

Anal. Real Acad. Nal. Farm. 2003, 69:

Revisión

## **Aspectos epidemiológicos de la intoxicación por toxina diarreica de los moluscos (DSP)\***

JUAN JESÚS GESTAL OTERO

*Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia*

### **RESUMEN**

Tras un recuerdo histórico, se estudia la epidemiología de la intoxicación por DSP, destacando su importancia económica y sanitaria. Se revisa su incidencia en Europa, Asia y América, y la disminución de brotes en población tras el establecimiento de Programas de Vigilancia y Control.

Se estudian las toxinas del grupo DSP (ácido okadaico y otras dinophysistoxinas; pectenotoxinas y yessotoxinas) y los principales dinoflagelados productores (*Dinophysis* y *Prorocentrum*), y el papel de los mejillones y vieiras en su transmisión, así como la dificultad y los factores que influyen en su detoxificación.

Se describen y analizan los factores que influyen en la aparición de mareas rojas: nutrientes, temperatura, luz solar, salinidad, materia orgánica, metales y quelantes, substancias promotoras del crecimiento, estado de la mar y vientos dominantes.

Finalmente se estudian las medidas de prevención primaria (vigilancia en el mar y en el mercado) y secundarias (actuaciones ante un brote), describiendo el Programa de Control de Biotoxinas Marinas de Galicia, y la normativa Europea.

**Palabras clave:** Toxinas diarreicas de los moluscos.— Intoxicación.— Cadena epidemiológica.— Mareas rojas.— Dinoflagelados.— Prevención.— Programa de vigilancia de biotoxinas marinas.— Red de alerta de mareas rojas.— Normativa europea.— Investigación epidemiológica de brotes.

---

\* Discurso de ingreso pronunciado el día 17 de octubre de 2002 en su toma de posesión como Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

## SUMMARY

### **Epidemiological aspects of the diarrheic shellfish poisoning (DSP)**

After a brief introduction on its history, we study the epidemiology of the diarrheic shellfish poisoning, emphasizing its economical and health-related impact. We review the incidence of the disease in Europe, Asia and America, and the decrease of the number of outbreaks after implementation of the Programs of Surveillance and Control.

We study the DSP-group toxins (okadaic acid and other dinophysistoxins, pectenotoxins and yessotoxins) and the main dinoflagellates that produce these toxins (*Dinophysis* y *Prorocentrum*). Furthermore, we study the role played by mussels and scallops in the transmission as well as the difficulty and factors related to their detoxination.

We describe and analyze those factors that influence the occurrence of red tides: nutrients, temperature, sunlight, salinity, organic matter, metals and chelants, growth-promoting substances, sea conditions and dominant winds.

We finally describe the actions related to primary prevention (sea and market surveillance) and secondary prevention (actions against an outbreak). We also describe the Galician Control Program of Biotoxins as well as the European norms.

**Key Works:** Diarrheic shellfish poison (DSP).— Epidemiology chain.— Red tide.— Prevention.— Marine biotoxins monitoring program.— Red tide warning network.— European regulations.— Epidemiological investigation of DSP outbreak

## INTRODUCCIÓN

Existen referencias que hacen pensar en el conocimiento desde épocas remotas de las intoxicaciones relacionadas con el consumo de peces y moluscos.<sup>1-6</sup>

En Europa ya hay descripciones científicas de brotes de intoxicación paralítica desde 1689<sup>4-5</sup>, si bien el conocimiento con exactitud de su vinculación con los mejillones no va a tenerse hasta 1927, con motivo de un envenenamiento que tuvo lugar en la costa central de California, conduciendo los estudios posteriores (1937) de Meyer y Sommer<sup>7-8</sup> al descubrimiento de su causa, los dinoflagelados y sus toxinas, y al inicio de su estudio con profundidad. Halstead<sup>3</sup> recopiló los casos publicados en la literatura mundial hasta 1965.

Todos estos episodios se refieren a intoxicaciones por toxinas paralizantes. El conocimiento de las toxinas causantes de procesos diarreicos es mas reciente.

El primer episodio de intoxicación diarreica asociada al consumo de mejillones tóxicos del que se tiene referencia ocurrió en el área de Easterscheldt en Holanda, en 1961.<sup>9</sup> Ese mismo año también ocurrieron otros casos en Waddensea. El siguiente brote en Easterscheldt ocurrió en 1971 y afectó a 100 personas. Existe también referencia de otro episodio por ingesta de mejillón del atlántico (*Mytilus edulis*) en Noruega en 1968,<sup>10</sup> comunicándose en los años siguientes varios casos en el fiordo de Oslo. Fueron catalogados como envenenamiento por mejillones no identificado.

En octubre de 1976 enfermaron en Holanda 25 personas después de consumir mejillones procedentes de Waddensea.<sup>11</sup> Ese mismo año Yasumoto, Oshima y Yamaguchi describieron por vez primera la toxina diarreica en un brote de intoxicación alimentaria por ingesta de mejillones y vieiras ocurrido en el Nordeste de Japón.<sup>12</sup>

Nosotros, en 1976, atendimos los primeros casos de intoxicación paralítica por moluscos ocurridos en la provincia de A Coruña,<sup>13</sup> y en el verano de 1978 estudiamos una serie de episodios diarreicos en varias poblaciones de la Ría de Ares, en concreto en la localidad de Lorbé (municipio de Oleiros), próxima a la ciudad de A Coruña, asociados con el consumo de mejillones. Comprobamos que no existía causa microbiológica y lo atribuimos a una toxina desconocida adquirida por dichos moluscos en sus zonas de cultivo, como en años anteriores había ocurrido con la toxina paralítica de los moluscos (PSP).

En los veranos siguientes volvimos a asistir y a estudiar epidemiológicamente brotes similares, caracterizados clínicamente, tras un período de incubación de pocas horas, por diarrea, nauseas, vómitos y dolor abdominal, ausencia de fiebre y asociación con el consumo de mejillones abiertos al vapor. Los pacientes se recuperaban en dos o tres días.

En 1981, se produjo la probablemente mayor intoxicación diarreica asociada al consumo de mejillones, afectando aproximadamente

a 5000 personas en toda España, siendo la ciudad de Madrid la más afectada. De nuevo los estudios epidemiológicos asociaron diarrea y mejillones. Por entonces ya se conocían los trabajos de Kat<sup>11</sup> y Yasumoto.<sup>12,14-15</sup> Estas intoxicaciones producidas en Galicia así como en el resto de España por la toxina diarrea se encuadraban perfectamente dentro del marco de las ocurridas en el Japón en los años 1976 y 1977,<sup>12, 14, 16</sup> y con anterioridad y posterioridad en muchos países de Europa, Asia y América fundamentalmente.

En los informes de los sucesos ocurridos en Japón por el consumo de mejillones contaminados con toxina, Yasumoto et al<sup>12,14</sup> señalaron que se trataba de una toxina lipófila; que en trabajos posteriores denominaron toxina diarrea de los moluscos o DSP (Diarrhetic Shellfish Poison).<sup>15</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA DE LAS INTOXICACIONES POR DSP**

La intoxicación por DSP tiene una amplia distribución geográfica afectando particularmente a Japón y al noroeste de Europa y supone un serio problema no solo para la salud pública sino también económico para la industria de los moluscos e incluso el turismo.

Es un problema de difícil solución, pues el procedimiento utilizado en las depuradoras de moluscos no afecta al contenido en biotoxinas.

Las intoxicaciones por DSP tienen importantes repercusiones económicas. Galicia produce en sus 3.400 bateas el 95% del mejillón de España, algo más de 250.000 toneladas al año, con un valor cercano a los 125 millones de euros lo que la sitúa como primera productora europea por delante de Francia e Italia, y segunda productora mundial por detrás de China (400.000 toneladas), pero a diferencia de esta, que escasamente cubre su demanda interna, el 80% de la producción de Galicia se destina a mercados externos a la Comunidad, siendo el 25% exportado a terceros países. Supone el 21% de la producción pesquera (pesca fresca) en primera venta.

La presentación de mareas rojas tóxicas supone el cierre de la extracción de moluscos de los polígonos de cultivo afectados, y de mantenerse mucho tiempo la situación un grave quebranto para la economía de gran número de familias que directa o indirectamente dependen de esta actividad económica. El sector genera más de 22.000 puestos de trabajo, 13.000 de ellos directos.

Desde principios de los años 80, y muy especialmente a partir de su segunda mitad, se observó en Galicia un progresivo incremento de los episodios de toxicidad de origen fitoplanctónico en moluscos bivalvos. Llegando en algunas zonas y años a superar los 200 días/año de prohibición de extracción del mejillón.

