidas en una amplia variedad de peces. Hay al menos cinco toxinas relacionadas con la ciguatera, sus nombres son la Ciguatoxina (CTX), Escaritoxina (STX), Maitotoxina (MTX), Palitoxina (PTX), Ácido Okadaic (OA).<sup>5,25,40</sup>

Recientes estudios sugieren que más de 20 toxinas pudieran estar envueltas en la ciguatera, ejemplo de ello es el Procentrolid.<sup>11,35</sup> Existen varias teorías con respecto al origen y metamorfosis de las toxinas, al pasar del dinoflagelado a la carne del pez. Se plantea que el *Gambierdiscus Toxicus* (*G.Toxicus*) puede producir precursores de toxina, llamadas toxinas Gambier; se especula que precursores de tóxicos menos polares se metabolizan oxidativamente en ciguatoxina, más polar por el propio pez.<sup>5,25</sup>

### Ciguatoxina

Es el principio fundamental de la ciguatera, es un componente poliéter altamente oxigenado, fracción no polar que representa el compuesto más activo, liposoluble, posee un átomo de nitrógeno cuaternario y varios grupos hidroxilos. Tiene un peso molecular de aproximadamente 1111,7 Daltons y fórmula mole-

cular  $C_{53}H_{77}NO_{24}$  con una dosis letal media ( $DL_{50}$ ) de 30 $\mu$ g/Kg en ratones;<sup>5,25,40</sup> concentraciones de 0.08 $\mu$ g/Kg en peces producen síntomas clínicos.<sup>14</sup>

Existen al menos tres tipos de ciguatoxina (CTX-1-2 y-3), las cuales presentan pequeñas diferencias estructurales entre ellas. CTX-1 ( $MH^+ m/z = 1111$ ) tienen además un grupo hidroxilo adicional cuando la comparamos con la CTX-2 y-3 ( $MH^+ m/z = 1095$ ); la CTX-2 difiere de la CTX-3 por una modificación estereoquímica. Estas diferencias estructurales entre ellas influyen significativamente en la mortalidad de ratones de laboratorio y en la afinidad para unirse a los canales de sodio en la neurona. También se han hallado niveles variados de las ciguatoxinas en la carne de peces ciguatos, factores que pueden influir en la variabilidad de los síntomas presentes en la ciguatera.<sup>14,41</sup>

Existen también diferencias estructurales en las moléculas de las ciguatoxinas del Caribe (C-CTX) y las ciguatoxinas del Pacífico (P-CTX), lo cual influye en la variabilidad de los síntomas que se presentan entre ambas regiones.<sup>8,14</sup>

La ciguatoxina origina potenciales de acción espontáneos cuando se exponen a los nervios, actuando sobre los canales de sodio (Na) de los nervios, músculos y células cardíacas. Su acción primaria es incrementar la permeabilidad de las membranas excitables al ión sodio, causando como consecuencia la despolarización del tejido. A través de esta acción la ciguatoxina inhibe la captación de ácido gamma amino butírico y dopamina en las células del neuroblastoma.<sup>5,25</sup>

La presencia del incremento de iones de sodio intracelular actúa de forma osmótica atrayendo líquido hacia las células de Schwann y los Axones. Esto explica el edema del citoplasma celular Schwann-Axonal que se ha reportado.<sup>2,25</sup>

Cuando la ciguatoxina afecta los canales de Na dependientes de voltaje, hace que los iones Na se muevan intracelularmente, los mecanismos celulares normales comienzan a expulsar Na y a tomar calcio (Ca), aunque gran parte del Ca incrementado es amortiguado por el retículo sarcoplasmático, es posible que las concentraciones de Ca incrementadas localmente aumenten la fuerza de contracción muscular. El aumento de Ca intracelular actúa como segundo mensajero en la célula, interrumpe sistemas de intercambio iónico que resultan en la secreción de fluido presentándose la diarrea.<sup>25</sup>

### Maitotoxina

Fue descubierta en 1977 por un científico japonés, es una toxina poliéter, hidrosoluble, que no se acumula en la carne del pez, pero sí la podemos encontrar en las vísceras o en el tracto digestivo de casi todos los transvectores primarios.<sup>5,25,35</sup> Su peso molecular es de 3,402 Daltons y tiene como fórmula estructural  $CL_{60}H_{255}S_2O_{74}$  con una  $DL_{50}$  de 0.17 $\mu$ g/Kg en ratones.<sup>5, 25, 40,42</sup> Se caracteriza por estimular la recaptación celular de calcio con el consiguiente incremento de la concentración de calcio intracelular, puede actuar movilizando el Ca intracelular mediante una ruta mensajera secundaria.<sup>25</sup>

