



Cianotoxinas en aguas de consumo humano

Lago San Roque contaminado compromete el agua potable de Córdoba

El Lago San Roque de Carlos Paz esta hipereutrofizado, es decir podrido y genera cianotoxinas que contaminan el agua y amenazan la salud colectiva. Acá generamos una **actualización** de la información científica del Lago y de la toxicidad de las sustancias, como un aporte al debate público sobre la situación.

Utilizamos principalmente las Guías para el equipo de Salud del Ministerio de Salud de la Nación 2016, el Informe de 2017 sobre cianobacterias del mismo Ministerio, informes de la OMS y de la EPA norteamericana, el estudio de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC sobre el estado del lago San Roque y los últimos paper publicados en los últimos dos años en Pubmed y un Informe del ERSEP /CIQA sobre monitoreo de agua potable en ciudad de Córdoba de Mayo 2018.

Introducción

En la actualidad uno de los principales problemas asociados a la calidad de aguas superficiales es la descomposición o eutrofización de lagos, embalses y ríos, como en la zona de Concordia (ER) o los lagos de Río Tercero, Los Molinas y sobretodo en el lago San Roque de Córdoba, que se caracterizan por presentar aguas turbias, con mal sabor y de fuerte olor nauseabundo, generalmente sus superficies cubiertas por una capa de color verde o verde azulada, generada por la presencia de gran cantidad de microalgas y de bacterias productoras de pigmentos. Este proceso de degradación se genera porque reciben una alta cantidad de nutrientes, particularmente con fósforo y nitrógeno, que favorecen el desarrollo o proliferación de distintos microorganismos, principalmente cianobacterias (Msal 2016).

La eutrofización de las fuentes de agua es un proceso natural que se encuentra multiplicado y acelerado por la contaminación humana, principalmente vertimientos de líquidos cloacales crudos o sin tratar (pozos negros y sangrías generalizada), que además se agrava notablemente con el cambio climático; este proceso se ha acelerado y en su evolución está produciendo impactos negativos ambientales, sociales, económicos y sanitarios a nivel regional y global.

Situación del lago San Roque

Un equipo de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba encabezado por la Profesora Valeria Amé viene estudiando el agua del San Roque desde hace años, en su último informe de 2017 expresan: que según estudios realizados en el embalse San Roque, las floraciones de cianobacterias tienen la capacidad para producir las hepatotoxinas microcistinas y nodularinas, y la neurotoxina anatoxina-a (Amé 2017).

La época del año con mayor riesgo de intoxicación corresponde a primavera-verano. Las concentraciones de microcistinas encontradas en agua del embalse superaron en algunos casos los valores aceptables sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la exposición recreativa (20 µg L). Las concentraciones de microcistinas medidas en músculo de pejerreyes recolectados en el embalse excedieron, también en algunos casos, los valores recomendados los OMS. Por otra parte, la empresa Aguas Cordobesas, responsable de la potabilización del agua del embalse San Roque, incluye en su proceso una predesinfección por ozono para disminuir la cantidad de algas y una posterior desodorización por carbón activado para la eliminación de olores y sabores desagradables. Ambos procedimientos reducirían la concentración de cianotoxinas en caso de estar presentes. La Normas Provinciales de Calidad y Control de Aguas para Bebida establecidas en la resolución 174 del Ministerio de Agua, Ambiente y Servicios Públicos de la Provincia de Córdoba publicada el 10 de agosto de 2016, establece como Límite Tolerable Provisional 1µg por L de microcistina-LR total (suma de microcistina libre e intracelular) (Amé 2017).



La situación a febrero de 2010 era de acuerdo a un estudio satelital con el código de colores empleado, que **el estado del lago es eutrófico e hipereutrófico** según las zonas. Las aguas más afectadas son las que corresponden a la desembocadura del río San Antonio (Amé 2017).