Desde el punto de vista sanitario las intoxicaciones por DSP tienen importancia no solo por sus efectos agudos (cuadro leve de gastroenteritis, sin letalidad, que en tres días evoluciona hacia la recuperación total), sino también por los posibles efectos crónicos todavía no bien conocidos. Se ha comprobado que la dinofisistoxina-1 es un potente promotor de tumores, y dado que el estómago, el intestino delgado y el colon tienen receptores para el ácido okadaico (la dinophysistoxina 1 es el 35-R-metil ácido okadaico), pudiera tener implicaciones en el crecimiento de tumores gastrointestinales.<sup>16-17</sup> También se han descrito efectos mutagénicos<sup>18</sup> e inmunotóxicos debido a una marcada supresión de la producción de interleukina-1 (IL-1) en los monocitos<sup>19</sup>.

En animales de experimentación se ha demostrado que otro componente del grupo, la pectenotoxina-1 (PTX1), es hepatotóxica e induce necrosis aguda de los hepatocitos, con una acción patológica similar a la de la faloidina. El hígado de ratones inyectados intraperitonealmente con pectenotoxinas aparece finamente granulado y los hepatocitos contienen numerosas vacuolas.

#### FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN

La incidencia real de la intoxicación humana por DSP es difícil de conocer, ya que por su clínica puede confundirse con diarreas de otros orígenes y por su evolución benigna quedar sin filiar, por ello los casos aislados suelen pasar desapercibidos y tan solo se tiene conocimiento de

los brotes que en muchos países son de declaración obligatoria. En la actualidad, la aparición de casos de intoxicación humana es algo que no debe ocurrir y pone en evidencia un grave fallo de todo el proceso de vigilancia y prevención.

La investigación en los brotes humanos tan solo aporta de cara a la prevención la determinación de su origen y la posible exposición de otros grupos de personas a moluscos de dicha procedencia. Lo que realmente tiene un interés mayor de cara a la prevención es la vigilancia y detección temprana de los episodios tóxicos en el mar que permita la adopción de medidas (prohibición de la extracción de moluscos en las áreas afectadas e información de la población para que no los consuma).

Si bien en los países en los que esta red de vigilancia no sea posible establecerla, la vigilancia basada en la detección precoz de casos de intoxicación humana, puede servir para detectar el problema y establecer medidas preventivas que eviten su incremento.

### **Incidencia**

La incidencia de episodios de toxicidad por DSP en humanos, en estos últimos veinte años, ha disminuido y prácticamente desaparecido en los países desarrollados en donde, como respuesta a la aparición del problema, se han establecido redes de vigilancia de la presencia de especies de plancton tóxicas y de toxicidad en los moluscos.

Sin embargo los episodios de toxicidad en el mar han aumentado y esto se debe, en parte, a un mejor conocimiento del tema y al establecimiento de buenos programas de vigilancia, pero también a su extensión a nuevas áreas geográficas, a veces muy distantes, favorecida por el incremento del comercio internacional de productos pesqueros y la posibilidad de que con ellos viajen quistes de especies de plancton exóticas, productoras de toxinas, que se asentarían en estas nuevas zonas en donde no se las conocía. Esto convierte al problema de las ficotoxinas en un problema de salud pública de alcance mundial.

La intoxicación aunque tiene una amplia distribución mundial, afectando áreas templadas y tropicales, son Europa y Japón las áreas más

afectadas. También se han descrito episodios en otras partes del mundo (Australia, Nueva Zelanda, Indonesia).<sup>20</sup>

### **Brotos en Europa**

En Francia se han comunicado varios brotes de intoxicación por DSP a lo largo de los años 80 que afectaron a gran número de personas.<sup>21-22</sup> Desde el establecimiento de la red de vigilancia en 1984, se ha observado un aumento en la frecuencia de mareas tóxicas así como su extensión a áreas no contaminadas anteriormente.

Desde octubre de 1984 a abril de 1985, ocurrió el primer brote documentado en Noruega<sup>23</sup>, en el que se produjeron alrededor de 400 casos en personas que vivían en la costa suroeste. Coincidiendo con este brote, se produjo otro, en octubre de 1984, en la costa occidental de Suecia, en donde ya se habían producido episodios de DSP desde 1983, afectándose un centenar de personas.<sup>24</sup> En 1986-87 se estableció en Noruega un Programa de Vigilancia de toxinas DSP. En Dinamarca desde 1990, año en el que se inició la vigilancia, se han detectado en muchos veranos mejillones con DSP.

En España los primeros casos se produjeron, como comentamos anteriormente, en 1978 en la Ría de Ares,<sup>25</sup> ocurriendo nuevos episodios en los años posteriores siendo el más importante el de 1981 en el que se produjeron 5000 casos. A partir de entonces se detecta regularmente en el mar.

El primer evento en Italia ocurrió en 1989 y afectó las costas norte y noroeste del Adriático. En Alemania, en septiembre de 1978 fue declarado un caso de intoxicación en el área de Husum. En noviembre de 1986 se intoxicaron al menos 8 personas. Desde 1986 se ha detectado regularmente DSP en los estuarios, pero no grandes brotes,<sup>21</sup> al igual que en Portugal e Irlanda.

En Portugal desde 1987, año en el que se detectó por primera vez, han venido detectándose toxinas DSP en bivalvos en las costas del norte, incluyendo los estuarios de Aveiro y el Mondego. En Irlanda desde que se estableció el programa de vigilancia se ha detectado casi todos los años DSP en muestras de moluscos, variando la severidad y duración del

cierre de los parques de cultivo de unos años a otros. La ocurrencia tiene lugar en los meses de verano y otoño (de junio a diciembre). Un refrán gallego dice así: “*De outubro ata San Simón non probes o mexillón*”

### **Brotos en Asia**

Los primeros episodios de intoxicación por DSP en Asia, debidos a ingestión de mejillón atlántico y vieiras tóxicas, son los referidos anteriormente, que habían ocurrido en las costas del nordeste de Japón en 1976 y 1977<sup>12, 14</sup> afectando a 164 personas. Con posterioridad se produjeron nuevos brotes. En el período 1976-1984, Kawabata refiere que se produjeron 34 brotes afectándose 1257 personas.<sup>26</sup> Las costas japonesas son junto con las europeas las más afectadas por floraciones tóxicas.

También se han descrito mareas rojas tóxicas en la costa este de Rusia (*D. acuminata*, *D. acuta*, *D. fortii* y *D. norvergica*),<sup>27</sup> y la presencia de toxina DSP en moluscos de la India,<sup>28</sup> si bien no se han comunicado casos humanos.

### **Brotos en América**

El primer episodio documentado de intoxicación por DSP en América del Norte se produjo en 1990 en Nueva Escocia, costa este de Canadá, y fue debido a DTX-1. En él se afectaron 16 personas.<sup>29</sup> Ocurriendo otros con posterioridad en la misma costa.<sup>30</sup> En 1989 ya se había detectado en Long Island (EE.UU.) una marea roja (elevado número de *D. acuminata*) con baja toxicidad en los moluscos (0,5 Unidades Ratón), sin que se notificasen casos humanos.<sup>31</sup> También se ha detectado en Chile (1991)<sup>32</sup>, y en Uruguay (1992).<sup>33</sup>

## **CADENA EPIDEMIOLOGICA**

El reservorio y fuente de la intoxicación son los dinoflagelados productores de DSP; el mecanismo de transmisión los moluscos bivalvos con toxina, fundamentalmente mejillones aunque también pueden serlo las vieiras, y los sujetos susceptibles las personas que los ingieren, generalmente personas con bajo nivel de educación sanitaria, que residen



en zonas costeras y tienen el hábito de ingerir moluscos, y más si estos son recogidos directamente de las rocas y no pasan control sanitario, lo que incrementa el riesgo.

#### **Agente causal:**

El grupo de la DSP lo conforman tres grupos de toxinas: el ácido okadaico y otras Dinophysistoxinas (DTX); las Pectenotoxinas (poliésteres lactónicos), y las Yessotoxinas (YTS), toxinas con grupos sulfato, si bien algunos<sup>34</sup> sugieren que estas últimas no debieran incluirse en este grupo dado que no causan diarrea y son menos tóxicas por vía oral que las dinophysistoxinas y pectenotoxinas. También difieren en su etiología, las yessotoxinas son producidas por *Protoceratium reticulatum*<sup>35</sup> y sus análogos homoYTS por *Lingulodinium polyedrum*.<sup>36</sup>

La primera toxina detectada en el hepatopáncreas de los mejillones tóxicos se denominó Dinophysistoxina 1 (DTX1)<sup>37</sup> nombre derivado de la especie planctónica *Dinophysis*, al haber sido el *D. fortii* el primero que se demostró responsable de la toxicidad de los mejillones.<sup>38</sup> Posteriormente se confirmó también toxicidad en los *D. acuta*, *D. norvegica*, *D. acuminata*, *D. mitra*, *D. rotundata* y *D. tripos*.<sup>39</sup> Un dinoflagelado bentónico como el *Prorocentrum lima* también produce la misma toxina,<sup>40</sup> y puede encontrarse en las áreas de cultivo de moluscos.

