

## Cianotoxinas: efectos ambientales y sanitarios. Medidas de prevención

### Cyanotoxins: environmental and health effects. Prevention measures

Enrique Arturo Cantoral Uriza<sup>1</sup>, Antonia Dolores Asencio Martínez<sup>2</sup> y Marina Aboal Sanjurjo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad Multidisciplinaria de Docencia e Investigación, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Ecología Acuática y Algas, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, 76230 Querétaro, México

<sup>2</sup>Departamento de Biología Aplicada (Botánica), Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Miguel Hernández, Campus de Elche, E-03202, Alicante, España

<sup>3</sup>Laboratorio de Algología, Departamento de Biología Vegetal, Facultad de Biología, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, E-30100 Murcia, España  
email: cantoral@ciencias.unam.mx

**Recibido:** 12 de mayo de 2016.

**Aceptado:** 25 de mayo de 2017.

Cantoral Uriza E. A., A. D. Asencio Martínez y M. Aboal Sanjurjo. 2017. Cianotoxinas: efectos ambientales y sanitarios. Medidas de prevención. *Hidrobiológica* 27 (2): 241-251.

#### RESUMEN

**Antecedentes.** Ante los eventos de florecimientos de cianobacterias cada vez más frecuentes a nivel global, cuyos efectos son tóxicos y negativos para la salud humana, las mascotas, los animales del campo, la vida acuática y silvestre, es indispensable hacer pública la información más relevante respecto a este tema, ya que estos eventos tendrán cada vez más una mayor incidencia y frecuencia en un contexto de calentamiento global. **Objetivos.** Entre los objetivos principales de esta investigación destacan exhibir los impactos ambientales que causan las cianotoxinas, así como sus causas, y reconocer la falta de conocimiento sobre éstas, lo que ha impedido emprender medidas que disminuyan sus efectos negativos. **Métodos.** Se llevó a cabo una revisión de diversos estudios abarcando aspectos históricos e incorporando los primeros estudios hasta el contexto actual, con el fin de mostrar una breve descripción de las cianotoxinas más importantes y frecuentes en las aguas continentales. **Resultados.** Fue posible evidenciar los principales daños que causan en vertebrados y las consecuencias que provocan en los ecosistemas acuáticos, así como los niveles de referencia para evitar intoxicaciones por ingestión o contacto; también averiguar los métodos que se emplearon para su detección. **Conclusiones.** Es necesario hacer hincapié en la urgencia de atender integralmente los florecimientos algales y su monitoreo sistemático.

**Palabras clave:** Ambientes de agua dulce, cianotoxinas, hepatotoxinas, monitoreo, neurotoxinas, prevención.

#### ABSTRACT

**Background.** Before the events of cyanobacteria toxic blooms are widespread and are increasing in frequency globally, with negative effects on human health, pets, cattle, and wildlife, we integrated the information on the subject for general knowledge, as these events will increasingly have a greater incidence and frequency in a context of global warming. **Goals.** To reveal the environmental impacts of cyanotoxins, their causes, and acknowledge the need for knowledge about them in order to implement measures that will reduce their negative effects. **Methods.** We present a review of several studies encompassing historical aspects and incorporating the first studies into the current context, in order to enumerate the most frequent cyanotoxins in inland water. **Results.** We discuss the symptoms that cyanotoxins cause in vertebrates, as well as reference levels to avoid intoxication by ingestion or contact; the methods used for detection, and the effects on aquatic ecosystems. **Conclusions.** We draw attention to the need for integral management of algal blooms and systematic monitoring.

**Key words:** Cyanotoxins, freshwater environments, hepatotoxins, monitoring, neurotoxins, prevention.

## INTRODUCCIÓN

Los cianoprocarriotas (*Cyanophyceae*, *Cyanobacteria*) son un grupo de algas procarriotas (tanto unicelulares como pluricelulares) que realizan fotosíntesis oxigénica, con un registro fósil desde el Precámbrico (Komárek & Anagnostidis, 1999). Han tenido mucho tiempo para propagarse en todos los ambientes acuáticos de todos los biomas de la Tierra, en sus lagos, ríos, lagunas, humedales, mares, e incluso algunas viven de forma subaérea en una diversidad de sustratos y emplean la humedad atmosférica. Se encuentran distribuidas en todos los continentes y en todas las latitudes. Algunas de sus especies habitan en condiciones muy extremas, como manantiales termales arriba de 80 °C, rocas de desiertos extremadamente cálidos o extremadamente fríos, regiones tropicales, en la Antártida, lagos hipersalinos, pantanos o en biotopos de zonas volcánicas (Komárek & Anagnostidis, 1999; Whitton & Potts, 2002). Esta viabilidad y diversidad está probablemente relacionada con sus capacidades adaptativas. Se conocen alrededor de 2698 especies y se estima que hay 6280 aún por describir (Nabout *et al.*, 2013).

El presente trabajo desarrolla los siguientes temas: florecimientos de cianobacterias, toxinas y tipos: neurotoxinas, hepatotoxinas y dermatotoxinas; métodos de detección; efectos en la salud y en los ecosistemas; algunos estudios de cianobacterias bentónicas; los niveles de referencia; una síntesis de la información disponible en América Latina y un planteamiento a manera de conclusión. Con lo anterior se pretende mostrar un panorama de las investigaciones sobre cianobacterias tóxicas de los principales ambientes continentales, sus consecuencias en los humanos y en los ecosistemas, así como exponer la importancia de atender integralmente la gestión de los florecimientos.