Resulta interesante que ni los conocidos antagonistas del Ca ni los agentes movilizadores de Ca son capaces de controlar estas concentraciones intracelularmente, lo que sugiere que el incremento de Ca intracelular no es causado por la acción de la toxina sobre los canales de Ca, más bien, ésta activa una enzima en la membrana celular comenzando una cascada que involucra la proteína G, la fosfolipasa C, y el trifosfato de inositol, el cual efectúa la liberación del Ca del retículo endoplásmico.<sup>25</sup> La maitotoxina también inhibe la respuesta del íleo a la histamina.<sup>5</sup>

### Escaritoxina

Se le denominó así después de encontrarse en la carne del pez Loro (*Scarus Gibus*), es de naturaleza lipídica con efectos similares a la ciguatoxina, produce irritación sobre la mucosa gástrica. En la intoxicación por este tipo de pescado se reportan dos fases clínicas: la primera que recuerda la intoxicación por ciguatera y la segunda fase que se desarrolla de 5-10 días apareciendo ataxia, la cual puede tardar hasta un mes en recuperarse.<sup>5,25</sup>

### Palitoxina

Es una de los más potentes toxinas marinas, fue aislada en un celenterados del género *Palytroa*.<sup>35</sup> Es un compuesto poliéter, hidrosoluble rico en grupos hidroxilos. Tiene un peso molecular de 2,681 Daltons, una fórmula química  $C_{129}H_{233}N_3O_{54}$  y una  $DL_{50}$  de 0.5 $\mu$ g/Kg en ratones. Los peces implicados con esta toxina son la Macarela (*Decapterus Macrosoma*) y el Pez Ballesta (Familia *Balistidae*). Es un potente irritante dérmico, causa contracturas tóxicas severas de los músculos y tiene una potente actividad cancerígena.<sup>5,25,40</sup>

### Acido okadaic

Es un poliéter liposoluble menos potente que la ciguatoxina, con fórmula  $C_{44}H_{66}O_{12}$ .<sup>5,25,40</sup> Tiene una  $DL_{50}$  de 210 $\mu$ g/Kg en ratones y peso molecular de 787 Daltons.<sup>5,25</sup> Fue encontrado en la esponja negra (*Halchondria Melandocia*) y en el dinoflagelado *Procentrum Concavum* y Lima.<sup>5,25,35</sup> Tiene una acción similar a la CTX.<sup>5,25</sup>

### Mecanismo de toxicidad o patofisiología

La ciguatoxina abre los canales dependientes de sodio, afectando el funcionamiento global del organismo. Se produce un edema en las células de Schwann y en los axones de los nervios periféricos,<sup>2,25</sup> modificando, bloqueando o impidiendo la amplitud y conducción nerviosa.<sup>2,43</sup>

En 1991 se demostró que la ciguatoxina disminuye la velocidad de conducción nerviosa y la prolongación del período refractario en los nervios.<sup>14</sup>

Estudios electrofisiológicos muestran disminución en la velocidad de conducción y amplitud en fibras motoras<sup>20,44</sup> con marcada onda F y latencia en la mayoría de los nervios periféricos.<sup>20</sup> La neuropatía que se produce tiene los mismos rasgos distintivos a la producida por la inoculación de veneno de escorpión y de araña.<sup>20</sup> Otro estudio muestra una significativa reducción de la velocidad de conducción sensorial y en la prolongación de los períodos refractarios.<sup>34</sup> La cronicidad de los síntomas sugiere que los receptores de canales de sodio presentan una inactividad permanente.<sup>8</sup>

Los efectos cardiovasculares asociados a la ciguatera merecen una mención especial, ya que son potencialmente letales.<sup>31</sup> Estudios *in vitro* han revelado que la ciguatoxina tiene un prominente efecto estimulante sobre los nervios que inervan el corazón.<sup>31</sup>

Es de suponer que la ciguatoxina tiene un efecto directo sobre el corazón, ya que los canales de sodio de los nervios y de los músculos son similares. La ciguatoxina tiene efectos directos e indirectos sobre el atrio y músculos papilares, esta combinación trae por consiguiente insuficiencia cardíaca y arritmias que incluyen extrasístoles y flutter.<sup>31</sup>

La hipotensión ortostática parece ser el resultado de una estimulación parasimpática y un fallo simpático.<sup>32</sup> La muerte se puede producir por paro respiratorio debido a un bloqueo en la conducción del nervio frénico.<sup>31,44</sup>

## **Toxicocinética**

Es poca la información acerca de la toxicocinética de la ciguatera en humanos y mamíferos. La absorción intestinal es rápida y substancial. La limpieza de peces ciguatos puede producir pruritos en las manos y su ingestión posterior causa alteraciones de la sensibilidad oral y disfagia, por lo que aparentemente la ciguatoxina puede penetrar la piel y las membranas mucosas.<sup>14</sup>

Es probable que la ciguatoxina se transporte ligada a proteínas plasmáticas (sero albúmina). Está presente en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria y afecta al feto; parece que la toxina puede ser excretada en otros fluidos corporales, como los sexuales (hay evidencia de dolor localizado después de relaciones sexuales en personas afectadas).