Mediante análisis espectroquímico se comprobó que la DTX1 era un metil derivado del ácido okadaico (el 35-R-metil ácido okadaico), cuyo nombre proviene de haber sido aislado por primera vez de la esponja *Halichondria okadai* en 1981<sup>40</sup>.

Posteriormente se identificaron otros derivados el DTX3 (7-O-acil-DXT1) en una intoxicación por vieiras en el nordeste de Japón,<sup>41</sup> y el DTX2 (un isómero del ácido okadaico) en mejillones.<sup>42</sup> El DTX3 está ausente en el plancton, formándose por acilación del 7-OH en el molusco, el ácido graso más común es el palmítico.

La Pectenotoxin 1 (PTX1), una poliéster lactona, debe su nombre a haber sido aislada de la glándula digestiva de la vieira *Patinopecten yessoensis* en el nordeste del Japón<sup>41</sup> describiéndose posteriormente

diversos homólogos (PTX2, PTX3, PTX6, PTX4 y PTX6, PTX7, PTX8, PTX9 y PTX10).<sup>43</sup> La Yessotoxina fue aislada de vieiras y tiene una estructura relacionada con las ciguatoxinas y brevetoxinas.<sup>44</sup>

De todas estas toxinas tan solo el ácido okadaico y sus derivados (DTX) tienen toxicidad aguda de tipo gastrointestinal. El OA y las DTX han mostrado ser potentes inhibidores de la actividad de las proteínofosfatasas 2A, 1 y 2B las principales proteínofosfatasas del citosol de las células de los mamíferos, con el consiguiente aumento de proteínas fosforiladas.<sup>45</sup> El ácido okadaico causa probablemente diarrea al estimular la fosforilación de proteínas que controlan la secreción de sodio por las células intestinales.<sup>46-48</sup>

Las pectenotoxinas y las yessotoxinas aunque no producen cuadros diarreicos se incluyen en el complejo DSP por su común propiedad de solubilidad en lípidos, y están sometidas a las mismas normas legales que el AO y derivados.

El ácido okadaico es la toxina predominante en la mayoría de los países europeos si bien la DTX2 se ha comunicado en Irlanda,<sup>42, 49</sup> España<sup>50</sup> y Portugal.

### **Reservorio y fuente de la intoxicación**

En 1989 se identificaron los dinoflagelados del género *Dinophysis* (predominantes en Europa Occidental) y posteriormente del género *Prorocentrum* (más frecuentes en Japón) como los organismos responsables de la producción de la toxina.

Las especies *D. acuminata* y *D. acuta* son las más extendidas en las aguas de Europa.<sup>51-53</sup> La *D. acuminata* es el principal componente en las más importantes floraciones de algas de la costa noroeste de Francia. En Italia también se ha identificado *D. fortii* como agente tóxico,<sup>54</sup> y en Noruega el *D. norvergica*<sup>55</sup> simultáneamente con *D. acuminata*, *D. acuta* y *P. micans*.

Su aparición incluso en pequeñas concentraciones (cientos de células por litro) conduce a la toxificación de los moluscos. La ingesta de estos o de peces que previamente han depredado a pequeños peces

herbívoros que habían pastado algas tóxicas, produce la intoxicación en humanos.

En España los episodios tóxicos de DSP en las rías gallegas aparecen asociados principalmente a proliferaciones de *D. acuminata* y *D. acuta*, si bien en ciertos momentos otras especies como *D. caudata*, *D. tripos* y *D. rotundata* pueden contribuir de forma significativa a los niveles de toxinas diarreicas detectadas.

### **Mecanismo de transmisión**

Los moluscos bivalvos, principalmente el mejillón y también, aunque con menor frecuencia, la vieira, son los vectores de la toxina. La adquieren cuando en el plancton, con el que se alimentan, existen especies de dinoflagelados tóxicos.

El 95% de la toxina se acumula en el hepatopáncreas del mejillón sin sufrir ningún cambio químico y, aparentemente, no afecta a sus funciones fisiológicas ni a sus propiedades organolépticas. La cantidad de toxina retenida dependerá no solo del número de dinoflagelados presentes en el medio y de su carga tóxica, sino también de la cantidad de agua filtrada por el molusco.

Los tratamientos culinarios ordinarios, tanto en el ámbito doméstico como en el industrial (cocción, congelación, preparación en conserva) no destruyen la toxina.<sup>13, 56-58</sup> De momento no existe ningún método eficaz que permita eliminar de los mejillones y de otros bivalvos las toxinas de forma suficientemente económica y rápida, que resulte rentable y permita su comercialización sin peligro. La única solución es la auto depuración o detoxificación natural mediante la metabolización de las toxinas.

En tanto la acumulación de toxina en los moluscos puede no necesitar más que algunos días, su eliminación precisa de varias semanas y en algunas ocasiones de meses. El proceso de detoxificación depende de diversos factores, unos dependientes del molusco y otros del medio ambiente.

La temperatura y el alimento disponible pueden ser considerados como los dos factores externos más importantes que determinan la

velocidad de desintoxicación. En aguas templadas o cálidas, la filtración del mejillón es más activa, y por tanto la ingestión de alimento nuevo y eliminación de residuos antiguos se producirá con mucha mayor rapidez. El disponer de abundante alimento no tóxico es requisito indispensable para que el bivalvo pueda volver a una situación similar a la de antes del episodio tóxico.

Con frecuencia los episodios tóxicos tienen lugar durante el otoño, y puede llegar el invierno sin que la toxina haya desaparecido totalmente del bivalvo. Las temperaturas del agua alcanzan sus valores mínimos en invierno y las concentraciones de fitoplancton son entonces muy bajas, debido a la combinación de una turbulencia excesiva y una intensidad luminosa muy baja. En estas circunstancias puede ocurrir que los mejillones mantengan valores bajos de toxicidad (posiblemente por debajo del límite que prohíbe su consumo) durante meses, o incluso que esta toxicidad no llegue a desaparecer nunca por completo antes de ocurrir el nuevo episodio tóxico al verano u otoño siguiente. Este fenómeno se ha podido comprobar en mejillones escandinavos que habían adquirido un elevado nivel de DSP durante el otoño, y no fueron capaces de eliminarla antes de sufrir las gélidas temperaturas de las aguas nórdicas durante el invierno y primavera siguientes.

### **Factores de susceptibilidad**

Características personales: Las personas más susceptibles son aquellas que residen en zonas costeras de países con sistemas de control sanitario poco desarrollados, que carecen de red de vigilancia de episodios de toxicidad en el mar; con bajo nivel de educación sanitaria, y hábito de ingerir moluscos, y más si estos son recogidos directamente de las rocas y no pasan control sanitario. No existen diferencias por edad y sexo.

Distribución temporal: Los episodios tóxicos se presentan generalmente en los meses de verano y otoño, aunque en ocasiones se adelantan ya a finales del invierno comienzos de la primavera.

En Holanda los años 1981, 1986, 1987 y 1989 se produjeron episodios durante los meses de septiembre-octubre, un año también en diciembre. En las rías gallegas el *D. acuminata* está presente

prácticamente todo el año y su proliferación suele comenzar en abril aunque algunos años se adelanta a finales de febrero o marzo, presentando una serie de máximos y mínimos hasta mediados o finales del otoño. El *D. acuta* suele presentarse asociada a vientos de componente sur de septiembre a noviembre debido a la advección de poblaciones ya establecidas en la plataforma costera adyacente, y el *D. caudata* suele encontrarse en forma aislada en el plancton.

Distribución espacial: La intoxicación por DSP tiene una amplia distribución mundial, siendo las costas del oeste de Europa y las del Japón las más afectadas.