## FLORECIMIENTOS DE CIANOBACTERIAS

Se ha detectado y documentado de forma sistemática y continua desde los años 80 del siglo XX, que algunas de estas algas muestran crecimientos masivos en las aguas lénticas conocidos como *blooms* (del inglés) o florecimientos, los cuales se presentan en verano y a principios del otoño bajo condiciones calmadas o de poco viento, de medias a altas temperaturas del agua (15-30 °C), pH entre 6.0 y 9.0 y nutrientes abundantes (fosfato y frecuentemente nitratos) (Dow & Swoboda, 2000). Las condiciones antes mencionadas son ideales para su crecimiento, ya que las cianobacterias son eficientes para asimilar compuestos nitrogenados y fosfatados con una alta concentración en el agua. Los crecimientos masivos forman masas flotantes visibles de cianobacterias, muchas veces en las orillas de los lagos y embalses, y si llegan a ingerirse puede ser fatal (Carmichael, 1994a). Se ha observado que la mayoría de los incidentes por envenenamiento, tanto en animales como en humanos, estuvieron asociados con la formación de este tipo de *blooms*.

Se conocen informes de la dinastía china Han sobre bajas en las tropas por intoxicación al beber agua de un río que era de color verde, aproximadamente hace mil años (Bartram *et al.*, 1999). En 1189, Gerald de Gales documentó que el lago Llangorse de “ponerse de color verde brillante, (...) se convirtió en escarlata” a lo largo de su viaje a través del país de Gales (Belovet *et al.*, 1999). Los primeros registros de los florecimientos algales que permitieron suponer que las cianobacterias eran tóxicas ocurrieron en Australia, y llamaron la atención de los científicos por los reportes de agricultores y veterinarios sobre el envenenamiento de animales. Francis (1878) describió tales florecimientos en el estua-

rio del río Murray como “una espesa espuma, como una pintura verde aceitosa, de alrededor de dos a seis pulgadas de grosor. Los animales que bebieron del agua murieron de forma rápida y terrible” (Sivonen & Jones, 1999).

Algunas especies de cianobacterias pueden producir toxinas con efectos adversos para distintas formas de vida, incluidos los humanos, y dentro de la misma población de cianobacterias pueden existir grupos de organismos (cepas) productores y no productores (Roset *et al.*, 2001). Esto dio pie a que se realizaran estudios para entender qué es lo que ocurría, así se llegó a determinar que las causantes de estos incidentes eran las toxinas contenidas en cianobacterias de ciertas especies planctónicas que formaban esos florecimientos, a las cuales se les llamó cianotoxinas.

## FICOTOXINAS DE CIANOBACTERIAS

Las toxinas de cianobacterias se han nombrado *cianotoxinas*, y son metabolitos secundarios biológicamente activos que se dan en la formación de fotopigmentos y se acumulan en el citoplasma (Paerl & Millie, 1996). Son péptidos no ribosomales que inhiben las proteínas fosfatasa en eucariotas, que no son utilizados inicialmente por los organismos en el metabolismo (Carmichael, 1992; Lukac & Aegerter, 1993), algunos de los cuales pueden tener un potencial farmacológico. Se suelen agrupar de diferentes maneras y, según su impacto en los organismos que los ingieren, se han clasificado en tres grupos: 1) las que causan envenenamiento letal agudo (neurotoxinas y hepatotoxinas), 2) las que no son altamente letales pero muestran una mayor bioactividad selectiva (citotoxinas) (Carmichael, 1992) y 3) las que generan irritación en la piel o dermatotóxicas (Lucena, 2008).

**Neurotoxinas.** Causan envenenamiento letal agudo, son producidas principalmente por especies y cepas de los géneros: *Anabaena*, *Aphanizomenon* (Mahmood & Carmichael, 1986), *Oscillatoria* (Sivonen *et al.*, 1989), *Trichodesmium* (Hawser *et al.*, 1991) y *Cylindrospermopsis* (Mahmood & Carmichael, 1986; Sivonen *et al.*, 1989; Carmichael *et al.*, 1990; Hawser *et al.*, 1991).

Actúan en la transmisión del impulso nervioso y pueden provocar la muerte por parálisis muscular y un consecuente paro respiratorio (Lucena, 2008). 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  $\beta$ -N-metilamino-L-alanina (BMAA).

**Efectos de las neurotoxinas.** La anatoxina-a es producida por algunos linajes de *Anabaena*. El compuesto es una amina secundaria y 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 (Repavich *et al.*, 1990; Keevil, 1991; Carmichael, 1992, 1994a; Hunter, 1995). La dosis letal intraperitoneal ( $DL_{50}$ ) conocida para ratón es de 200  $\mu\text{g kg}^{-1}$  del peso corporal, con una sobrevivencia de 4 a 7 minutos (Carmichael & Biggs, 1978; Carmichael & Gorham, 1978). Se detecta a través de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) y cromatografía de gases y captura de electrones (Carmichael, 1994b).

La anatoxina-a (s) es detonante de salivación en vertebrados, se produce por cepas de *Anabaena flos-aquae* Brébisson ex Bornet et Flauhault (Mahmood & Carmichael, 1986; Matsunaga *et al.*, 1989). Ocasiona síntomas similares a los de la anatoxina-a, con adición de ataxia (falta de coordinación en diferentes partes del cuerpo), diarrea, hipersalivación y temblores.

La homoanatoxina-a ha sido purificada de *Oscillatoria formosa* Bory ex Gomonty, caracterizada como un alcaloide amino secundario, anatoxina-ade metilo. Es un potente agente bloqueador muscular con una DL<sub>50</sub> en ratón de 250 µg kg<sup>-1</sup> del peso corporal (Skulberg *et al.*, 1992). La toxicosis es letal, provoca parálisis corporal, convulsiones y muerte por falla respiratoria.

La n-éster de fosfato de metilo hidroxiguanidina se encuentra naturalmente en forma organofosforada, funciona como un inhibidor de la acetil colinesterasa, similar a los pesticidas organofosforados (p. ej. malatión y paratión). La dosis letal intraperitoneal DL<sub>50</sub> para ratón es de 20 µg Kg<sup>-1</sup> del peso corporal, 10 veces más letal que la anatoxina-a. Son estables en ácido, pero no en condiciones básicas.