El dolor al orinar o la disuria se ha reportado como un rasgo distintivo de la ciguatera, esto sugiere que las toxinas son excretadas en la orina o que los nervios del tracto urinario son sensibilizados por la ciguatoxina.<sup>14</sup>

Hay evidencias clínicas que sugieren que la ciguatoxina se acumula en el cuerpo y que es reactivada de vez en cuando produciendo nuevos síntomas. Puede que esté almacenada unida a los canales de sodio en el tejido adiposo, si es así, es probable que la ciguatoxina no sea un problema a menos que haya una pérdida brusca de tejido adiposo, como ocurre en las pérdidas repentinas de peso.

La brevetoxina se ha estudiado mejor que la ciguatoxina y producto de su similitud estructural es probable que sus toxicocinéticas sean similares, por lo que se sugiere que la ciguatoxina se biotransforma en el hígado y se excreta fundamentalmente por la bilis y las heces fecales.<sup>14</sup>

## **Manifestaciones clínicas**

La ciguatera es una enfermedad polimórfica,<sup>17,29,45,46</sup> en la que se han reportado más de 175 síntomas<sup>25</sup> y que se caracteriza por presentar alteraciones gastrointestinales, neurológicas, cardiovasculares y otras manifestaciones.<sup>5,25,45</sup>

Toda vez que una persona ingiere un pez con la ciguatoxina, ya sea crudo o cocido, fresco o congelado, los síntomas aparecen minutos después de la ingesta o hasta 36 horas después; pueden aparecer en unas personas y en otras no, aunque hayan comido del

mismo pescado; las manifestaciones pueden ir desde muy leves hasta el coma o muerte.<sup>6,16,29,47</sup>

Publicaciones recientes refieren la existencia de diferencias clínicas de acuerdo con el área geográfica del pez, especie, tamaño, porción de pez ingerida, estación del año, región de pesca.<sup>13</sup> Ejemplo de esto es que los pacientes con ciguatera procedentes del Caribe frecuentemente presentan más manifestaciones gastrointestinales que neurológicas, ocurre lo inverso en la zona del océano Pacífico. La ingestión de peces herbívoros generalmente va seguida de síntomas digestivos y neurológicos predominantemente, mientras que la ingestión de peces carnívoros, además de causar síntomas más severos, causa desórdenes cardiovasculares.<sup>9</sup>

Otros factores que influyen en la presentación de las manifestaciones clínicas son la coexistencia de varias toxinas en un mismo pez, susceptibilidad personal, grupo étnico, edad, sexo y puerta de entrada. Personas que previamente han tenido ciguatera sufren un cuadro mucho más aparatoso; incluso, en algunos casos, la ingestión de peces no ciguatos desarrolla síntomas.<sup>1,14,16</sup>

En el Pacífico los hombres experimentan mayor dolor abdominal y diarreas mientras que las mujeres frecuentemente reportan mayor artralgia y mialgia. En Vanuatu, los melanesios con ciguatera presentan más frecuentemente prurito, incoordinación, dolor abdominal y debilidad; mientras que en los europeos es más frecuente el lagrimeo y las disestesias. Los chinos tienden a presentar diarrea y dolor abdominal. Esta variación en los síntomas entre grupos étnicos no está aún esclarecida.<sup>14</sup>

## **Manifestaciones gastrointestinales**

Generalmente son las primeras en aparecer, se presentan dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarreas que pueden llevar a la deshidratación, dolor a la defecación, sabor metálico y sialorrea. Usualmente estos síntomas duran 1 ó 2 días.<sup>5,14,25,29,36,41</sup>

## **Manifestaciones neurológicas**

Estas son más molestas y pueden persistir por meses, incluso años, aparecen a los 30 minutos o entre el segundo y el séptimo día, se caracterizan por presentar parestesias en las extremidades y cavidad bucal, vértigo, cefalea, odontalgias, ataxia, paresias y disestesias paradójicas (constituyen el signo más característico y patognomónico de la enfermedad).<sup>2,5,14,25,29,40</sup>

### Manifestaciones cardiovasculares

Son las menos frecuentes y se caracterizan por desaparecer a los 2 ó 3 días. Los disturbios cardiovasculares incluyen bradicardia o taquicardia, hipotensión (sobre todo la sistólica) que en ocasiones va seguida de hipertensión. Se describen extrasístoles y anomalías de la onda T, pero estas manifestaciones son poco frecuentes.<sup>5,14,25,31</sup>