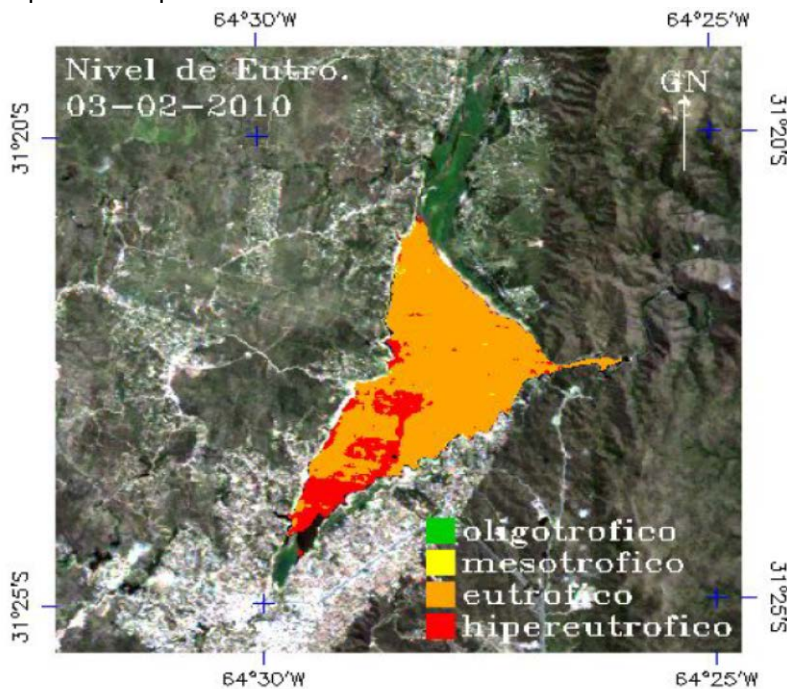


Figura 3: Mapa de nivel de eutrofización del embalse San Roque elaborado a partir de una imagen LANDSAT-5TM de fecha 03-02-2010. Cortesía del Instituto de Altos Estudios Espaciales Mario Gulich (UNC-CONAE).

La situación es gravísima y desde 2010 hasta 2019, según el Laboratorio de Bioremediación Municipal de Carlos Paz, el lago recibe 8 mil toneladas de materia fecal por año, a consecuencia del crecimiento poblacional solamente gestionado por el interés inmobiliario y la falta casi absoluta de cloacas y tratamiento de excretas. Lamentablemente esta es la fuente de agua potable para casi la mitad de la población de la Provincia de Córdoba.

Que son las Cianobacterias y Cianotoxinas?

Las Cianobacterias que proliferan en estas aguas son bacterias Gram-negativas que contienen clorofila, lo que les permite realizar fotosíntesis, y ficocianinas como pigmentos. Son procariontes que tienen el mismo aparato fotosintético de las algas eucariotas y de las plantas superiores. Por su envejecimiento natural, cuando las células mueren, el pigmento azul queda adherido a rocas, paredes, o en el agua. Por ello históricamente se las ha identificado como algas verde-azules y están presentes en aguas dulces, saladas, salobres y zonas de mezcla de estuarios (Lucena 2008).

Muchas especies de cianobacterias producen toxinas (cianotoxinas), que están contenidas en el interior celular y son exudadas al exterior, por lo que pueden aparecer disueltas en el agua, constituyéndose en un problema significativo para la salud humana y animal, sobre todo cuando envejecen y mueren cierto tiempo después del florecimiento. Las cianotoxinas son metabolitos secundarios biológicamente activos que estas bacterias generan como fotopigmentos y se acumulan en el citoplasma, tienen la función de defender las colonias de cianobacterias de sus predadores naturales del zooplancton actuando sobre los procesos biológicos vitales de otros seres vivos que amenazan su desarrollo, son venenos naturales y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a las cianobacterias como un problema de salud emergente (OMS 2010).

Las cianotoxinas se suelen agrupar según su impacto en los organismos que las ingieren, es así que se clasifican en:

- 1- las que causan envenenamiento letal agudo (neurotoxinas y hepatotoxinas).



- 2- las que no son altamente letales pero muestran una mayor bioactividad selectiva (citotoxinas).
- 3- las que generan irritación en la piel o dermatotóxicas.