Las afanotoxinas I y II (saxitoxina y neosaxitoxina) son alcaloides neurotóxicos de *Aphanizomenon flos-aquae* Brébisson ex Bornet & Flauhault (Sawyer *et al.*, 1968). Interfieren con la neurotransmisión (p. ej. impulsos nerviosos que bloquean los canales de sodio de las neuronas que cruzan el axón de la membrana). La saxitoxina se encuentra también en *Lynngbya wollei* (Farlow ex Gomont) Speziale et Dyck (Carmichael *et al.*, 1997; Onodera *et al.*, 1997). Se ha reportado en lagos de EE.UU. e Italia. Suelen estar asociadas con dinoflagelados marinos (p. ej. *Alexandrium tamarense* [Lebour] Balech) que son responsables de la parálisis en humanos por envenenamiento debido al consumo de peces contaminados y las muertes masivas de animales marinos, asociadas con las mareas rojas en aguas costeras de todo el mundo. Su consumo puede provocar respiración irregular, disminución de la coordinación, retorcimiento y muerte por fallas respiratorias (Carmichael, 1992, 1994a; Keevil, 1991; Hunter, 1995). La DL<sub>50</sub> intraperitoneal usada en ratón por células de cepas cultivadas es aproximadamente de 5 mg Kg<sup>-1</sup> (cada gramo de células liofilizadas es 1.3 mg afanotoxina I y 0.1 mg de afanotoxina II) (Mahmood & Carmichael, 1986).

La sustancia β-N-metilamino-L-alanina (BMAA) es un aminoácido neurotóxico que afecta el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos, está asociado al Alzheimer y es producida por todos los grupos taxonómicos de cianobacterias (Cox *et al.*, 2005; Lage *et al.*, 2016).

**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 (Roset *et al.*, 2001). Son péptidos (Bishop *et al.*, 1959) y fueron caracterizadas (Botes *et al.*, 1982) como heptapéptidos cíclicos (como las microcistinas) que se han aislado de *Microcystis*, *Anabaena flos-aquae* Brébisson ex Bornet et Flauhault, *Nostoc rivulare* Kützing ex Bornet et Flauhault, *Oscillatoria agardhii* Gomont y *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska) Seenayya et Subba Raju (Carmichael, 1992) y como pentapéptidos cíclicos (nodularinas) de *Nodularia spumigena* Mertens ex Bornet et Flauhault. De las variantes químicas conocidas, las más importantes son: microcistinas, cilindrospermopsina y nodularina.

Se conocen más de 80 tipos químicos de microcistinas (MC). Las más frecuentes son las que presentan L-aminoácidos, como Adda y el D-Glu libre, que son hepatotóxicas. Los L-aminoácidos más comunes

son leucina (L), arginina (R) y tirosina (Y). Los acrónimos se conforman con los aminoácidos y se nombran las microcistinas más frecuentes: MC-LR, MC-RR y MC-YR (Ramírez-García *et al.*, 2004). Las que presentan una alta toxicidad se reconocen con el grupo MC-LR.

Las cilindrospermopsinas son peptidotoxinas sintetizadas por *Cylindrospermum raciborskii* (Woloszynska) Seenayya et Subba Raju (Australia) y *Aphanizomenon ovalisporum* Forti (Israel). Las C-citotoxinas son las menos estudiadas, la mayoría son metabolitos secundarios. Algunos tienen propiedades antialgales, antimicóticas o antibacteriales, y algunas otras actividades antitumorales en líneas de tejido celular (Gerwick *et al.*, 1994; Patterson *et al.*, 1994). Las más conocidas son las escitoficinas y la cianobacterina.

Las escitoficinas son toxinas lipofílicas producidas por *Scytonema pseudohofmanni* Bharadwaja, ligeramente tóxicas para el ratón (DL<sub>50</sub> de 650 µg Kg<sup>-1</sup> del peso corporal). Tienen una fuerte actividad citotóxica en cultivos celulares (p. ej. carcinoma epidérmico en humano y fibroblastos en ratón). Adicionalmente tienen una importante vía activa contra la leucemia linfocítica (cuando se implanta intraperitonealmente) y el carcinoma de pulmón (Moore *et al.*, 1986; Carmichael *et al.*, 1990). La cianobacterina, sintetizada por *Scytonema hofmanni* C. Agardh ex Bornet et Flauhault, es un compuesto que contiene cloro con un grupo funcional diarilo sustituido por gamma-lactona que muestra una actividad anticianobacteriana, por lo que se ha propuesto como un posible algicida (Mason *et al.*, 1982; Gleason & Paulson, 1984), ya que inhibe el transporte de electrones en el fotosistema II y es tóxico para algas y plantas vasculares (Eon-Seon & Gleason, 1994).

**Efectos de las hepatotoxinas.** Producen lesiones al hígado que pueden provocar la muerte por hemorragia intrahepática y choque hipovolémico (Lucena, 2008). En dosis no letales se les ha relacionado con efectos carcinogénicos. Las hepatotoxinas son fuertes inhibidores de las proteínas serina 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 (Runnegar *et al.*, 1981; Falconer, 1991) 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 forma un edema hepático que se puede observar en la necropsia (Roset *et al.*, 2001).

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). Actualmente son conocidas más de 8 nodularinas distintas, clasificadas de acuerdo con las variaciones en su grado de metilación, composición e isomerización de sus aminoácidos. La microcistina-LR (MC-LR) es un estimulador extremadamente potente de tumores en animales de laboratorio (Nishiwaki-Matsushima *et al.*, 1992) y se considera el más eficaz carcinógeno del hígado.

**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 (Falconer & Humpage, 2006).

**Dermatotoxinas.** Las dermatotoxinas no son letales para los organismos, pero provocan irritación en la piel por contacto (Lucena, 2008). Se han definido dos grupos químicos: aplisiatoxinas y lingbiatoxinas, principal-

mente de cianobacterias marinas. Tienen efectos inflamatorios y se ha observado que son potentes promotores de tumores relacionados con la proteína quinasa C (Sivonen & Jones, 1999).