#### FACTORES QUE INFLUENCIAN EL CRECIMIENTO EXPLOSIVO DE LOS DINOFLAGELADOS

Las mareas rojas son un fenómeno natural que consiste en la proliferación masiva de organismos unicelulares presentes en el fitoplancton el cual presenta ciclos naturales de crecimiento y decrecimiento numérico regulados por ciertas condiciones físicas y químicas del agua, tales como la temperatura moderada, el descenso en la salinidad, las aguas tranquilas, la luz (los días largos) y la presencia y concentración de ciertas sustancias orgánicas e inorgánicas (nutrientes), y también, interacciones biológicas. En ocasiones y bajo condiciones ambientales favorables, algunos de estos organismos productores de mareas rojas (los dinoflagelados) se multiplican repentinamente, dando lugar a un crecimiento explosivo, causando notorias coloraciones del agua y cuando son especies tóxicas envenenamiento de los moluscos.

Los dinoflagelados se reproducen por división simple o múltiple, y tras un periodo de intensa actividad reproductora, se enquistan pasando en este estado largas temporadas sobre el fondo marino.

La iniciación y desarrollo de las mareas rojas así como su posterior desaparición, dependen de la interacción de múltiples factores biológicos, bioquímicos, hidrográficos y meteorológicos todavía poco entendidos.

En algunas regiones ocurren con cierta periodicidad, llegando a transformarse en fenómenos anuales, mientras que en otras se presentan sin ninguna regularidad u ocasionalmente.

La aparición de mareas rojas se debe a dos conjuntos de factores, de una parte los que favorecen el incremento de las poblaciones de microalgas y de otra los que favorecen su concentración.

1. Factores que influyen el incremento de las poblaciones de microalgas: En el incremento de las poblaciones de microalgas influyen los siguientes factores:

a) El enriquecimiento del agua en nutrientes debido a la subida de las aguas del fondo, al drenaje de las tierras por la lluvia y a los vertidos de aguas residuales urbanas o industriales.

b) Los cambios en la temperatura del agua que influyen sobre el enquistamiento (descenso de la temperatura) o exquistamiento (ascenso de la temperatura) de los dinoflagelados.

c) La luz solar, que es esencial para los procesos de fotosíntesis condicionantes de la forma vegetativa.

d) La salinidad, cuyo descenso, producido por un aporte de agua dulce en la desembocadura de los ríos o por una elevada pluviosidad, favorece la aparición de mareas rojas.

e) La materia orgánica procedente del drenaje de las tierras, o de la descomposición de plantas marinas, peces y otros organismos muertos.

f) Los metales y quelantes, originando los primeros un descenso del crecimiento y lo contrario los segundos.

g) Las sustancias promotoras del crecimiento (vitamina B<sub>12</sub>).

h) El mar en calma, favorece el crecimiento y la acumulación de fitoplancton.

2. Factores que influyen en la concentración: Los dinoflagelados se reagrupan por fenómenos de concentración hidrológica, procesos de acumulación en los que influyen el viento moderado, que empuja las aguas superficiales hacia la costa; los fenómenos de convergencia, por

los que los dinoflagelados se concentran a lo largo del frente separador de dos masas de agua de densidades distintas, y los movimientos de convección debidos a los vientos que facilitan la concentración de los dinoflagelados en las líneas de convergencia.

Cuando las condiciones ambientales son desfavorables las células vegetativas haploides de gran cantidad de especies de dinoflagelados forman quistes que pueden resistir condiciones muy adversas y permanecer viables en el sedimento por largos periodos de más de 15 años.

El hecho de que los quistes sean tan resistentes permite que sean transportados en forma viable de una a otra zona en la que se pueda desarrollar la fase móvil, atravesando en el trayecto un medio adverso.

La germinación de los quistes viene condicionada por factores internos y externos o desencadenantes (temperatura, luz y oxigenación).

Los dinoflagelados tienen periodos de maduración y de latencia. Cuando los quistes germinan y emergen las células móviles, su supervivencia depende de su capacidad para salir del sedimento a la columna de agua (lo que es favorecido por las turbulencias, que luego son perjudiciales para el desarrollo de las poblaciones de dinoflagelados que precisan de aguas estables que eviten su dispersión) y la posibilidad de encontrar en dicha columna un ambiente favorable.

La importancia como inóculo de las poblaciones de quistes depende de su abundancia en el sedimento; su capacidad para germinar, y la supervivencia de las células móviles emergidas.

Los moluscos bivalvos filtran el agua y retienen el fitoplancton, que no resulta tóxico para ellos. El mejillón concentra el DSP en la hepatopáncreas, en tanto la almeja lo hace en los sifones. El grado de toxicidad que adquiere el bivalvo va a depender de la toxicidad por célula de los organismos fitoplanctónicos tóxicos.

Las toxinas son metabolitos secundarios producidos por el fitoplancton tóxico cuya función fisiológica y ecológica se desconoce. La cantidad y proporción relativa de toxinas producidas depende de una serie de factores intrínsecos de las células (genotipo, edad, tamaño,

momento del ciclo celular, estado fisiológico general), y de factores ambientales (temperatura, salinidad, pH, luminosidad, nutrientes disponibles, y proporción relativa de los distintos nutrientes entre si. El contenido de toxina por célula es por tanto variable y por ello la dificultad de dar respuesta a la pregunta ¿a partir de cuantas células por litro se puede volver tóxico el mejillón?

## PREVENCION

Comprende medidas de Prevención Primaria, que se basan en la vigilancia en el mar y en el mercado para predecir de forma efectiva los fenómenos de toxicidad antes de que ocasionen cuadros de intoxicación humana, y medidas de Prevención Secundaria, a adoptar ante un brote de intoxicación humana. Ambos conjuntos de medidas se basan en la Vigilancia Epidemiológica.

No es posible actuar frente al reservorio impidiendo la proliferación de los dinoflagelados mediante la modificación de los factores que la favorecen. Tampoco podemos hacer nada para evitar la acumulación de toxina en los moluscos, ni siquiera intervenir acelerando su detoxificación. Solo nos cabe actuar sobre el tercer eslabón de la cadena, los sujetos susceptibles informándoles de los riesgos y poniendo todos los medios a nuestro alcance para evitar que consuman los moluscos tóxicos que, como hemos comentado anteriormente, no sufren cambios organolépticos que alerten al consumidor, y los tratamientos culinarios ordinarios tampoco destruyen la toxina.

En los programas de Vigilancia Epidemiológica el disponer de trazadores es fundamental para la prevención. En el caso de la DSP el trazador mas difundido es la visualización de la marea roja, la cual, con todas sus limitaciones, previene brotes de enfermedad, sin embargo su eficiencia es muy limitada pues pueden producirse episodios tóxicos sin previa presentación de marea roja. El sistema de vigilancia más eficiente consiste en la determinación en las aguas marinas de cambios que sugieran que puedan producirse proliferaciones de especies de plancton tóxicas, la vigilancia de la aparición de estas especies así como de la presencia de sus toxinas en los moluscos.



## PROGRAMA DE CONTROL DE BIOTOXINAS MARINAS

Dado que hasta el momento no se puede predecir a ciencia cierta la aparición de episodios tóxicos, la prevención se basa en el establecimiento de una red de alerta de mareas rojas y un sistema de vigilancia en las depuradoras y el mercado para determinar la ausencia de DSP o su presencia a niveles inferiores a los establecidos legalmente en los moluscos depurados destinados al consumo humano.

### **Vigilancia en el mar: Red de alerta de mareas rojas**

Los programas de vigilancia en el mar deben tener distintos niveles de intensidad dependientes de la existencia o no de especies de plancton tóxicas o de condiciones favorables para la proliferación de dichas especies. Debe existir una perfecta coordinación y un sistema de comunicación fluido y rápido entre las Administraciones responsables de la vigilancia en el mar (Administración pesquera) y en los mercados (Sanidad, Agricultura, Alimentación) y las autoridades sanitarias.

La Red de alerta de mareas rojas consta de dos subprogramas:

- Estudios del plancton y de las condiciones favorecedoras de su proliferación al objeto de predecir cuando se van a producir proliferaciones marinas tóxicas y detectar lo más precozmente posible su existencia (mareas rojas).
- Programa de vigilancia de los moluscos para comprobar la presencia de toxina tanto en los parques y polígonos de cultivo, con anterioridad a autorizar su extracción, como en las estaciones depuradoras antes de su salida al mercado.

Para lograr una gestión lo más eficaz posible, que ocasione los menores trastornos a los productores y permita garantizar la seguridad del producto a los consumidores, conviene establecer dentro de los parques de cultivo zonas y subzonas, así como puntos fijos primarios, los considerados sobre la base de la experiencia como los de más rápida afectación en caso de surgir algún episodio tóxico, y puntos fijos

secundarios, complementarios de los anteriores, que permiten un conocimiento más detallado del grado de afectación de las zonas.