Neurotoxinas. Causan envenenamiento letal agudo, son producidas principalmente por especies y cepas de los géneros: **Anabaena**, Aphanizomenon, Oscillatoria, Trichodesmium y Cylindrospermopsis. Actúan en la transmisión del impulso nervioso y pueden provocar la muerte por parálisis muscular y un consecuente paro respiratorio. Existen diversas variantes químicas, las más importantes son: **anatoxina-a**, homoanatoxina-a, anatoxina-a (s), n-éster de fosfato de metilo hidroxiguanidina, afanotoxinas I y II (saxitoxina y neosaxitoxina) y la b-N-metilamino-L-alanina (BMAA).

La **anatoxina-a es producida por algunos linajes de Anabaena (bacteria detectada en el agua que distribuye Aguas Cordobesa como agua potable a toda la ciudad de Córdoba)** (ERSEP 2018).

El compuesto es una amina secundaria, un análogo estructural de la cocaína y del neurotransmisor acetilcolina. Los signos de envenenamiento que se han detectado en varios organismos son: tambalearse al caminar, fasciculaciones musculares, respirar con dificultad, convulsiones y rigidez (en aves). La muerte por falla respiratoria ocurre en minutos o a pocas horas dependiendo de la especie y de la dosis.

Hepatotoxinas. Ocasionan el tipo más común de intoxicación relacionado con las cianobacterias y un envenenamiento letal agudo. De acción más lenta, pueden causar la muerte en horas o pocos días. Son péptidos, heptapéptidos cíclicos, como las microcistinas, que se han aislado de Microcystis, Oscillatoria agardhii y Cylindrospermopsis raciborskii y como pentapéptidos cíclicos (nodularinas) de Nodularia spumigena. De las variantes químicas conocidas, la más importante es la **microcistina LR**. Producen lesiones al hígado que pueden provocar la muerte por hemorragia intrahepática y choque hipovolémico. En dosis no letales se les ha relacionado con efectos carcinogénicos. Las hepatotoxinas son fuertes inhibidores de fosfatasa de tipo 1 y 2. Estas enzimas son importantes en varios procesos como el crecimiento celular y la supresión de tumores, por lo que son posibles promotores de cáncer. Llegan al hígado por los receptores de ácidos biliares y favorecen la pérdida de contacto entre los hepatocitos provocando vacuolización y cambio en la arquitectura del hígado, lo que ocasiona graves lesiones internas y forman el edema hepático que se puede observar en la necropsia. Los principales signos de envenenamiento que presentaron los animales de laboratorio (ratones y conejos) fueron anorexia, diarrea, palidez de las membranas mucosas, vómito, debilitamiento y muerte (después de 1 a 2 horas) por hemorragia intrahepática, necrosis del hígado y desintegración de su arquitectura (p. ej. parénquima hepático y shock hipovolémico).

Citotoxinas. Las citotoxinas son capaces de causar daños a diversos órganos y sistemas como hígado, corazón, riñones, estómago, sistema vascular y linfático y glándulas adrenales

Dermatotoxinas. Las dermatotoxinas no son letales para los organismos, pero provocan irritación en la piel por contacto (Lucena 2008).

Efectos en la salud humana

La OMS distingue dos categorías de efectos en la salud:

1. Síntomas asociados con irritación de piel y reacciones alérgicas, resultantes de la exposición a sustancias cianobacteriales no conocidas.
2. Efectos potencialmente más severos, debidos a la exposición a altas concentraciones de cianotoxinas ya conocidas, particularmente microcistinas, que son las de mayor ocurrencia y las más estudiadas.

Las últimas evidencias han centrado el foco en tres cianotoxinas: microcistina-LR, anatoxina-a y cilindrospermopsina. La microcistina-LR es una de las 100 congéneres de microcistinas conocidas y es generalmente considerada una de las microcistinas más tóxicas. Tanto el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los EEUU han acordado en la dificultad de establecer guías al respecto, por la falta de capacidad para tratar con



mezclas de congéneres múltiples de toxinas, la ausencia de métodos analíticos de probada efectividad para cumplir con el monitoreo de las mismas y la ausencia de estándares certificados.