## MÉTODOS DE DETECCIÓN DE TOXINAS DE CIANOBACTERIAS

Con base en la investigación acerca de las cianotoxinas, se han desarrollado diversos métodos para su detección, clasificados en biológicos y fisicoquímicos. Dentro de los biológicos están: ensayos con ratones, que son de alto costo y de reproducibilidad limitada (Pérez & Aga, 2005); los bioensayos con organismos acuáticos, donde se emplearon principalmente *Daphnia* y *Artemia* y algunos otros en pruebas con peces y anfibios (Baganz *et al.*, 1998; Ramírez-García *et al.*, 2004); ensayos alternativos, como el cultivo de hepatocitos de rata y las pruebas con fibroblastos de hámster, aunque en este último se enmascaran los resultados por falsos positivos y negativos (Runnegar *et al.*, 1981; Kotak *et al.*, 1995; Ramírez-García *et al.*, 2004); ensayos enzimáticos, como la inhibición de la enzima fosfatasa, que consiste en la afectación de procesos biológicos por cianotoxinas *in vitro* (Ramírez-García *et al.*, 2004); estudios inmunológicos, donde se emplean anticuerpos monoclonales con kits ELISA (acrónimo en inglés de enzyme-linked immunosorbent assay) o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas para microcistinas que se visualizan por una reacción de la enzima peroxidasa, con buen nivel de detección en microgramos (Chu *et al.*, 1990). Por otro lado, destacan las aproximaciones genéticas, donde secuencias de rARN y ADN permiten diferenciar a nivel de género cepas tóxicas en las poblaciones (Tillett *et al.*, 2001; Ramírez-García *et al.*, 2004), y el análisis cuantitativo de la PCR (siglas en inglés de la reacción en cadena de la polimerasa), que se realiza en tiempo real a través de un chip que mide la expresión de los genes involucrados en la biosíntesis de las microcistinas de cianobacterias (Sipari *et al.*, 2010). Las aplicaciones tecnológicas actuales han permitido el desarrollo de una técnica novedosa que mide la MC-LR a través de un sensor fotoeléctrico que muestra alta selectividad y sensibilidad (Chen *et al.*, 2012).

Entre los métodos fisicoquímicos destacan la detección de microcistinas con el análisis de HPLC (acrónimo en inglés de high performance liquid chromatography o cromatografía líquida de alta eficacia) que realiza una separación líquida combinada con un detector ultravioleta (UV) a 238 nm (Pérez & Aga, 2005) con límite de detección inferior a 1 µg/l (Carmichael, 1994b); la cromatografía de gases que valora la oxidación de microcistinas que produce un ácido 3-metoxi-2-metilfenilbutanoico que es detectado a un nivel de 0.43 ng dependiendo de la concentración de la toxina (Gilroy *et al.*, 2000).

## EFFECTO DE CIANOTOXINAS EN EL ECOSISTEMA

Una de las causantes antrópicas que potenciaron estos florecimientos en diversas regiones del mundo fue la incorporación de agua de desecho a los lagos y ríos producida en las ciudades, las industrias y las actividades agrícolas. Este hecho ha incrementado los niveles de nitrógeno y fósforo en diversas formas químicas, lo que ha causado eventos temporales donde las cianobacterias aumentan en poco tiempo su biomasa y, por tanto, la concentración de las cepas con cianotoxinas que potencian los efectos negativos en la salud humana y los ecosistemas acuáticos. De las 2698 especies conocidas de cianobacterias (Nabout *et al.*, 2013), alrededor de 13 géneros y 17 especies reúnen a las po-

blaciones que han mostrado ser altamente tóxicas en diversas regiones del mundo: Canadá, Dinamarca, Egipto, Finlandia, Francia, Noruega, Japón, China, Suiza, Inglaterra, Grecia, Estados Unidos de América, Nueva Zelanda, Israel, Hungría, Alemania, Irlanda, Italia, España, Escocia y Brasil (Sivonen & Jones, 1999; Aboal & Puig, 2005). Las investigaciones sobre florecimientos de cianobacterias tóxicas en regiones tropicales y subtropicales son escasas en la literatura (Sivonen & Jones, 1999; Vasconcelos *et al.*, 2010).

Las actividades agrícolas estimulan la aparición de florecimientos de cianobacterias por la escorrentía de fósforo (Hallegraeff, 1993) y otros nutrientes como el amonio en las aguas colindantes, por ejemplo, de *Nodularia spumigena* Mertens ex Bornet *et* Flahault en el mar Báltico y en el estuario Peel-Harvey, Australia. Se ha detectado que en algunas poblaciones de *Nodularia* y *Microcystis* se producen péptidos hepatotóxicos y en *Anabaena* y *Aphanizomenon*, alcaloides neurotóxicos que puede matar a los animales domésticos y silvestres que beben de las orillas de los estanques eutróficos, lagos y embalses (Edler *et al.*, 1985).

La producción de toxinas en cuerpos de agua de regiones templadas se encuentra influenciada por 3 grandes factores, los cuales difieren en la magnitud de la respuesta tóxica: 1) dinámica del fitoplancton (la abundancia relativa o biomasa de especies productoras de toxinas); 2) presencia variable de distintas cepas de cianobacterias productoras y no productoras de toxinas; y 3) efectos de las variables ambientales en la producción de toxinas (Kotak *et al.*, 1995, 2000; Chorus *et al.*, 2001). Durante el verano de agosto de 1982, un florecimiento de *Nodularia spumigena* provocó la muerte de 9 perros que tuvieron contacto con el agua de mar a lo largo de la costa sueca del mar Báltico. En un día, los perros que estuvieron expuestos mostraron los primeros signos y entre 1 y 15 días después murieron o fueron sacrificados. En siete de los nueve casos los perros mostraron ictericia (piel y ojos amarillos por exceso de bilirrubina), deshidratación y anemia. El ensayo de toxicidad de *Nodularia spumigena* en ratón reveló 40 unidades letales por gramo de biomasa algal liofilizada (Edler *et al.*, 1985). La mayoría de los informes sobre envenenamiento por toxinas de microalgas indican que ocurrieron en ambientes de agua dulce, pero son cada vez más comunes y se dan en áreas más extensas, llegando a las costas (Fetscher *et al.*, 2015).

