INTOXICACIÓN POR TETRODOTOXINA

Javier Lucas lerga, Maider Igartua Astibia, María José Molina Estirado. Servicio de Urgencias Generales CHN

INTRODUCCIÓN

El **fugu**, nombre con el que es conocido el pez globo en Japón (figura 2), ha sido consumido durante siglos y es actualmente considerado una delicia culinaria en muchas zonas del mundo. La presencia en algunos de estos peces de una toxina potencialmente mortal para el ser humano (**tetrodotoxina**), ha hecho que su consumo sea controlado de manera más estricta y su manipulación limitada a cocineros específicamente formados.



figura 2 disponible en http://www.tugentelatina.com/m/articles/view/Porque-se-infla-el-Pez-Globo#.WUPiDclLf]

En julio de 1894 Yoshizumi Tahara, presentó a la Sociedad de Farmacéuticos de Japón, un veneno aislado en los ovarios de un pez globo (1). Más adelante, en 1909 se confirma la presencia de esta sustancia en la mayor parte del organismo del pez, especialmente en el hígado, pero también en piel e intestinos. En los años sesenta se define su estructura química (Figura 1) y es llamada **Tetrodotoxina** (TTX), nombre derivado de la familia taxonómica de peces marinos a los que pertenece el pez globo, *Tetraodontidae*.

Figura 1. Estructura química de la Tetrodotoxina (TTX)



Inicialmente se atribuía la presencia de la TTX exclusivamente al pez globo. Sin embargo, desde su hallazgo casual en 1964 en un anfibio (tritón de California) en Estados Unidos, la toxina ha sido aislada en otras especies tanto terrestres, como marinas, desde sapos, pulpos, estrellas de mar, cangrejos, hasta algunos tipos de pez volador.

- El origen de la TTX es aún desconocido. Inicialmente existía la hipótesis de que fuera fruto del propio metabolismo del pez (por tanto, endógeno), sin embargo en los últimos años se han descubierto varios hallazgos que apuntan más hacia un origen exógeno:
- -Se han descrito varios tipos de bacterias con función endosimbionte en el pez, que producen TTX, entre las que se encuentran *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Bacillus*, *Actinomyces* y *Aeromonas* (2).
- Mediante experimentos en los cuales se ha expuesto al pez globo a distintas dietas con contenidos altos o nulos de TTX, se ha descubierto que la adquisición inicial del pez podría ser mediante la ingestión de bacterias, y que posteriormente se aumentaría la cantidad de toxina a través de la cadena trófica. Los peces son más tóxicos cuanta más cantidad de TTX encuentran en su dieta y su toxicidad desaparece cuando son criados con dietas libres de la misma (3). Además la cantidad de toxina del pez puede variar en función de la especie y la estación del año.

Japón es el país con mayor cultura de consumo de pez globo y por tanto el que más casos de intoxicación ha presentado a lo largo de la historia. Se han descrito en torno a 646 casos de intoxicación por TTX en el país del 1974 al 1983, 179 de los cuales fallecieron. Se estima una afectación anual de 30 a 100 personas y en función de las series consultadas, la mortalidad varía del 7% al 50%.

Actualmente la mayoría de las intoxicaciones se producen por preparaciones y consumo casero o por la adquisición del pez en áreas no comerciales. Su manipulación para el consumo está tan controlada en Japón, que solo puede llevarse a cabo por cocineros autorizados que retiran cuidadosamente las vísceras del pez (con mayor contenido de toxina) y cortan las partes menos afectadas en porciones muy finas para reducir así la cantidad de toxina que pudiera ser ingerida por el comensal .

Sin embargo su presencia se ha extendido en las últimas décadas al Pacífico y Mediterráneo, posiblemente debido al calentamiento global de las aguas además del paso de especies contaminadas con TTX desde el Mar Rojo a través del canal de Suez hasta el Mediterráneo. Estas situaciones han dado lugar a casos de intoxicación en el este del Mediterráneo y sur de España(4). En las últimas tres décadas ha habido más de 400 casos de intoxicación por TTX descritos fuera de Japón, distribuidos por todo el mundo: Asia (China, Taiwan, Bangladesh), África



(Madagascar), América (Hawaii, Estados Unidos, Brasil), Europa (España, Grecia), y Oceanía (Australia, Nueva Zelanda) (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tetrodotoxina es una de las neurotoxinas más potentes de todas las descritas, siendo unas 1200 veces más tóxica para los humanos que el cianuro. Se trata de una toxina estable al agua, a la cocción y a cualquier otro proceso de preparación de alimentos.

Actúa bloqueando los canales de sodio a nivel de la membrana celular y por tanto, reduciendo la excitabilidad celular, afectando principalmente al miocito cardiaco, el músculo esquelético, y el sistema nervioso central y periférico.