### Otras manifestaciones

Se describe un síndrome de fatiga crónica que se presenta según diferentes autores en un rango de 1-5% o entre 3-20%. Este incluye letargo, fatigabilidad, artralgias y mialgias.<sup>20,23,46</sup>

Otras manifestaciones son el prurito, astenia, artralgia, mialgia, disuria, sudoración, fiebre, dolor o ardencia al eyacular, escalofríos, trastornos menstruales, fotofobia, exacerbación de la acné e hipo.<sup>2,5,12,14,16,17,21,25,27,48,49</sup>

Por lo general, cuando se produce la muerte, ésta ocurre por depresión, fallo-cardiorrespiratorio o *shock* y se reporta entre un 0.1-1%.<sup>1,8,12,14,16,18,20,21,25,46,49</sup>

A pesar de que la mayoría de los casos de ciguatera se reportan por vía oral, hay que incluir la transmisión materna –fetal y a través de la lactancia. Se ha descrito hiperestesia en los pezones de madres que lactan,<sup>14,25</sup> y por lo menos en dos casos, la lactancia de madre afectadas fue seguida de diarreas en el niño. De igual forma se ha reportado la posible transmisión sexual de la ciguatera en hombres que dos o tres días después de contraer la enfermedad realizaron el coito con sus compañeras y que estaban asintomáticas antes del acto; éstas aquejaron ardor vaginal, dolor pélvico y sensación de “aguijonazos” que persistieron durante dos o tres semanas.<sup>25</sup>

En 1997 se reportó el caso de una mujer en el primer trimestre del embarazo que presentó manifestaciones gastrointestinales y neurológicas por ciguatera, 28 semanas después tuvo un bebé que presentó distres respiratorio asociado a hipertensión pulmonar; el bebé fue tratado satisfactoriamente.<sup>14</sup> También se han reportado partos pretérminos y abortos espontáneos después de la intoxicación por ciguatera.<sup>25</sup>

En 1991 se describió un episodio severo de una gestante en el segundo trimestre del embarazo que presentó aumento en los movimientos fetales. Tuvo un parto y un bebé normal. En 1982 se produjo un caso de una gestante que había comido pescado ciguato

dos días antes del parto. Cuatro horas después de la ingestión comenzó con manifestaciones gastrointestinales y neurológicas además de alarmantes movimientos fetales por 24 horas. Se realizó un parto por cesárea 2 días después y el bebé presentó una parálisis facial izquierda con miotonía de los músculos de las manos y distres respiratorio que evolucionó satisfactoriamente; a las 6 semanas el paciente se encontraba normal.<sup>14</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico (antecedentes de consumo de pescado y cuadro clínico), ya que actualmente no hay disponible ningún examen que confirme el diagnóstico en humanos.<sup>1,27,40,43,50</sup>

Como las toxinas de la ciguatera no afectan la apariencia, olor, ni sabor; además no son destruidas por el calor, congelación o salando el pescado,<sup>13,14</sup> el diagnóstico de la enfermedad constituye un problema.<sup>14</sup>

Se han usado métodos de exploración tradicional como alimentar con los órganos o carne del pescado bajo sospecha a animales como gatos o mangosta.<sup>6,10,14,25</sup> También se ha utilizado cocinar un anillo o moneda de plata con la carne del pescado con la esperanza de que se decolore si la carne es tóxica. Un método de exploración tradicional es frotar el hígado del pescado en las encías de alguien para que produzca una sensación de hormigueo si el pescado es tóxico.<sup>25</sup>

Los análisis de laboratorio no son específicos y generalmente son normales,<sup>1,2,6,27</sup> aunque existen varios métodos que pueden identificar la toxina en los peces.<sup>6,14,25,50,51</sup>

### Métodos biológicos

Dentro de los métodos biológicos más usados y tradicionales está el bioensayo del ratón, el cual se considera ligeramente específico y confiable, aunque es muy costoso. También se han usado bioensayos con gatos y mangostas, pero estos son cualitativos, incómodos y molestos, además son inadecuados e inconvenientes como prueba de campo.<sup>11</sup>

Investigadores de la Polinesia Francesa desarrollaron un bioensayo utilizando al mosquito *Aedes Aegypti*, y existió una buena correlación entre este ensayo y

los bioensayos del ratón, gato y mangosta, pero es cualitativo y poco específico. Muchos otros ensayos han sido desarrollados usando larvas de camarón, gallinas y puercos; pero todos estos bioensayos tienen en común una desventaja: la carencia o falta de especificidad.<sup>25,11,14</sup>