La exposición a microcistina puede causar lesiones agudas y crónicas, dependiendo de la dosis y la duración de la exposición. El daño subagudo en el hígado es muy probable que pueda pasar desapercibido, hasta niveles cercanos a daños severos agudos. Estudios de la EPA en niños expuestos a agua de beber contaminada con microcistinas tienen daño hepático verificable por enzimas hepáticas elevadas (transaminasas elevadas) en una asociación estadísticamente significativa: OR 1.72 (CI: 1.05 – 2.76)(EPA 2015).

Cianotoxinas y cáncer

La **Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer-IARC ha clasificado, en 2010, a la microcistina-LR como posible carcinógeno (Grupo 2B) para los seres humanos (IARC-WHO 2010)**, estableciendo que existían pruebas limitadas de asociación con cáncer en seres humanos, y pruebas insuficientes de asociación con cáncer en animales de experimentación. Pero desde entonces se han publicado numerosos estudios en animales con mecanismos de oncogenicidad y promoción de tumores de hígado, colon y testículos (He 2018, Miao 2016, Lone 2015), incluso en 2017 se publicó un estudio en humanos (casos- controles) en la revista *Hepatology* de muy buena calidad, donde se eliminaron sesgos de confusión y se verifica asociación entre microcistina medida en sangre y riesgo de hepatocarcinoma, riesgo que se acelera con mayores niveles plasmáticos de microcistina LR (Zheng 2018), mostrando así una relación dosis respuesta.

China es el país con más alta tasa de cáncer hepático del mundo y también es el lugar donde más eutrofizadas están las fuentes de agua dulces. La microcistina-LR (MC-LR) es un estimulador extremadamente potente de tumores en animales de laboratorio y se considera el más eficaz carcinógeno del hígado (Lucena 2008).

Formas de exposición

Las actividades recreacionales o laborales de mayor exposición potencial son: práctica de natación y buceo, la actividad de guardavidas, enseñanza, entrenamiento y práctica de deportes acuáticos (esquí acuático, surf simple o a vela, motos de agua y en menor grado por práctica de canotaje, remos, navegación a vela, y práctica de kayak). También en actividades de pesca y piscicultura, de agricultura (arrozales), trabajadores de plantas potabilizadoras e hidroeléctricas, entre otras.

Vías de exposición

ORAL: es la principal vía de exposición a cianotoxinas, siendo importante a través de la ingestión de agua de beber contaminada por cianobacterias/cianotoxinas. La ingesta de agua involuntaria conteniendo cianotoxinas puede también ocurrir accidentalmente al nadar. Es más probable que ocurra en contacto con las aguas recreativas, especialmente en los embalses, lagos, o ríos turbios por presencia de floraciones y con pérdida de su color original. El riesgo de ingestión accidental es especialmente alto para los niños que juegan en zonas cercanas a la costa, donde existe tendencia a la acumulación de espumas cianobacteriales durante la floración o "bloom" empujadas por el viento, estas espumas están especialmente saturadas de cianobacterias y de toxinas.

INHALATORIA: el ingreso mediante esta vía es frecuente por aspiración de aerosoles conteniendo toxinas solubles en agua, especialmente a través de actividades acuáticas recreativas durante la práctica del esquí acuático, surf a vela o uso de motos de agua.

DÉRMICA: por contacto directo de la piel con el agua y/o con la floración en forma de nata depositada en las playas. Es poco probable que las cianotoxinas crucen la barrera dérmica y entren al torrente sanguíneo. El efecto de la exposición dérmica a los componentes de las membranas celulares es de irritación cutánea y en menor medida manifestaciones por contacto. Muchas cianobacterias producen endotoxinas formados por complejos con proteínas y fosfolípidos, que no sólo producen irritación dérmica sino actúan como irritantes gástricos y alérgicos en humanos y en animales. Es la vía de exposición más frecuente en actividades recreativas.