Dentro de los factores que afectan la producción de toxinas, Sivonen (1990) encontró que existía un nivel de saturación de 0.4 mg/L de fósforo para la MC-RR en *Oscillatoria agardhii* Gomont. Por debajo de este nivel, el crecimiento fue inhibido y la producción de toxinas disminuyó de 5.8 a 2.2 mg/g. De 0.4 a 5.5 mg/L, el crecimiento y la producción de toxinas no se afectó. La limitación de fósforo influye en la proporción de MC-LR y MC-RR. Cuando el contenido de fósforo disminuyó de 2.5 a 1 mg/g, el contenido de toxinas en las células se incrementó para MC-LR de 88 a 339 µg/g y para MC-RR de 467 a 773 µg/g. La variante de microcistina más tóxica es la MC-LR, que muestra un incremento con la limitación de fósforo (Zurawell *et al.*, 2005).

En lagos templados de Alberta, Canadá, la dinámica de las toxinas en las comunidades del fitoplancton puede estar relacionada con los cambios en la concentración y en las proporciones de nitrógeno (N) y fósforo (P) (Kotak *et al.*, 1995). Se observó una reducción abrupta en la concentración de MC-LR en el fitoplancton cuando las proporciones de N total y P total (NT:PT) excedieron de 5:1 (Kotak *et al.*, 2000). Se ha observado que cuando las cianobacterias tóxicas no son dominantes, las toxinas que producen se diluyen por la biomasa total del fitoplancton

no tóxico (Chorus *et al.*, 2001). Por esta razón, Kotak y colaboradores (1995) recomiendan expresar la concentración de toxinas por unidad de biomasa de la especie tóxica que lo produce (p. ej.  $\mu\text{g}$  de toxina/g de *Microcystis aeruginosa*).

Desde un punto de vista ecológico, la producción de toxinas en las cianobacterias parece ser un mecanismo defensivo para disminuir la herbivoría por el zooplancton y protozoarios, pues les resta la apetencia por la toxicidad acumulada en las cianobacterias (Lampert, 1982; Christoffersen, 1996; Lucena, 2008). En estudios sobre los efectos de las microcistinas en organismos del zooplancton se ha descubierto que en el caso de cepas de cianobacterias formadoras de colonias, la diferente composición de mucilago (tales como polisacáridos) da lugar a diferentes viscosidades que modifican la actividad de inhibición (Henning *et al.*, 2001).

Las cianotoxinas muestran permanencia en el ambiente, dependiendo de la eficiencia de la degradación: fotólisis, hidrólisis y degradación bacteriana. Las microcistinas y nodularinas pueden persistir 21 días, 2 a 3 meses, hasta 6 meses. En aguas superficiales, se ha reportado que las cilindrospermopsinas pueden permanecer de 11 a 15 días (Fetscher *et al.*, 2015). La anatoxina-a ha mostrado una vida media de 14 días en condiciones normales de luz con pH básico y concentraciones iniciales bajas, pero una vida media más corta de 1 a 2 horas con alta intensidad de luz y es relativamente estable bajo condiciones neutras y ácidas. Para las saxitoxinas en agua superficial se ha observado la persistencia de 1 a 2 meses.

Los florecimientos de cianobacterias con cepas tóxicas en los ríos, lagos y embalses alteran los patrones normales de sucesión del fitoplancton provocando efectos directos o indirectos. Entre los directos destacan las afectaciones de las toxinas en los peces, invertebrados y otra fauna acuática, ya que disminuyen su diversidad y alteran las interacciones entre los organismos dentro de la comunidad: desde los virus y bacterias, el plancton (zoo y fitoplancton) y hasta los peces (Figueredo & Giani, 2001; Havens, 2008). En cuanto a los efectos indirectos figura la disminución y muerte de plantas acuáticas cuando el fitoplancton crece abundantemente y provoca el decaimiento del oxígeno disuelto y también genera cambios en la estructura de la comunidad de peces de agua fría, por ejemplo, si los refugios del verano se pierden debido a la anoxia hipolimnética (Havens, 2008).

Los resultados obtenidos en experimentos de inhibición entre algas, bacterias y microcistinas son contradictorios. Algunos autores no encontraron ningún efecto relevante (Casamatta & Wickstrom, 2000), pero otros mostraron claros efectos inhibidores de las cianobacterias y microcistinas en el crecimiento de algunas cepas de algas y bacterias (Valdor & Aboal, 2007; Leão *et al.*, 2009a; Miguéns & Valério, 2015). Sin embargo, tales efectos eran rápidamente reversibles (Leão *et al.*, 2009b). Se desconoce la importancia o significado de estos fenómenos en la naturaleza (Aboal, 2013). Por otro lado, hay evidencia de que un pH alto durante intensos florecimientos de cianobacterias puede ser tóxico para ciertas especies de peces (Kann & Smith, 1999), aunque esto presumiblemente podría ocurrir con los florecimientos de cualquier tipo de fitoplancton (bacterianos o de algas) o en praderas densas de plantas. El agotamiento del oxígeno que se produce en el agua durante la senescencia del florecimiento también puede tener impactos biológicos, siendo el más evidente la muerte de peces. También hay observaciones de los efectos adversos de altos niveles de amoníaco durante el envejecimiento del florecimiento (Havens, 2008).

Se han detectado efectos letales en macroinvertebrados causados por cianobacterias, por ejemplo, en el lago Elphinstone, Australia, donde disminuyó su abundancia total y riqueza con el aumento en la toxicidad de *Microcystis* (White *et al.*, 2005); hubo también consecuencias graves en moscas debido a la bioacumulación de microcistinas que provocaron daño histológico, el cual lesionó la grasa corporal y alteró el sistema traqueal (Liarde *et al.*, 2014). En relación con diversos análisis acerca de alimentación de macroinvertebrados con cianobacterias, se ha detectado que las larvas de cangrejos de río y los juveniles fueron resistentes a *Microcystis aeruginosa*; se acumuló hasta 3  $\mu\text{g}$  microcistina/g de peso en seco del cangrejo. Al parecer existe una aparente resistencia a las toxinas de cianobacterias, lo que ha sugerido el uso de cangrejos de río para contrarrestar cianobacterias en las aguas hipereutróficas (Vasconcelos, 1999; Vasconcelos & Pereira, 2001). O bien, emplear a las moscas de mayo *Ecdyonurus angelieri* Thomas como indicadores tempranos de la producción de cianotoxinas en los cauces de agua dulce, por su sensibilidad (Liarde *et al.*, 2014).