Para el mejor funcionamiento de un Programa de muestreo, seguimiento y control del fitoplancton tóxico y DSP, deben establecerse planes de actuación en función de las especies de fitoplancton que originan la toxicidad y de los moluscos y áreas afectados. Dichos planes se establecerán previo análisis de la información obtenida por el Programa de control de las condiciones oceanográficas y fitoplanctónicas junto con el de biotoxinas en moluscos. En Galicia, en base a ello están establecidos cuatro planes de actuación.<sup>59</sup>

Plan A (Situación normal). Las condiciones oceanográficas no son favorables para el desarrollo de especies fitoplanctónicas tóxicas, ni estas se encuentran en concentraciones significativas, ni hay toxicidad en los moluscos bivalvos.

Plan B (Situación de alerta), dividido a su vez en tres subplanes:

B1: Cuando a pesar de existir condiciones oceanográficas favorables no se observan especies fitoplanctónicas potencialmente tóxicas en concentraciones significativas, ni hay toxicidad en los moluscos bivalvos.

B2: Hay condiciones oceanográficas favorables y presencia de especies fitoplanctónicas potencialmente tóxicas, pero no hay toxicidad en los moluscos bivalvos.

B3: Hay condiciones oceanográficas favorables, incremento significativo de la población tóxica y se detecta toxicidad en los moluscos bivalvos, pero en niveles inferiores a los límites legalmente establecidos.

Plan C (Prohibición de extracción). Se establece cuando los niveles de toxicidad son superiores a los límites legalmente establecidos. A su vez se divide en tres subplanes:

C1: Las condiciones oceanográficas son favorables y hay un incremento significativo de la población tóxica y de los niveles de toxicidad en los moluscos bivalvos.

C2: Las condiciones oceanográficas son desfavorables para el desarrollo de especies de plancton tóxicas y hay estabilización o descenso de la población tóxica, así como de los niveles de toxicidad en los moluscos bivalvos.

C3: Las condiciones oceanográficas son desfavorables, hay un descenso significativo y/o desaparición de la población tóxica y los niveles de toxicidad están próximos a los límites legales.

Plan D: Las condiciones oceanográficas son desfavorables para el desarrollo de las especies de plancton tóxicas, hay ausencia o concentraciones no significativas de especies fitoplanctónicas potencialmente tóxicas, y se mantiene una toxicidad inferior a los límites legales como consecuencia de un episodio tóxico anterior.

### **Toma de muestras de moluscos**

Las muestras de moluscos bivalvos en las bateas deben tomarse a distintas profundidades (1, 5 y 10 metros), dado que la toxicidad puede variar con la profundidad. Su análisis será separado o integrado dependiendo del grado de uniformidad del mejillón y de las condiciones oceanográficas y acumulación o no de toxicidad a una profundidad determinada. En los bancos naturales y parques de cultivo las muestras se procurará que sean lo más significativas posible, en función de la especie objeto de control y de las características de la zona.

La frecuencia del muestreo varía en cada plan de actuación:

Plan A (durante todo el año): Muestreo semanal de las condiciones oceanográficas y del fitoplancton, así como de biotoxinas en mejillón en los puntos fijos primarios, y quincenales en el mejillón de roca.

Plan B (situación de alerta):

B1: Muestreo selectivo de fitoplancton.

B2: Incremento a dos veces por semana del muestreo para biotoxinas en mejillón en los puntos fijos primarios.

B3: Incremento del muestreo a tres veces por semana y cuando los resultados de los bioensayos así lo aconsejen se iniciará el muestreo en otras especies y en los puntos fijos secundarios susceptibles de ser más afectados.

Plan C: Prohibida la extracción.

C1: Las especies y frecuencia del muestreo vendrán determinadas por la intensidad del episodio tóxico y las previsiones existentes. Las subzonas limítrofes (comprendidas dentro de una misma zona) a una subzona cerrada que se encuentren abiertas se muestrearán diariamente.

C2: Toma de muestras en los puntos fijos primarios o secundarios para evaluar el grado de afectación de la zona o subzona.

C3: Toma de muestras para biotoxinas como mínimo tres veces por semana.

Plan D: Se levanta la prohibición de extracción. En los puntos fijos donde la toxicidad, aunque inferior a los límites legales, se mantenga más alta, se tomarán muestras dos veces por semana.

### **Vigilancia en el mercado**

Se realizarán controles rutinarios a lo largo de todo el año por medio de los inspectores veterinarios responsables del control de las condiciones de salubridad e higiene de los alimentos, intensificándolos en las épocas en las que existan o acostumbren a presentarse estos problemas.

### **Vigilancia de la enfermedad**

La vigilancia de la enfermedad puede tener especial importancia como método alternativo de prevención “primaria”, en países incapaces de hacer frente a los costos de un programa de vigilancia continuo o incluso puntual, de los parques de cultivo de moluscos.

En estas circunstancias la detección de los primeros casos de enfermedad sirve para adoptar medidas preventivas que eviten la aparición de más casos. En cualquier caso se requiere disponer de una

mínima infraestructura de Salud Pública tal como personal con formación adecuada y laboratorios con personal entrenado y con las técnicas estandarizadas.

La educación del personal médico y de salud pública en lo concerniente al diagnóstico, tratamiento (sintomático) y notificación de los casos sospechosos es muy importante para el éxito del programa de vigilancia.

La educación de las poblaciones en riesgo sobre las medidas preventivas tales como no consumir moluscos cuando existan mareas rojas tóxicas y no consumir nunca mejillones cogidos en las rocas ni moluscos recogidos directamente en la playa es fundamental, y nunca se insistirá lo bastante en ello. La población debe ser puntual y continuamente informada, a través de los medios de comunicación más adecuados, de la existencia de mareas rojas tóxicas, su evolución y desaparición.

Finalmente la educación y cooperación de la industria en todo lo relacionado con los riesgos de las intoxicaciones por toxinas marinas así como sobre los programas de prevención primaria y secundaria, es necesaria para que estos programas funcionen de modo efectivo.

### **Normativa Europea**

En Europa las Directivas Comunitarias 91/492<sup>60</sup> y 91/493<sup>61</sup> de 15 y 22 de julio de 1991, fijan las normas sanitarias aplicables a la producción y la puesta en el mercado de moluscos bivalvos vivos y de los productos pesqueros respectivamente, y establecen los requisitos en materia de biotoxinas marinas, disponiendo con relación a las toxinas DSP lo siguiente: *Los métodos habituales de análisis biológico no deben dar reacción positiva respecto de la presencia de DSP, en las partes comestibles de los moluscos (cuerpo entero o cualquier parte comestible por separado).*

Si bien en lo que concierne a las toxinas PSP existe un acuerdo generalizado en cuanto al método analítico a emplear, esto es, el bioensayo en ratón de la AOAC, y respecto al límite de tolerancia, 80 µg equiv. STX/100 g de vianda, en el caso de las toxinas DSP no existe

consenso internacional ni en el criterio de toxicidad ni en el procedimiento analítico más adecuado para su control.

La Directiva es vaga, ya que no establece el método de detección de las toxinas DSP, indicando tan solo que debe ser biológico y, por otra parte, tampoco establece los límites de tolerancia, que dependerán en cada caso del límite de detección del método biológico utilizado. En consecuencia, existen importantes diferencias en los métodos de análisis y en los criterios de toxicidad actualmente aplicados en diferentes países de la Unión Europea para el control sanitario de las biotoxinas marinas.

Al objeto de eliminar estas discrepancias entre los Estados miembros y armonizar el mercado europeo, la Comisión Europea nombró un Laboratorio Nacional de Referencia en cada país miembro (LNRS) y un único Laboratorio Comunitario de Referencia (LCR), con el fin de organizar y coordinar una red de intercambio de información, conocimientos y experiencias y crear un foro de acuerdos metodológicos y toxicológicos, siendo el Laboratorio de Sanidad Exterior de Vigo, perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo, nominado como Laboratorio Comunitario de Referencia.<sup>62</sup>

Los niveles de tolerancia se han establecido sobre la base de los escasos estudios toxicológicos y epidemiológicos realizados, y los límites de detección de los métodos analíticos disponibles y, en muchas ocasiones, basándose simplemente en las regulaciones de otros países.

Los pocos estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en ratas y ratones indican que el AO afecta a la integridad de la mucosa intestinal y que el principal síntoma de intoxicación es la diarrea. La dosis letal de AO en ratones, por vía intraperitoneal, es de 200 µg/kg. de peso, y la de DTX-1 de 160 µg/kg de peso.