### Inmunoensayos

Todos los bioensayos tradicionales tienen algo en común: son poco específicos. Una alternativa basada en *métodos inmunoquímicos* fue desarrollada en la Universidad de Hawai por Hokama et al., en 1977, éste fue el *radioinmunoensayo*, tuvo un buen éxito, pero en contraposición es muy costoso para su aplicación comercial, requiere de mucha instrumentación y tiempo, y no es lo suficientemente específico como para rechazar toxinas similares con las cuales hace reacción cruzada.<sup>11,25</sup>

Desde 1983 y hasta 1990 se desarrollaron *Inmunoensayos de Enzimas Competitivas* (EIA), llamados "*STICK TEST*" (prueba de los palitos), en las que la toxina se detecta por su unión con un conjugado (anticuerpos específicos más una enzima) incorporado al extremo afilado de un palito de bambú, que es introducido en el cuerpo del pescado. Es un método rápido, barato, pero produce falsos positivos.<sup>10,11,14,27,50,51</sup> Una de las versiones, en la década de los noventa, que utiliza la tecnología del inmunoensayo enzimático llamado Ensayo de Inmuglóbulos de Fase Sólida (S – PIA, Ciguatect<sup>TM</sup>) emplea anticuerpos monoclonales contra la ciguatoxina, esta prueba es muy buena para monitorizar los peces que se van a comercializar, pero existe un problema con ella, los anticuerpos monoclonales pueden hacer reacción cruzada con toxinas muy relacionadas.<sup>11,14,25</sup>

Se han utilizado además varios métodos de inmunoensayos, tales como el uso de anticuerpos policlonales y monoclonales, ELISA; además de ensayos celulares o de citotoxicidad.<sup>14</sup>

### Métodos químicos

Métodos basados en la cromatografía de capa delgada (TLC) y la cromatografía líquida de alta densidad (HPLC) han sido desarrollados para la identificación de toxinas.<sup>11</sup> También ha sido utilizada la cromatografía líquida de alta densidad asociada al espectrofotómetro de masa (HPLC/MS). Este método fue utilizado en 1999 para determinar las diferencias estructurales entre la ciguatoxina del Caribe, la ciguatoxina del Pacífico y la brevioxina.<sup>14</sup>

### Diagnóstico diferencial

Muchas otras formas de intoxicación por pescado deben ser distinguidas o diferenciadas de la ciguatera.<sup>2</sup> El diagnóstico diferencial se puede hacer con la Intoxicación por Peces Tretraodontes, que involucra la Tetradotoxina (TTX), la cual es la más letal de las toxinas marinas, fatal para el hombre y otros mamíferos, aves, peces y otras criaturas marinas.<sup>7</sup> El Tetradotoxismo, también llamado intoxicación por Pez Globo o Fungismo, es potencialmente muy grave. Esta asociada al consumo del Pez Globo, Pez Erizo, Pez Sol y Tamboril procedentes de aguas Indo-Pacíficas, aunque se han reportado casos en el Atlántico, Golfo de México y Golfo de California. Los síntomas aparecen entre los 20 minutos y las tres horas siguientes después de comer fundamentalmente las vísceras (hígado) y gónadas de estos peces e incluyen: náusea, vómitos, cefalea, parestesia facial y perioral, prurito, ardencia en la piel, sensación de luminosidad o de estar flotando, lenguaje bulbar, dificultad para caminar, arreflexia, debilidad, ataxia, convulsiones, insuficiencia respiratoria, coma y muerte.<sup>7,38</sup> El tratamiento consiste en limitar la absorción de la toxina, tratamiento sintomático y tratar las complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. No existe antídoto.<sup>38</sup>

La intoxicación por pescado escombroides o Escombroidosis ocurre después de comer pescado que contiene altos niveles de histidina (Pez Delfín, Bonito, Atún Blanco,<sup>52</sup> Atún Rojo, Rabil, Caballa, Tuna, Macarela, Serrucho, Sierra, Sardinas y otras)<sup>2,7,8,38</sup> y como resultado de una inadecuada refrigeración o congelación se produce una proliferación bacteriana con la activación de la enzima histidina descarboxilasa, que convierte la histidina en histamina lo cual conduce a la Escombroidosis.<sup>7,8</sup> Los síntomas normalmente aparecen en el plazo de minutos a una hora después de comer el pescado afectado, estos son sensación de hormigueo o quemazón en la boca, coriza, *rash* en la piel de la cara y parte superior del cuerpo, cefalea punzante, urticaria, prurito, náuseas, vómitos, diarreas, broncoespasmo, taquicardia e hipotensión. El tratamiento es sintomático e incluye los antihistamínicos.<sup>2,8,25,38</sup>