Cuadro clínico

Según las vías de exposición, los cuadros pueden ser gastrointestinales, hepáticos, respiratorios, cutáneo-mucosos o neurológicos. Según la intensidad, las manifestaciones clínicas pueden ser:

1. Leves: manifestaciones cutáneo-mucosas, gastrointestinales y respiratorias sin compromiso del estado general, sin comorbilidades asociadas.
2. Moderadas: presencia de comorbilidades. Aparición de nueva sintomatología y/o incremento de los síntomas preexistentes, gastrointestinales, respiratorios y neurológicos.
3. Graves: severos síntomas gastrointestinales, evidencia de hepatotoxicidad. Alteraciones neurológicas severas. Compromiso de la función respiratoria.

Tratamiento

- 1.- No existen en la actualidad tratamientos específicos, antídotos ni vacunas.
- 2.- El tratamiento se basa en descontaminación si la exposición es reciente, medidas de sostén, mantenimiento de la vía aérea permeable, y terapéutica sintomática de las manifestaciones que aparezcan.
- 3.- Con signos y síntomas persistentes o de gravedad: internación para observación, hidratación parenteral, monitoreo de electrolitos, vigilancia de enzimas hepáticas y soporte respiratorio y cardíaco. (Msal 2016)

Valores guía recomendados por OMS y por algunos países

Los valores guía son acuerdos tomados por la comunidad científica a partir de datos obtenidos de diversas fuentes como experimentos con animales y datos epidemiológicos de los que se estima la dosis de consumo seguras para la población en base al conocimiento actual que se posee y a las que se aplican diversos factores de seguridad con el objetivo que sean seguras incluso en poblaciones sensibles.

La OMS ha propuesto un nivel de seguridad en agua potable solo para microcistinas (MCs), que es la toxina mas frecuente a nivel mundial y se cuentan con abundantes datos experimentales y epidemiológicos.

Para MCs se ha determinado un NOAEL que es la dosis en la cual no se observan efectos adversos (No Observed Adverse Effects Levels) de 40 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de peso considerando como daño a observar en la producción de lesiones preneoplásicas hepáticas en ratas y ratones.

Al valor de NOAEL se le aplica un factor de incertidumbre de 1000. Este factor de incertidumbre representa las dudas sobre si el valor del NOAEL propuesto es el adecuado para trasladarlo directamente en un valor compatible con la salud de la población en general. Así el factor de incertidumbre marca dudas razonables como: Hay suficiente base experimental o epidemiológica sobre los efectos tóxicos de Microcystina como para respaldar el NOAEL propuesto? los humanos somos más sensibles a MCs que ratones y ratas? del conjunto que representan los humanos, habrá algún grupo de mayor riesgo de ser afectado por MCs?

En la práctica, con el NOAEL y el Factor de Incertidumbre (FI =1000 para MCs), se estima la Ingesta Diaria Admisible o TDI y de allí un valor guía VG que la OMS fijo en $\text{VG} = 1,04 \mu\text{g por L}$, estos valores están en constante revisión y testeo de su utilidad-seguridad (Msal 2017).

Algunos países han incorporado dentro de su normativa de la calidad de agua concentraciones límites para las cianotoxinas más comunes. Esto obliga a los proveedores de agua potable a implementar en sus laboratorios de control de calidad el análisis de toxinas, **situación que no ocurre con la empresa proveedora de agua en Ciudad de Córdoba, quien en los informes de calidad de agua potable no informa niveles de cianotoxinas, a pesar de identificarse la presencia de cianobacterias como Anabaena spp en muchas muestras.**



Límites adoptados por algunos países (MSal 2017):

Toxina	OMS ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Australia ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Brasil ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Canadá ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Nueva Zelanda ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Microcistina-LR	1	1.3	1 (No específica variedad)	1,5	1 (p)
Nodularina	sg	sg	1 (p)	sg	1 (p)
Cilindropermopsina	sg	1	15 (p)	sg	1 (p)
Anatoxina-A	sg	3	sg	sg	6 (p)
Anatoxina-A(S)	sg	sg	sg	sg	1 (p)
Saxitoxinas	sg	3	3 (p)	sg	3 (p)

sg: sin valor guía, p: provisorio

Para **eliminar microcistina del agua de consumo humano** se utilizan filtros de carbón activado y ozono, que remueve, con una eficacia próxima al 100%, las toxinas presentes en el agua (Lucena 2008).