La gravedad del cuadro, en función de la clínica presentada, fue establecida por Fukuda y Tani en 1941:

- **Grado 1**: Afectación neuromuscular (Parestesias periorales, cefalea, diaforesis, miosis) y síntomas gastrointestinales moderados (Náuseas, vómitos, hipersalivación, diarrea, dolor abdominal, hipermotilidad intestinal y en algunos casos hematemesis).
- **Grado 2**: Parestesias con afectación al tronco y las extremidades, ataxia, falta de coordinación, parálisis motora temprana.
- **Grado 3**: Aumento de la sintomatología neuromuscular (disartria, disfagia, letargia, descoordinación, parálisis facial, fasciculaciones musculares), síntomas cardiovasculares/pulmonares (hipo o hipertensión, arritmias cardiacas, disnea), síntomas dermatológicos (dermatitis exfoliativa, petequias).
- **Grado 4**: pérdida de la consciencia, parada respiratoria, parada cardiaca, hipotensión severa, shock.
- El límite establecido en Japón como apto para el consumo humano es de 2 mg eq TTX/Kg. Tras la ingesta del alimento que contiene la cantidad suficiente de toxina, los síntomas aparecerán entre los 30 minutos y las 6 horas posteriores y en la mayor parte de los casos, éstos disminuyen o desaparecen a las 24 horas de la ingesta, aunque pueden pasar varios días hasta que la recuperación sea completa.

La muerte se produce en los casos más graves por parada respiratoria o cardíaca y puede aparecer en los casos de mayor ingesta de toxina, a los pocos minutos.

DIAGNÓSTICO

• El límite establecido en Japón como apto para el consumo humano es de 2 mg eq TTX/Kg. Tras la ingesta del alimento que contiene la cantidad suficiente de toxina, los síntomas aparecerán entre los 30 minutos y las 6 horas posteriores y en la mayor parte de los casos, éstos disminuyen o desaparecen a las 24 horas de la ingesta, aunque pueden pasar varios días hasta que la recuperación sea completa.

La muerte se produce en los casos más graves por parada respiratoria o cardíaca y puede aparecer en los casos de mayor ingesta de toxina, a los pocos minutos.

TRATAMIENTO

No existe antídoto y las principales medidas a seguir en la actualidad son, el lavado gástrico y el uso de carbón activado en caso de que el paciente llegue en los primeros 30 minutos tras la ingesta del pescado, y las medidas de soporte vital en casos avanzados y graves. Sin embargo se están desarrollando múltiples estudios en busca de una terapia válida, una vez los síntomas están establecidos.

• Desde hace años se ha utilizado el tratamiento con anticolinesterasas como la neostigmina o el edrofonio, con resultados controvertidos, no existiendo en la actualidad la evidencia suficiente para aconsejar su uso en estos casos (5). Así mismo, se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-TTX, actualmente en estudio en ratones, a los cuales se administra vía intravenosa, de 10 a 15 minutos tras la exposición oral de la TTX, habiéndose demostrado que previene la muerte del animal artificialmente expuesto a la toxina, en todos los casos, aunque de momento no se han realizado estudios en humanos. Otros grupos de trabajo, han sintetizado una vacuna experimental contra la TTX, que ha conseguido la ausencia de síntomas tras la inyección intraperitoneal de la toxina en ratones con un efecto de duración de un año.

PREVENCIÓN

• Dado que la toxina es incolora, resistente al lavado y la cocción, la única manera prevenir al intoxicación es evitar el consumo de aquellas especies de animales en las que la toxina ha sido aislada hasta el momento.



NUEVAS PERSPECTIVAS: TTX COMO TRATAMIENTO DEL DOLOR

Teniendo en cuenta que se trata de una toxina con una potente capacidad de bloquear los canales de sodio, se han realizado múltiples experimentos gracias a los cuales se han podido clasificar las células en función de su respuesta a la TTX como: TTX **sensibles o resistentes**.

• Se ha demostrado que carece de efecto en dolor agudo, sin embargo existen resultados prometedores en el tratamiento del dolor crónico de características inflamatorias. Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con pacientes oncológicos, obteniendo buenos resultados de tolerancia y efecto (ausencia estable del dolor), aunque éste únicamente funcionó en el 50%, sin haberse encontrado el motivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Suehiro, M. Historical review on chemical and medical studies of globefish toxin before World War II. Yakushigaku Zasshi 1994, 29, 428–434.
- 2. Bane V, Lehane M, Dikshit M, O'Riordan A, Furey A. Tetrodotoxin: Chemistry, toxicity, source, distribution and detection. Toxins (Basel) 2014, 6, 693–755.
- 3. Wood S.A, Taylor D.I, McNabb P, Walker J, Adamson J, Craig C.S. Tetrodotoxin concentrations in Pleurobranchaea maculata: Temporal, spatial and individual variability from New Zealand populations. Mar. Drugs 2012, 10, 163–176.
- 4. Fernández-Ortega J.F, Morales-de los Santos J.M, Herrera-Gutiérrez M.E, Fernández-Sánchez V, Rodríguez Louro P, Rancaño A.A, Téllez-Andrade A. Seafood intoxication by tetrodotoxin: First case in Europe. J. Emerg. Med. 2010, 39, 612–617.
- 5. Liu SH, Tseng CY, Lin CC. Is neostigmine effective in severe pufferfish-associated tetrodotoxin poisoning? Clin Toxicol (Phila) 2015; 53:13.