La intoxicación parálitica por marisco resulta de la ingestión de moluscos bivalvos, tales como almejas, ostiones y mejillones que acumulan las toxinas. Estas toxinas son producidas por un dinoflagelado del género *Gonyaulax* llamado *Saxidomus Giganteus* y la toxina principalmente relacionada es la Saxitoxina (STX), además de otras.<sup>2,7</sup> Los síntomas clínicos

comienzan de 30-60 minutos tras la ingestión y se caracteriza por presentar parestesias en la boca y en la cara, sensación flotante, ataxia, vértigo, debilidad muscular, parálisis de las extremidades, parálisis bulbar y respiratoria; pueden presentarse náuseas, vómitos y diarreas. La muerte ocurre en el 8-10% de los intoxicados. El tratamiento se basa fundamentalmente en el soporte de las funciones vitales, con recuperación de los síntomas a los siete días.<sup>2,7</sup>

Intoxicación Neurotóxica por Moluscos: las toxinas provienen del dinoflagelado *Gymnodium Breve* y la toxina involucrada es la Brevetoxina y produce un síndrome similar a la ciguatera pero más ligero, y se caracteriza por síntomas gastrointestinales y neurológicos (parestesia facial y en los labios, disestesias paradójicas), además de irritación conjuntival, rinorrea y tos (por inhalación de aerosoles); estos síntomas aparecen de 1-3 horas y duran pocos días. No se han reportado fallecidos. El tratamiento es sintomático.<sup>2,7</sup>

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son el Botulismo, intoxicación por plaguicidas (inhibidores de la colinesterasa) y otras intoxicaciones alimentarias (bacterianas, virales, parasitarias).<sup>1,7,18</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la ciguatera es primariamente sintomático y de soporte.<sup>6,16</sup> Se han utilizado numerosas drogas con diferentes grados de eficiencia; <sup>23,31</sup> anti-histamínicos, esteroides, drogas anticolinérgicas, inhibidores de las prostaglandinas, vitamina B<sub>12</sub>, gluconato de calcio<sup>6,23,31</sup> (se pensaba que la ciguatóxina inhibe la absorción del calcio mediante membranas excitables),<sup>25</sup> además de la pralidoxina<sup>35,53</sup> (para reactivar la colinesterasa, ya que se pensaba que la ciguatóxina tenía propiedades anticolinérgicas, pero se ha demostrado que no es así),<sup>25</sup> Fenobarbital, Verapamil, Nifedipina.<sup>40,35</sup>

Como la ciguatera afecta los canales de sodio, agentes estabilizadores de los canales de la membrana deben ser efectivos, por eso se ha utilizado la lidocaína administrada por vía endovenosa, con el consiguiente uso de la tocaínida por vía oral (análogo de la lidocaína), los resultados han sido satisfactorios; de ahí el uso de la Amitriptilina 0.25mg dos veces al día (es un estabilizador de los canales de sodio).<sup>2</sup>

La terapéutica más esperanzadora es con el manitol por vía endovenosa,<sup>2</sup> sus efectos se describieron por casualidad, cuando se trataban dos pacientes en

coma con sospecha de edema cerebral por ciguatera, se les administró Manitol por vía endovenosa y los pacientes se recuperaron rápidamente.<sup>16,25</sup>

No se conocen las vías por las que el Manitol alivia los síntomas de ciguatera. Se ha sugerido que éste pueda causar inhibición competitiva del sodio en la membrana celular o que afecta una o más toxinas, de tal manera que las hace inertes o que puede actuar como agente osmótico a nivel celular para reducir el exceso de líquido en el citoplasma celular. También se ha sugerido que inhibe el movimiento de los iones de sodio a través de los canales, los que han sido bloqueados por la molécula de ciguatóxina, y por último, se sugiere que el Manitol pueda disociar la molécula de ciguatóxina en su sitio de enlace.<sup>25</sup>

Se sugiere utilizar el Manitol en las primeras 72 horas de la enfermedad y a una dosis de 0.5-1 g/Kg de peso corporal en una solución al 20% por 30 minutos, pudiéndose repetir la dosis.<sup>1,2,6,7,8,16,29,35,45,48</sup>

En casos de deshidratación se debe rehidratar al paciente con Solución Salina o Ringer Lactato. Si hay bradicardia se puede combatir con Atropina en una dosis de 0.5-2 mg por vía intravenosa. Cuando haga falta se procederá a realizar ventilación asistida.<sup>6,14,25,29</sup> Los expansores del plasma, la Dopamina y el Gluconato de Calcio pueden ser útiles en el shock.<sup>40</sup>

Se debe evitar la ingesta de animales del mar y alcohol por un período de seis meses para de esta forma evitar recaídas.<sup>14,25,29</sup>

### Conclusión

La ciguatera es la más común de las intoxicaciones producidas por peces. Es considerada un problema de salud a escala mundial, es una enfermedad endémica en países tropicales y subtropicales. Los casos son más comúnmente encontrados en los océanos Atlántico, Pacífico e Índico y en regiones del Caribe, el archipiélago de Cuba no escapa a ella. Por eso, teniendo en cuenta que tanto en el currículum de pregrado, así como en el modelo formativo del especialista en Medicina General Integral en Cuba, el tema no está contemplado en el programa de estudios, es necesario tentar con las autoridades docentes que sea contemplado en él.