La dosis mínima requerida para que se produzcan síntomas tóxicos en humanos fue inicialmente fijada por Yasumoto en 10-12 UR de DSP, lo que equivale a 40-48 µg de AO, produciendo síntomas severos 76-80 µg de AO. Más adelante, al ir conociéndose mejor las toxinas DSP, Hamano et al.<sup>63</sup> en 1985, señalaron que las dosis mínimas

de AO y DTX-1 que producen diarrea en adultos son 40 y 36  $\mu\text{g}$  respectivamente.

El primer país que estableció un nivel de tolerancia fue Japón, que asumió 5 UR/100 g de vianda o, lo que es lo mismo, 20  $\mu\text{g}$  de AO/100 g de vianda, como la máxima cantidad de toxina permitida en los moluscos, lo que equivaldría en el caso de asumir que el hepatopáncreas (hp) es un 10% del total del cuerpo a 0,5 UR<sup>19</sup> (2  $\mu\text{g}$  de AO/g de hp).

El nivel de tolerancia no debe establecerse únicamente sobre la base de los cuadros agudos de diarrea producidos por DSP, puesto que de la bibliografía existente se deduce que existe la posibilidad de otros efectos más graves tales como la promoción del crecimiento tumoral, efectos hepatotóxicos y cardiotóxicos).

#### INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE UN BROTE DE INTOXICACIÓN POR DSP

Los brotes de intoxicación humana por toxina diarreica se caracterizan por ser explosivos, localizados y de corta duración, brotes holomianticos, dado el muy corto período de incubación que oscila entre treinta minutos y algunas horas, que depende de la cantidad de toxina ingerida (carga tóxica del molusco y cantidad de moluscos ingerida) y la exposición a una fuente común.

La investigación suele comenzar a partir de la comunicación del caso índice a las autoridades sanitarias. Dicha declaración, que en muchos países es obligatoria cuando se trata de un brote, debe realizarse ante la sospecha clínica, pero dado que esta es subjetiva, lo primero que habrá que realizar es la confirmación diagnóstica del caso.

La sospecha diagnóstica es más fácil realizarla cuando existe marea roja tóxica y si los médicos y la población están alertados. Los casos aislados de intoxicación por DSP, si no se piensa en ella, pasaran fácilmente inadvertidos dada la inespecificidad de su clínica (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal), y a su benignidad. Más fácil resulta la identificación etiológica en los cluster (episodios en los que dos o más casos de la misma enfermedad tienen relación entre sí).

En la investigación de un brote de DSP podemos distinguir tres fases:

1. Establecimiento o verificación del diagnóstico de los casos registrados y confirmación de la existencia del brote
2. Identificación de la fuente de la intoxicación y modo de transmisión, otras personas que hayan podido estar o que estén expuestas, así como de los casos que pudieran haberse producido con anterioridad.
3. Descripción de los casos de acuerdo con las variables de persona, lugar y tiempo

Notificación urgente a las autoridades sanitarias ya de la simple sospecha, al objeto de que estas adopten las pertinentes medidas preventivas de tipo administrativo.

### **Confirmación del brote**

En primer lugar se determinará si la clínica (gastroenteritis sin fiebre) y su evolución (benigna con recuperación total en tres días) se corresponden con la de una intoxicación por DSP; si el periodo de incubación es corto (treinta minutos a unas pocas horas); si existe antecedente de ingesta de moluscos y su procedencia para establecer la exposición ambiental, y existencia de una marea roja tóxica. Seguidamente debe realizarse la confirmación diagnóstica por el laboratorio.

Hay que excluir otra posible etiología como toxiiinfección por *Bacillus cereus* o por *Vibrio parahaemolítico*, este último también vehiculado por moluscos, y en las que tampoco suele haber fiebre, pero el periodo de incubación es más largo (12 horas) y el germen puede identificarse en las heces o en restos de alimentos.

Un cuadro clínico de gastroenteritis sin fiebre con antecedente de ingesta de mejillones y un corto período de incubación, debe hacernos pensar en una intoxicación por DSP, más si en ese momento existe marea roja tóxica de tipo DSP. A partir del estudio de los brotes japoneses la OMS (1984) estableció la siguiente frecuencia de síntomas: diarrea



(92%), náuseas (80%), vómitos (79%), dolor abdominal (53%) y escalofríos (10%).

Para su confirmación por el laboratorio precisamos disponer de restos de alimentos (mejillones no consumidos) o tomar una muestra de mejillones de la misma zona de procedencia de los consumidos (centro comercial, depuradora de moluscos, parque de cultivo, roca, etc.).

La técnica habitualmente utilizada es el bioensayo en el ratón desarrollado por Yasumoto sin modificaciones (Bélgica, Dinamarca y España) o con modificaciones para eliminar las interferencias por PSP (Italia y Reino Unido), que a su vez puede arrastrar en el lavado las yessotoxinas presentes en las muestras, o con modificaciones para eliminar las posibles interferencias de ácidos grasos que también conllevan el riesgo de arrastrar en los lavados las toxinas del grupo DSP débilmente polares como son los acilderivados (Francia y Portugal).

Los criterios de positividad varían de muerte de dos de tres ratones antes de las 24 horas en Bélgica, Dinamarca y España (12 horas en Galicia), a menos de 5 horas en Italia, Reino Unido, Francia y Portugal.

Algunos países como Irlanda, Holanda y Alemania utilizan el bioensayo en ratas desarrollado por M. Kat.<sup>64</sup>

El bioensayo en el ratón es generalmente el más utilizado debido a que es más sensible (4 µgr de OA) que el de exposición por ingestión oral en ratas (10 µgr de OA), pero el bioensayo en el ratón está sujeto a resultados falso positivos por interferencias de componentes no-ficotóxicos, y es más caro ya que supone que mueran los ratones o que deban ser descartados, en tanto las ratas se pueden utilizar repetidas veces, pero la interpretación en estas del test depende del examen subjetivo de las heces.

Existen también métodos químicos como la Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) el más utilizado después de los bioensayos; las pruebas de inhibición enzimática como los test de inhibición de la proteína fosfatasa;<sup>65</sup> (ensayos fluorimétricos, colorimétricos y de luminiscencia), técnica novedosa, barata y prometedora;<sup>66</sup> el

inmunoensayo, (anticuerpos monoclonales frente al ácido okadaico y DTX-1 y ELISA), hay varios kits comerciales disponibles, el test de citotoxicidad (puesta en evidencia de cambios morfológicos causados por la actividad de la toxina DSP en distintas líneas celulares: células KB humanas, hepatocitos de salmón y rata, cultivo de neuronas, etc.).

Estas técnicas, fundamentalmente los bioensayos, la HPLC y la inhibición de las fosfatasas son las que se utilizan habitualmente para la vigilancia sanitaria. Consideraciones éticas y técnicas están haciendo hincapié en el desarrollo y uso de pruebas para el control sanitario que no supongan la utilización de animales.

### **Identificación de la fuente, mecanismo de transmisión y sujetos susceptibles**

Es fundamental conocer el tipo de moluscos responsable y su origen, si fueron adquiridos en el mercado o recogidos directamente en parques de cultivo o en rocas, y si existen todavía restos sin consumir. También interesa saber si fueron consumidos en el domicilio o en algún establecimiento comercial.

También es preciso saber que otras personas los hayan podido consumir, búsqueda de otros casos, o puedan tener moluscos de la misma procedencia, para destruirlos y evitar su consumo. Asimismo se investigará la existencia de casos anteriores en la zona y áreas limítrofes.

### **Descripción de los casos de acuerdo con las variables de persona, lugar y tiempo**

Con relación a la variable persona recogeremos información sobre la edad, sexo y ocupación; respecto a la variable lugar interesa conocer la distribución geográfica de los casos por lo que recogeremos información sobre el domicilio, y con respecto al tiempo nos interesa recoger información sobre el día y hora de la exposición (ingesta de los moluscos) así como del inicio de los primeros síntomas, su secuencia de aparición. También es interesante recoger información sobre la cantidad de moluscos ingerida que nos puede dar una primera idea sobre su carga tóxica.

**Medidas administrativas de control**

Ante la aparición de un brote se establecerán medidas administrativas de control sobre la fuente prohibiendo la extracción de los moluscos y poniendo en marcha un sistema de monitorización de la zona, y vigilancia continuada de la enfermedad alertando a los médicos sobre su existencia para que extremen las sospechas diagnósticas ante procesos de tipo gastroenterítico. Al mismo tiempo se realizará educación de la población: industriales, profesionales sanitarios y población en general a través de los medios de comunicación de masas, alertándoles sobre los peligros y advirtiéndoles que no deben consumir los moluscos afectados.