La exposición de peces a las microcistinas puede inducir alteraciones del comportamiento y/o del desarrollo en diversas especies. Baganz y colaboradores (1998) demostraron que la MC-LR causa cambios que dependen de la dosis en la actividad locomotora de *Danio rerio* Hamilton (pez cebra). La toxicidad estuvo ligada a la dosis y el diferencial, a la relación con la fase de desarrollo, de tal manera que en la fase juvenil parecían ser menos sensible que los embriones y las larvas (Liu *et al.*, 2002). En estudios con plantas acuáticas, los macrófitos (*Myriophyllum spicatum* Linneo, *Ceratophyllum demersum* Linneo, *Elodea canadensis* Michaux) y plantas de cultivo expuestas o regadas en experimentos con agua que contiene cianobacterias, mostraron inhibición del crecimiento y la acumulación de toxinas (Codd *et al.*, 1999; McElhiney *et al.*, 2001).

Los organismos acuáticos pueden estar en contacto con endotoxinas y exotoxinas durante largos períodos, y pocos estudios han evaluado los efectos crónicos en los organismos. Menos atención han recibido las investigaciones sobre la acumulación y la transferencia de estas toxinas en las cadenas tróficas de lagos y embalses durante los florecimientos. Se requieren más trabajos acerca de los herbívoros, como los protozoos, cuyas poblaciones pueden no sólo ser afectados por la exposición a la toxina o la ingestión de cianobacterias tóxicas. Poco se ha hecho en la fisiología y ecología de las diferentes especies y cepas de cianobacterias en los florecimientos. Tomando en cuenta la distribución cosmopolita de estas cianobacterias en aguas dulces, aún se requiere un esfuerzo significativo para entender mejor la ecología de los florecimientos de cianobacterias y sus toxinas asociadas (Zurawell *et al.*, 2005).

## ESTUDIOS SOBRE CIANOBACTERIAS BENTÓNICAS

Los ríos son ambientes dinámicos y por su estructura y funcionamiento se han desarrollado múltiples estudios (Allan, 1995). Son fundamentales en la conectividad del agua de las cuencas a lo largo de diferentes paisajes del territorio por donde fluyen. Por lo anterior, es necesario ampliar la investigación acerca de diferentes aspectos de las cianobacterias bentónicas por su potencial papel en los procesos de toxicidad. Existen algunas revisiones sobre su papel en la producción de toxinas, sobresalen dos muy completas y complementarias (Aboal, 2013; Quiblier *et al.*, 2013). Trabajos de investigación realizados en corrientes calcáreas mediterráneas del sureste de España han registrado grandes

variaciones del caudal durante todo un ciclo anual, con períodos de sequía seguidos de inundaciones. Los flujos más elevados se dieron generalmente en otoño-invierno y los más bajos en verano. En estas corrientes, las comunidades bentónicas están dominadas por las cianobacterias durante todo el año al formar tapetes y colonias permanentes, frecuentemente incrustadas en el sustrato y constituidas las capas basales de las colonias por células senescentes, mientras que las capas superiores, por células en crecimiento activo (Aboal, 2013). Detectaron, en general, las mayores concentraciones de toxinas intracelulares en verano y las más bajas en invierno. El período seco del verano es seguido por un otoño-invierno lluvioso y algunas veces por inundaciones que pueden llegar a destruir los crecimientos bentónicos y liberar toxinas en el agua (Aboal, 2013).

En la última década se reportaron numerosos envenenamientos de animales, los cuales se han relacionado con las cianobacterias bentónicas tóxicas. Actualmente, hay una creciente preocupación por el riesgo que representan estas algas para la salud humana, en particular cuando se emplea el agua como fuente de agua potable, con evidencia de efectos tóxicos por crecimientos algales (Vasconcelos *et al.*, 2010; Quiblier *et al.*, 2013). En la mayoría de los países que cuentan con observaciones de cianobacterias bentónicas tóxicas, su conocimiento se encuentra fragmentado y han sido generalmente descriptivos a los eventos de toxicosis en animales. A medida que cambian las condiciones climáticas globales y las presiones antropogénicas sobre los cursos de agua, es probable que se intensifiquen los eventos de toxicidad relacionados con estos grupos (Aboal, 2013; Quiblier *et al.*, 2013).

### NIVELES MÁXIMOS DE REFERENCIA PARA CIANOTOXINAS

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció como valor provisional de referencia, 1  $\mu\text{g/litro}$  como nivel máximo aceptable para el consumo oral diario de MC-LR, en aguas de abastecimiento público (Gupta, 1998) y es también la concentración máxima para prevenir la inducción de tumores (Roset *et al.*, 2001). En el año 2000, las cianobacterias y cianotoxinas se incorporaron en la legislación brasileña respecto a la calidad del agua potable (Azevedo *et al.*, 2002) y en Canadá, en 2003 (Health Canada, 2003).

La Unión Europea dispone de legislación reguladora para el agua de consumo humano (98/93/CE) y algunos países cuentan con sus propias regulaciones y consideran el intervalo de 1 a 1.5 ppb (partes por billón) como el límite para el agua bebible (Ministerio de Sanidad y Consumo del Reino de España, 2003, R.D. 140/2003). Australia es una de las regiones del mundo donde los florecimientos han afectado de manera importante las actividades económicas ligadas al agua y a la salud de las personas. Por ello, han invertido en la medición de las cianotoxinas y han propuesto un máximo admitido de 1.3  $\mu\text{g/l}$ , considerando la talla promedio de los australianos (NHMRC, 2004).