**Referencias bibliográficas:**

1. Ting J, Brow A, Pearn J. Ciguatera poisoning: An example of a public health challenge. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 1998; 22(1):140-142.
2. David Z, Levine D. Ciguatera: current concepts. *Java* 1995; 95(3):193-198.
3. La Intoxicación por pescado. URL disponible en: <http://www.methodisthealth.com/spanish/travel/fish.htm>. (Acceso el 20/5/2001).
4. Shirai JL, Shirai JK, Hokama Y. Seafood poisoning: Ciguatera 1998. En: Hokama Y. Ciguatera (Libro en formato electrónico) URL disponible en: <http://www.cigua.com/cigua-book.htm>. (Acceso el 20/5/2001).
5. Omaña B. Ciguatera en Venezuela. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical* 1997;1.
6. Santana A. La ciguatera. URL disponible en: <http://www.saluddominicana.com/gastroenterologia/ciguatera.htm>. (Acceso el 15/5/2001).
7. Watters RM. Organic neurotoxins in seafoods. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1995; 97:119-124.
8. Pearn J. Neurology of ciguatera. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70(1):4-8.
9. Poli MA, Lewis RJ, Dickey RW, Musser SM, Buckner CA, Carpenter LG. Identification of caribbean ciguatoxins as the cause of an outbreak of fish poisoning among U.S. soldiers in Haiti. *Toxicon* 1997; 35(5):733-741.
10. Juranovic LR, Park DL. Foodborne toxins of marine origin: Ciguatera. *J Environm Contam Toxicol* 1991; 117:51-94.
11. Park DL. Evolution of method for assessing ciguatera toxins in fish. *Environmental Contamination and Toxicology* 1994; 136:1-19.
12. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Marine Food Borne Illness. Ciguatoxin. *Medical Toxicology*, 1998:1195-96.
13. Haro L., Pommier P, Valli M. Emergence of imported ciguatera in Europe: Report of 18 cases at the Poison Control Centre of Marseille. *Clinical Toxicology* 2003; 41(7):927-930.
14. Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: Recent advances but the risk remains. *International Journal of Food Microbiology* 2000; 61:91-125.
15. Dato primario. Dirección Nacional de Estadísticas. MIN-SAP. 2007
16. Leigh L. Ciguatera update. *MJA* 2000; 172:176-179.
17. Matta J, Navas J, Milad M, Manger R, Hupka A, Frazer T. A pilot study for the detection of acute ciguatera intoxication in human blood. *Clinical Toxicology* 2002; 40(1):49-57.
18. Caplan CE. Ciguatera fish poisoning. *Canadian Medical Association Journal* 1998; 159: 1394. URL disponible en: <http://www.cma.ca/cmaj/vol-159/issue-11/1394.htm> (Acceso 10/02/2004).
19. Legrand AM. Les toxines de la ciguatera Proceedings of Symposium on Marine Biotoxins.1991:53-59.
20. Pearn J. Model for the chronic fatigue syndrome. Channelopathies and ciguatera. International Conference the University of Newcastle; the Royal North Shore Hospital, Sydney. Manly Beach Parkroyal Sydney:1998.
21. Milián Gerardo Y. Ciguatera. Estudio clínico epidemiológico a pacientes afectados, durante 10 años, hospitalizados en el CENATOX. (Tesis para optar por el grado de Master en Toxicología Clínica) 2001. Centro Nacional de Toxicología. La Habana, Cuba.
22. Pearn J, Lewis RJ. Ciguatera: Risk perception and fish ingestion. *Memoirs of the Queensland Museum* 1994; 34(3):605-608.
23. Pear J. Ciguatera a potent cause of the chronic fatigue syndrome EOS-J. *Immunol. Immunopharmacol* 1995; 15(1/2):63-65.
24. Ciguatera: Un enfoque actual. Instituto Dominicano de Tecnología Industrial. 1989:1-8.
25. Andrew EB, Swift BS, Thomas R, Swift MD. Ciguatera. *Clinical Toxicology* 1993; 31 (1):1-29.
26. Las mareas rojas. Centro Nacional de Acuicultura, Catalunya Rural y Agraria 1998; (47). URL disponible en: <http://www.scu-baires.com.ar/bucea-organismosl.htm>. (Acceso el 15/5/2001).
27. Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook. URL disponible en: <http://rm.cfsan.fda.gov/^mow/chap36.htm%20>. (Acceso el 23/5/01).
28. Rodríguez-Acosta A, Girón ME, Aguilar I. Ciguatera: Epidemiología y clínica en referencia a un brote de casos humanos en Venezuela. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical* 1997; 1(1):16-20.
29. González JC. La ciguatera. URL disponible en <http://www.fotosub.org/ciguatera.htm> (Acceso 10/02/2004).
30. Graham LE, Wilcox LW. Algae.2000:198-231.
31. Gillespie NC. Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *The Medical Journal of Australia* 1985; 145 (1/15): 584-590.
32. Geller RJ, Benowitz NL. Orthostatic hypotension in ciguatera fish poisoning. *Arch Intern Med* 1992; 152 (10): 2131-2133.
33. Suárez HM, Arteaga ME, Méndez JC, Cortés FJ, Blanco RR. Epidemiología de la ciguatera en 16 años de estudio en la provincia de Ciego de Ávila. *Rev. Cubana Hig Epidemiol* 2001; 39 (3): 164-171. URL disponible en: [http://www.infomed.sld.cu/revistas/hie/vol39\\_3\\_01/hie02301.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/hie/vol39_3_01/hie02301.htm) (Acceso 10/02/2004).
34. Cameron J, Flowers AE, Capra MF. Electrophysiological studies on ciguatera poisoning in man. *J Neuro Sci* 1991; 101(1):93-97.
35. Shirai JL, Shirai LK, Hokama Y, Seafood poisoning: Ciguatera. URL disponible en: [http://www.cigua.com/cigua\\_book.htm](http://www.cigua.com/cigua_book.htm) (Acceso el 25/5/01).
36. Guitar DJ. Sinopsis de los peces marinos en cuba. 1985:67-282.
37. Ebesu J, Magai H, Hokama Y. The first reported case of human ciguatera possibly due to a farm cultured salmon. *Toxicon* 1994; 32 (10):1282-1286.
38. La Intoxicación por pescado. *Methodist Health Care System*. URL disponible en: <http://www.methodisthealth.com/spanish/travel/fish.htm> (Acceso 10/02/2004).
39. Medina D, Peláez R, Fleites P, Pérez Cristiá R. Ciguatera. Experiencia del CENATOX. La Habana: CENATOX; 1991.
40. Ellenhorn's Matthew J. *Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning.* (Disponible en CD-Rom) Ellenhorn./Sil/; 1998.
41. Lewis RJ, Wong Hoy Aw. Comparative action of three major ciguatoxins on Guinea-Pig Atria and Ilea. *Toxicon* 1993; 31 (4): 437-446.
42. Murata M. Structure of maitotoxin. *J Am Chem Soc* 1993; 115(5):2060-2062.
43. Morris GJ. Ciguatera fish poisoning: Barracuda's revenge. *Southern Medical Journal* 1990; 83 (4):371-372.
44. Cameron J, Flowers AE, Capra MF. Modification of the peripheral nerve disturbance in ciguatera poisoning in rats with Lidocaine. *Muscle Nerve* 1993; 16 (7): 782-786.
45. Pearn JH. Ciguatera and Manitol: Experience with a new treatment regimen. *The Medical Journal of Australia* 1989; 151:77-80.