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Exodo 7: 14-25
- (2) KAO CY. (1966) Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. *Pharmacol. Rev* 18:997-1049.
- (3) HALSTEAD BN.(1965) Poisonous and venomous marine animals of the world. Vol I. Invertebrates. Washington: Government Printing Office.
- (4) CHEVALIER A, DUCHESNE EA.(1851) Memoire sur les empoisonnements par les huîtres, les moules, les crabes, et par certains poissons de mer et de riviere. *Ann Hyg Publ (Paris)* 45(1): 108-147.
- (5) CHEVALIER A, DUCHESNE EA. (1851) Memoire sur les empoisonnements par les huîtres, les moules, les crabes, et par certains poissons de mer et de riviere. *Ann Hyg Publ (Paris)* 45(2): 387-437.
- (6) VANCOUVER G. A (1801) Voyage of discovery to the North Pacific Ocean and round the world. London: John Stockdale 4:44-47.
- (7) MEYER KE, SOMMER KF, SCHOENHOLZ P. (1928) Mussel poisoning. *J Prev Med* 2:365-394.
- (8) SOMMER KF, MEYER KE.(1937) Paralytic shellfish poisoning. *Arch Pathol* 24 (5): 560-598.
- (9) KORRINGA P, ROSKAM RT. (1961) An unusual case of mussel poisoning. International Council of the Exploration of the Sea (ICES). Council Meeting 49.
- (10) ROSSEBE L, THORSON B, ASSE R.(1970) Etiologisk uklar matforgifning etter konsum av blaskjell. *Norsk Vet Tidsskr* 82: 639-642.
- (11) KAT M. (1979) The occurrence of *Prorocentrum species* and coincidental gastrointestinal illness of mussels consumers. In: D Taylor and HH Seliger, eds. Toxic Dinoflagellate Blooms. Amsterdam: Elsevier, pp 215-220.
- (12) YASUMOTO T, OSHIMA Y, YAMAGUCHI M. (1979) Occurrence of a new type of shellfish poisoning in Japan and chemical properties of the toxin. In: D Taylor, HH Seliger, eds. Toxic Dinoflagellate Blooms. Amsterdam: Elsevier, pp 495-502.
- (13) GESTAL OTERO JJ, HERNÁNDEZ COCHÓN JM, BAO FERNÁNDEZ O, MARTÍNEZ-RISCO LÓPEZ L.(1978) Brote de Mitilotoxismo en la Provincia de La Coruña. *Bol Inst Espa Oceano IV* (258): 5-29.
- (14) YASUMOTO T, OSHIMA Y, YAMAGUCHI M.(1978) Occurrence of a new type shellfish poisoning in the Tohoku district. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 44: 1249-1255.

- (15) YASUMOTO T, OSHIMA Y, SUGAWARA W, FUKUYO Y, OGURI H, IGARISHI T, FUJITA N.(1980) Identification of *Dinophysis fortii* as the causative organism of diarrhetic shellfish poisoning. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 46: 1405-1411.
- (16) SUGANUMA M, FUJIKI H, SUGURI H, YOSHIKAWA S, HIROTA M, NAKAYASU M, OKIKA M, WAKAMATSU K, YAMADA K, SUGIMURA T. (1988) Okadaic acid: an additional non phorbol-12-tetradecanoate-13-acetate-type promotor tumoral. *Proc Nat Acad Sciences USA* 85(6): 1768-1771
- (17) FUJIKI H, SUGANUMA M, SUGURI H, YOSHIKAWA S, TAKAGI K, SASSA T, UDA N, WAKAMATSU K, YAMADA K, YASUMOTO T, KATO Y, FUSEYANI N, HASHIMOTO K, SUGIMURA T. (1988) Diarrhetic shellfish toxin, dinophysistoxin-1, is a potent tumor promoter on mouse skin. *Jpn J Cancer Res* 79:1089-1093.
- (18) AONUMA S, T USHJIMA T, NAKAYASU M, SHIMA H, SUGIMURA T, NAGAO M. (1991) Mutation induction by okadaic acid, a protein phosphatase inhibitor in CHL cells, but not in *S. Typhimurium*. *Mutat Res* 250: 375-381.
- (19) HOKAMA Y, SCHEUER PJ, YASUMOTO T. (1989) Effect of marine toxin on human peripheral blood monocytes. *J Clin Lab Anal* 3: 215-221.
- (20) SUNDSTROM B, EDLER L, GRANÉLI E. (1990) The global distribution of harmful effects of phytoplankton. En: E Granéli, B Sundstrom, L Edler and DM Anderson, eds. *Toxic Marine Phytoplankton*. Amsterdam: Elsevier, pp 537-541.
- (21) VAN EGMOND HP, AUNE T, LASSUS P, SPEIJERS GJA, WALDOCK M.(1993) Paralytic and diarrhoeic shellfish poisons: occurrence in Europe, toxicity, analysis and regulation. *J Nat Toxins* 2 (1): 41-79, 1993.
- (22) HALD B, BJERGSKOV T, EMSHOLM H. (1991) Monitoring and analytical programmes on phycotoxins in Denmark. In: JM Fremy, ed. *Proceedings of Symposium on Marine Biotoxins*. Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires de France, pp 181-187.
- (23) DAHL E, YNDESTAD M. (1985) Diarrhetic Shellfish Poisoning (DSP) in Norway in the autumn 1984 related to the occurrence of *Dinophysis spp.* En: DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. *Toxic Dinoflagellates*. Amsterdam: Elsevier, pp 495-500.
- (24) KROGH P, EDLER L, GRANÉLI E. (1985) Outbreaks of diarrhetic shellfish poisoning on the west coast of Sweden. En: DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. *Toxic Dinoflagellates*. Amsterdam: Elsevier, pp 501-504.
- (25) CAMPOS MJ, FRAGA S, MARIÑO J, SÁNCHEZ FJ.(1982) Red tide monitoring program in NW Spain. Report of 1977-1981. International Council for the Exploration of the Sea (ICES), Council Meeting L: 27.

- (26) KAWABATA T.(1989) Regulatory aspectos of marine biotoxins in Japan. In: S Natori, K Hashimoto and Y Ueno, eds. *Micotoxins and Phycotoxins'88*. Amsterdam: Elsevier, pp 469-476.
- (27) KONOVALOVA GV.(1993) Toxic and potentially toxic dinoflagellates from the far east coastal waters of the USSR. In: TJ Smayda and Y Shimizu, eds. *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. Proceedings of Fifth International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*. Newport (USA) 1991. Amsterdam: Elsevier, pp 275-279.
- (28) KARUNASAGAR I, SEGAR K, KARUNASAGAR I.(1989) Incidence of PSP and DSP in shellfish along the coast of Kamataka state (India). En: T Okachi, DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. *Red Tides: Biology, Environmental Science and Toxicology*. Amsterdam: Elsevier, pp 61-64.
- (29) QUILLIAM MA, GILGAN MW, PLEASANCE S, DEFREITAS ASW, DOUGLAS D, FRITZ L, HU T, MARR JC, SMYTH C, WRIGHT JLC (1993). Confirmation of an incident of diarrhetic shellfish poisoning in Earstern Canada. En: TJ Smayda and Y Shimizu, eds. *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. Proceedings of Fifth International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*. Newport (USA), 1991. Amsterdam: Elsevier, pp 547-552.
- (30) GILGAN MW, POWELL C, VAN DE RIET J, BURNS BG, QUILLIAM MA, KENNEDY K, MCKENZIE CH. (1995) The ocurrence of a serious diarrhetic shellfish poisoning episode in mussels from Newfoundland during the late autumn of 1993. *Four Canadian Workshop on Harmful Marine Algae*. Sidney BC, pp 3-5.
- (31) FREUDENTHAL AR, JACOBS J. (1995) Observations on *Dinophysis acuminata* and *Dinophysis norvergica* in Long Island waters: Toxicity, ocurrence following diatomdiscolored water and co-ocurrence with *Ceratium*. En: TJ Smayda and Y Shimizu, eds. *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. Proceedings of Fifth International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*. Newport (USA). Amsterdam: Elsevier (abstract) .
- (32) LEMBEYE G, YASUMOTO T, ZHAO J, FERNÁNDEZ R.(1993) DSP outbreak in Chilean fjords. En: TJ Smayda and Y Shimizu, eds. *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. Proceedings of Fifth International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*. Newport (USA), 1991. Amsterdam: Elsevier, pp 525-529.
- (33) MÉNDEZ S. (1992) Update from Uruguay. *Harmful Algae News*. An Intergovernmental Oceanographic Commision (IOC). Newsletter on toxic algae and algal blooms 63: 5.
- (34) OGINO H, KUMAGAI M, YASUMOTO T.(1997) Toxicologic evaluation of yessotoxin. *Nat Toxins* 5: 255-259.