En relación a las actividades recreacionales en agua, no existe legislación. Sin embargo, con el fin de prevenir los riesgos de contacto, la OMS sugiere prohibir el acceso a las zonas de recreo cuando se tengan más de 20,000 células de cianobacterias potenciales de toxicidad por ml de agua (Quesada *et al.*, 2006). En Australia cuentan con una guía para el manejo del riesgo, que posibilita tomar las medidas preventivas que eviten intoxicaciones por contacto o ingestión de aguas recreacionales con florecimientos (NHMRC, 2006).

### REFERENCIAS PARA AMÉRICA LATINA

Los estudios realizados sobre cianotoxinas en aguas continentales de regiones tropicales y templadas de América Latina son escasas; destaca la tragedia que llamó la atención mundial sobre las muertes de pacientes con diálisis en la ciudad de Caruaru, Pernambuco, Brasil (Codd *et al.*, 1999; Komárek *et al.*, 2001; Dörr *et al.*, 2010). Después de ello, se desarrollaron diversos trabajos, por ejemplo, los realizados en cuerpos de agua de São Paulo, donde encontraron cadenas tóxicas que en análisis de células cultivadas causaron la muerte aguda de ratones al aplicarles experimentalmente inyecciones por vía intraperitoneal, después de mostrar signos neurotóxicos similares a los causados por toxinas parálíticas en moluscos, que se atribuyeron a varias saxitoxinas. Se trata de la primera evidencia de toxinas parálíticas producidas por *Cylindrospermopsis raciborskii* y es también el primer registro de toxinas de cianobacterias en los países de América del Sur (Lagos *et al.*, 1999). Respecto a otros países de la región, en fechas relativamente recientes, se ha realizado para Uruguay un manual de cianobacterias planctónicas que describe claramente los florecimientos, como analizarlos, las especies de cianobacterias involucradas, entre otros temas (UNESCO, 2009). Para Argentina, una revisión sobre microcistinas, efectos en la salud humana y animal y los métodos de detección (Pérez *et al.*, 2008). Se hizo también una revisión en la última década sobre la evolución de los estudios en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay sobre florecimientos, caracterización de microcistinas, efectos y áreas de atención (Dörr *et al.*, 2010). En otra publicación sobre tratamiento de agua, se mostró, en condiciones de laboratorio, que el cloro junto con el carbón activado en polvo tienen mejor efectividad para la remoción de microcistinas que el método de absorción sólo con carbón activado en polvo (Rosales *et al.*, 2012).

En Costa Rica sobresale una publicación sobre microcistinas en plantas de tratamiento de agua para consumo humano del área metropolitana (Avendaño & Arguedas, 2006), los autores argumentan que en la época de lluvias encontraron valores por debajo de los límites de la OMS (1  $\mu\text{g/litro}$ , Gupta, 1998) y en la época de secas excedieron dichos valores.

Para México se han registrado diferentes florecimientos de cianobacterias en la región centro de México, destaca el primer reporte de los perfiles de MC's y las concentraciones en los florecimientos recogidos con un enfoque de múltiples técnicas: moleculares, inmunológicas y químicas en diferentes cuerpos de agua (Vasconcelos *et al.*, 2010). Se realizaron estudios en lagos urbanos donde encontraron MC-LR en concentraciones que pueden ser perjudiciales para la salud (Oliva-Martínez *et al.*, 2008; Arzate-Cárdenas *et al.*, 2010; Vasconcelos *et al.*, 2010). Describieron toxinas en el lago de Pátzcuaro, Michoacán (Tomasini-Ortiz *et al.*, 2012), hallaron MC-LR relacionada con *Aphanizomenon gracile* Lemmermann, *Microcystis aeruginosa* (Kützing) Kützing, *Microcystis pulvera* (Wodt) Migula y *Anabaena affinis* Lemmermann. En otras investigaciones le han dado seguimiento temporal (2009-2011) a florecimientos de cianobacterias y sus toxinas (Sánchez-Chávez *et al.*, 2011). En el mismo lago descubrieron MC-LR en peces zooplanctívoros llamados "charales", en hígado y músculo de carpas omnívoras, en vísceras y músculo de fitoplanctívoros (*Goodea* sp.), todo ello es relevante debido a que de estas especies se consumen todas sus partes (Berry *et al.*, 2011). En un estudio sobre zooplancton en una importante presa de Valle de Bravo, que lleva agua a la Ciudad de México, observaron la presencia ocasional de cianobacterias *Anabaena* spp. y *Microcystis* spp. con valores bajos de

microcistinas dentro de los rangos de la OMS (Figuroa-Sánchez *et al.*, 2014), pero en otra época (julio 2001) se han registrado cifras por arriba de la norma (Ramírez-García *et al.*, 2004). La mayoría de los sitios estudiados están relacionados con alguna actividad humana, ya sea como fuente de agua potable, riego (agricultura) o zona de recreo, por lo que el riesgo para la salud humana puede ser alto si no se controla o maneja adecuadamente (Vasconcelos *et al.*, 2010).

## COMENTARIOS FINALES

Se conocen cada vez mejor las condiciones ambientales que provocan los eventos de florecimientos algales en regiones templadas, asimismo, las especies de cianobacterias que producen las toxinas y qué tipo de daño provocan en la salud y en algunos organismos que habitan en los ecosistemas acuáticos. También se sabe que estos eventos ocurren con mayor frecuencia y se tiene conocimiento de que las hepatotoxinas son las más frecuentes en los florecimientos a lo largo de los cuerpos acuáticos continentales y las microcistinas, los representantes más comunes. La OMS ha propuesto algunos niveles de referencia para evitar intoxicaciones, así como instrucciones para no estar en contacto con los florecimientos y reducir los riesgos de afectación.