46. Pearn J. Chronic Ciguatera: One organic cause of the chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1996; 2 (2/3):29-33.
47. Levine DZ. Ciguatera: Current concepts. *Journal of the American Osteopathic Association* 1995; 95(3): 193-198.
48. Palafox NA, Jain LG, Piano AZ, Gulick TM, Williams RK, Schatz IJ. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. URL disponible en: <http://www.Rehablink.com/ciguatera/treat.htm>. (Acceso el 18/5/2001).
49. Dueñas Laita A, Pérez Castrillón JL. Ciguatera. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. 1999. 210-11.
50. Duval C. Ciguatera. *Instituto Dominicano de Tecnología Industrial*. 1989. 1-6.
51. Epidemiologic notes and reports ciguatera fish poisoning-Vermont. URL disponible en: <http://www.cda.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00000722.htm> (Acceso el 23/5/01).
52. White J, Warrell D, Eddleston M, Currie BJ, Whyte IM, IsBister Gk. Where are we now? *Clinical Toxicology* 2003; 41(3):271.
53. Matta J. A Pilot study for the detection of acute ciguatera intoxication in human blood. *Clinical Toxicology* 2002; 40:49-57.
54. Herrera SJ, Ojeda AI. Las mareas rojas. URL disponible en <http://www.conabio.gob.mx/biodiversitas/marcas/htm>. (Acceso el 21/10/2001).

---

#### Correspondencia

Dr. Carlos Alberto Valiente Márquez

Email: [carlosvaliente76@yahoo.es](mailto:carlosvaliente76@yahoo.es)