Degradación de cianotoxinas

Debido a su estructura peptídica cíclica, las **microcistinas** son muy estables y resistentes a la hidrólisis química y oxidación a pH próximo a la neutralidad. Además de esto, microcistinas y nodularinas mantienen su toxicidad aún después de la ebullición, de nada sirve hervir el agua. En condiciones naturales, en ausencia de luz, las microcistinas pueden persistir durante meses o años. Se ha observado una lenta degradación fotoquímica de las microcistinas expuestas a la luz solar, en condiciones de 40° se requieren hasta 4 meses para degradar el 90% de la concentración de microcistina, es decir, son bastantes estables. Pero la **Anatoxina-a** es muy estable en ausencia de luz, pero cuando está pura en solución ocurre una rápida degradación fotoquímica mediante la luz solar. Esta degradación es acelerada por condiciones alcalinas y se produce en 2 horas. Bajo condiciones naturales de iluminación, con pH 8-10 y concentraciones iniciales bajas (1 mg/mL), el tiempo necesario para degradar el 50 % del total de anatoxina-a (media vida) es de 14 días (Lucena 2008).

Estudios de casos demuestran que concentraciones letales de toxinas cianobacteriales pueden estar presentes aún en ausencia de células cianobacteriales toxigénicas detectables, ya que las toxinas permanecen después de la senescencia celular natural por diversos períodos de tiempo, son bastantes resistentes en el ambiente (Msal 2016).-

Bibliografía

Amé 2017. Valeria Amé, Anabella Ferraly Velia Solís Eutrofización en el embalse San Roque y floraciones masivas de cianobacterias. Seguimiento por técnicas geoespacial. UNCIENCIA 2017 unciencia.unc.edu.ar/2017/abril/eutrofizacion_embalse_san_roque_ame..

EPA 2015. U.S. Environmental Protection Agency Health Effects Support Document for the Cyanobacterial Toxin Microcystins June 2015

IARC-WHO 2010. CYANOBACTERIAL PEPTIDE TOXINS <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono94-7.pdf>

He 2018. He L, Huang Y, Guo Q, Zeng H, Zheng C, Wang J, Chen J, Wang L, Shu W: Chronic Microcystin-LR Exposure Induces Hepatocarcinogenesis via Increased Gankyrin *in Vitro* and *in Vivo*. Cell Physiol Biochem 2018;49:1420-1430. doi: 10.1159/000493446

Miao 2016. Miao, C. , Ren, Y. , Chen, M. , Wang, Z. and Wang, T. (2016), Microcystin- LR promotes migration and invasion of colorectal cancer through matrix metalloproteinase- 13 up- regulation. Mol. Carcinog., 55: 514-524. doi: [10.1002/mc.22298](https://doi.org/10.1002/mc.22298)

Lone 2015. Lone Y, Koiri RK, Bhide M. An overview of the toxic effect of potential human carcinogen Microcystin-LR on testis. *Toxicol Rep.* 2015;2:289-296. Published 2015 Jan 27. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.01.008

Zheng 2018. Zheng, C. , Zeng, H. , Lin, H. , Wang, J. , Feng, X. , Qiu, Z. , Chen, J. , Luo, J. , Luo, Y. , Huang, Y. , Wang, L. , Liu, W. , Tan, Y. , Xu, A. , Yao, Y. and Shu, W. (2017), Serum microcystin levels



positively linked with risk of hepatocellular carcinoma: A case-control study in southwest China. *Hepatology*, 66: 1519-1528. doi:[10.1002/hep.29310](https://doi.org/10.1002/hep.29310)

ERSEP 2018. ERSEP/CIQA. Informe sobre Monitoreo de Agua Potable de la ciudad de Córdoba. 08 de Mayo de 2018. ERSEP

Enero 2019-01-15

Autores: Red Universitaria de Ambiente y Salud/Médicos de Pueblos Fumigados

Coordinación del Informe: Dr. Medardo Avila Vazquez