- (35) SATAKE M, MACKENZIE L, YASUMOTO T. (1997) Identification of *Protoceratium reticulatum* as the biogenetic origin of yessotoxin. *Nat Toxins* 5: 164-167.
- (36) TUBAZO A, SIDARI L, LOGIA LD, YASUMOTO T.(1998) Occurrence of yessotoxin-like toxins in phytoplankton and mussels from northern Adriatic Sea. En B Reguera, J Blanco, ML Fernández, T Wyatt (eds): Harmful Algae. Paris: IOC/UNESCO; 470-472.
- (37) MURATA M, SHIMATANI M, SUGITANI H, OSHIMA Y, YASUMOTO T. (1982) Isolation and structure elucidation of the causative toxin of the diarrhetic shellfish poisoning. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 43; 549-552.
- (38) LEE JS, IGARASHI T, FRAGA S, DAHL E, BOGAD P, YASUMOTO T.(1989) Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellates species. *J Appl Phycol* 1: 147-152.
- (39) MURAKAMI Y, OSHIMA Y, YASUMOTO T. (1982) Identification of okadaic acid as a toxic component of a marine dinoflagellate *Prorocentrum lima*. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 48: 69-72.
- (40) TACHIBANA K, SCHEUER PJ; TSUKITANI Y, KIKUCHI H, VAN ENGEN D, CLARDY J, GOPICHAND Y, SCHMITZ FJ.(1981) Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria*, *J Am Chem Soc* 103: 2469-2471.
- (41) YASUMOTO T, MURATA M, OSHIMA Y, SANO M, MATSUMOTO GK, CLARDY J.(1985) Diarrhetic shellfish toxins. *Tetrahedron* 41:1019-1025.
- (42) HU T, DEFREITAS ASW, DOYLE J, JACKSON D, MARR J, NIXON E, PLEASANCE S, QUILLIAM MA, WALTERJA, WRIGHT JLC.(1992) Isolation of a new diarrhetic shellfish poison from Irish mussels. *Chem Commun* 30:39-41.
- (43) MURATA M, SANO M, IWASHITA T, NAOKI H, YASUMOTO T. (1986) The structure of pectenotoxin-3, a new constituent of diarrhetic shellfish toxins. *Agric Biol Chem* 50:2693.
- (44) MURATA M, KUMAGAI M, LEE JS, YASUMOTO T. (1987) Isolation a structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning. *Tetrahedron Lett* 28:5869-5872.
- (45) BIALOJAN C, TAKAI A. (1988) Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics. *Biochem J* 256: 283-290.
- (46) HAMANO Y, HINOSHITA Y, YASUMOTO T.(1986) Enteropathogenicity of diarrhetic shellfish toxins in intestinal models. *J Food Hyg Soc Jpn* 27: 375-379.
- (47) TERAO K, ITO E, YANAGI T, YASUMOTO T. (1986) Histopathological studies on experimental marine toxin poisoning. I. Ultrastructural changes in the small

- intestine and liver of suckling mice induced by dinophysistoxin 1 and pectenotoxin 1. *Toxicon* 24: 1141-1151.
- (48) COHEN P, COLMES CFB, TSUKITANI Y. (1990) Okadaic acid: a new probe for the study of cellular regulation. *Trends Biochem Sci* 15: 98-102
- (49) CARMODY EP, JAMES K, KELLT S, THOMAS K.(1995) Complex diarrhetic shellfish toxin profiles in Irish Mussels. En: P Lassus, G Arzul, LE Erard, E Denn, P Gentien and C Marcaillou Lebaut, eds. *Harmful Marine Algal Blooms*. Paris: Lavoisier Science Pub.; 273-278.
- (50) BLANCO J, FERNÁNDEZ ML, MARIÑO J, REGUERA B, MIGUEZ A, MANEIRO J, CACHO E, MARTÍNEZ A.(1995) From *Dinophysis* spp toxicity to DSP outbreaks. A preliminary model of toxin accumulation in mussels. En: P Lassus, G Arzul, LE Erard, E Denn, P Gentien and C Marcaillou Lebaut, eds. *Harmful Marine Algal Blooms*. Paris: Lavoisier Science Pub.; 777-782.
- (51) KAT M. (1985) *Dinophysis acuminata* blooms, the distinct cause Dutch mussel poisoning. En: DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. *Toxic Dinoflagellates*. Amsterdam: Elsevier, pp 73-77.
- (52) BAUT C LE, LUCAS D, DEAN L (1985) Le. *Dinophysis acuminata* toxin status of toxicity bioassays in French. En: DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. *Toxic Dinoflagellates*. Amsterdam: Elsevier, 485-488.
- (53) SAMPAYO MA, ALVITO P, FRANCA S, SOUSA I. (1990) *Dinophysis* spp. toxicity and relation to accompanying species. En: E Granéli, B Sundstrom, L Edler and DM Anderson, eds. *Toxic Marine Phytoplankton*. Amsterdam: Elsevier, pp 215-220.
- (54) TUBAZO A, SOSA S, BUSSANI D, SIDARI L, HONSELL G, LUGGIA R (1995) della. Diarrhoeic toxicity induction in mussels of the Gulf of Trieste. En: P Lassus, G Arzul, LE Erard, E Denn, P Gentien P and C Marcaillou Lebaut, eds. *Harmful Marine Algal Blooms*. Paris: Lavoisier Pub, 249-254.
- (55) UNDERDAL B, YNDESTAD M, AUNE T.(1985) DSP intoxications in Norway and Sweden, Autumn 1984-Spring 1985. En DM Anderson AW White and DG Baden, eds. *Toxic Dinoflagellates*. Amsterdam: Elsevier, pp 489-494.
- (56) VIEITES JM, LEIRA SANMARTÍN FJ. (1995) Resultados preliminares del estudio del proceso de cocción como vía de reducción de la toxicidad DSP en moluscos bivalvos. *Alimentaria* (octubre) 35-38.
- (57) MEDCORF JC, LEIM AH, NEEDLER AB, NEEDLER AWH.(1947) Paralytic Shellfish poisoning on the Canadian Atlantic coast. *Bull Fish Res Bd Can* LXXV, 32.



- (58) HALSTEAD BW, SCHANTZ EJ (1984). Intoxication paralítica por moluscos. Geneva: WHO. Publ en offset nº 79, 59 pp.
- (59) Consellería de Pesca, Marisqueo y Acuicultura. Orden de 14 de noviembre de 1995 por la que se regula el programa de actuaciones para el control de biotoxinas marinas en moluscos bivalvos y otros organismos procedentes de la pesca, el marisqueo y la acuicultura. Diario Oficial de Galicia nº 221, de 17 de noviembre, pp.: 8454-8467.
- (60) Directiva 91/492/CEE, del Consejo de las Comunidades Europeas de 15 de julio de 1991, por la que se fijan las normas sanitarias aplicables a la producción y puesta en el mercado de moluscos bivalvos vivos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 24-09-91, nº L 268: 1-24.
- (61) Directiva del Consejo 91/493. Pescado. Control veterinario. Fija las normas sanitarias aplicables a la producción y a la puesta en el mercado de los productos pesqueros. Diario Oficial de las Comunidades Europeas del 22-07-91, nº L 268: 3849-3864.
- (62) Decisión 93/383/CEE del Consejo de las Comunidades Europeas de 14 de junio de 1993 relativa a los laboratorios de referencia para el control de biotoxinas marinas. Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 8-7-93, nº L 166: 31-33.
- (63) HAMANO Y, KINOSHITA Y, YASUMOTO T.(1985) Suckling mice assay for diarrhetic shellfish toxins. En: DM Anderson, AW White and DG Baden, eds. Toxic Dinoflagelates. Amsterdam: Elsevier, pp 383-388.
- (64) KAT M.(1983) Diarrhoetic mussel poisoning in the Netherlands related to the dinoflagelle *Dinophysis acuminata*. Antonie van Leeuwenhoek 49: 417-427.
- (65) Patente P9501137 registrada en 1995 por ANFACO-CECOPECA, que en 1996 se extendió a la Comunidad Europea, EEUU, Japón y Canada con el registro PCY/ES96/00117: "Procedimiento para la detección y cuantificación de toxinas diarreas de dinoflagelados (DSP Diarrhoetic shellfish poison) basado en la inhibición de fosfatasas".
- (66) BOTANA LM, RODRÍGUEZ M, VIEITES JM, LEIRA FJ.(1996) Procedimiento para la detección y cuantificación de toxinas diarreas de dinoflagelados (DSP), basado en la inhibición de fosfatasas. Productos del mar VIII (99-100): 26-27.