Por lo anterior, es necesario contar con apropiados valores de referencia para proteger la salud humana y la vida silvestre (Fetscher *et al.*, 2015). Las principales áreas donde se debe prestar más atención por las afectaciones que se pudieran generar a la salud pública y a los ecosistemas acuáticos, radica en zonas acondicionadas para el agua de riego, el consumo de agua y el uso de agua recreacional. Un acelerador de que las algas muestren crecimientos masivos evidentes, ha sido la descarga de nitrógeno y fósforo que llegan a las aguas, producto de las actividades humanas. Aquí es, en primera instancia, donde se tiene que actuar con el fin de minimizar los impactos de toxicidad. De igual forma, es necesario realizar procesos de depuración funcionales que eviten el incremento masivo de nutrientes.

Es de suma importancia señalar que ante escenarios de cambio climático global, los eventos que producen la aparición de *blooms* seguramente serán cada vez más frecuentes y abarcarán mayores extensiones globales de incidencia, lo que requerirá que tanto las regiones templadas como las tropicales estén preparadas para minimizar los riesgos potenciales. Aun cuando son pocos los países que han puesto atención en el tema, es deseable emprender acciones globales a través de instituciones integrales, como la Organización Mundial de la Salud, donde se puedan intercambiar datos e información para monitorear a nivel regional y global.

También es apremiante implementar políticas ambientales y en materia de salud pública que atiendan esta problemática. Además, se requiere un sistema de seguimiento en los organismos responsables de la gestión del agua, para medir y recabar información para los diferentes usuarios. Plantear la conveniencia de revisar cuerpos de agua con descargas cerca de las ciudades como centros de uso y consumo, sería una opción ideal. La visión de cuenca puede ayudar a contextualizar los procesos que se generan en el territorio y a predecir, con la información sistematizada de las actividades y sus efectos, la presencia de los crecimientos algales, conocer las concentraciones, su temporalidad e identificar los efectos negativos para que puedan planearse acciones de control y manejo de cuencas.

Adicionalmente, habrá que trabajar en tecnologías que posibiliten de forma eficiente la detección y cuantificación de toxinas y controlar y disminuir los florecimientos algales. Para ello, se pueden incorporar los sistemas de información geográfica y la modelación (Ibarra-Montoya *et al.*, 2012) como apoyo para ubicar los sitios temporales con mayor probabilidad en donde se puedan formar estos florecimientos, ya sea con imágenes, dirección de vientos, datos de la fisicoquímica del agua, caracterización de especies, entre otros, y georreferenciar las fuentes naturales, las actividades agrícolas, urbanas e industriales en las cuencas, con especial atención a las estaciones climáticas ligadas a las épocas calurosas (Roset *et al.*, 2001).

En conclusión, se requiere apoyar la investigación que permita entender en cada región la estructura y funcionamiento de los sistemas acuáticos. Es necesario continuar también con los estudios básicos de sistemática y ecología de cianobacterias regionales, la composición de especies, los datos ambientales propios, las relaciones bióticas involucradas, las concentraciones de nitrógeno y fósforo y sus proporciones (N:P), que deriven en aplicaciones técnicas y mejoren la gestión del agua a través de planes de manejo integrales. Lo anterior sugiere la creación de una red de control con el fin de detectar cianobacterias que puedan provocar, aun en pequeñas zonas urbanas, impactos negativos potenciales a largo plazo, y que monitoree el suministro de agua potable y el agua empleada para el riego de vegetales, así como para la vida silvestre (Aboal & Puig, 2005). Será fundamental analizar la conectividad entre las redes hídricas de los ríos, los lagos y embalses, las lagunas y el mar, en especial, en los sitios donde se emplea el agua para consumo humano, el riego y la cría de especies como alimento. Debería ser una prioridad emprender indagaciones científicas en América Latina para conocer las especies de cianobacterias de las regiones tropicales donde todavía se encuentran especies desconocidas y por tanto su toxicidad, para generar datos de referencia y programas de manejo.

Se ha mostrado con este trabajo que los métodos de análisis para la detección de las cianotoxinas requieren de una inversión importante que no siempre es accesible para todas las regiones del mundo. Por ello, es necesario actuar, y será deseable generar alternativas viables, como mirar y aprender del uso de las cianobacterias en las culturas mesoamericanas (Godínez *et al.*, 2001), emplear ecotecias de humedales artificiales con base en filtros de arena, roca y plantas acuáticas (Quiroz, 2011), que asimilen y disminuyan las concentraciones de nitrógeno y fósforo, y posibiliten prevenir la formación de florecimientos en las aguas de uso humano que se distribuyan a pequeñas poblaciones rurales. Finalmente, será necesario revalorar los procesos globales de desarrollo económico y medir sus efectos en los diferentes ecosistemas acuáticos para emprender una educación ambiental a través de procesos participativos y de involucramiento en la cultura del agua.

## AGRADECIMIENTOS

Al programa PASPA-DGAPA-UNAM por el apoyo otorgado al primer autor para estancia sabática. Al Departamento de Biología Vegetal de la Universidad de Murcia, España, por las facilidades de trabajo. A los revisores anónimos que con sus comentarios mejoraron el escrito.

## REFERENCIAS

- ABOAL, M. 2013. Benthic microcystin and climatic change. *In*: A. K. Srivastava, A. N. Rai y B. Neilan (Eds.). *Stress biology of cyanobacteria. Molecular mechanisms to cellular responses*. CRC Press, Editors. Florida, USA. pp. 321-340.
- ABOAL, M. & M. A. PUIG. 2005. Intracellular and dissolved microcystin in reservoirs of the river Segura basin, Murcia, SE Spain. *Toxicon* 45: 509-518. DOI: 10.1016/j.toxicon.2004.12.012
- ALLAN, D. J. 1995. *Stream ecology structure and function of running water*. Champam & Hall, London, U.K. 388 p.
- ARZATE-CÁRDENAS, M. A., R. OLVERA-RAMÍREZ & F. MARTÍNEZ-JERÓNIMO. 2010. *Microcystis* toxigenic strains in urban lakes: A case of study in Mexico City. *Ecotoxicology* 19: 1157-1165. DOI: 10.1007/s10646-010-0499-7
- AVENDAÑO, A. & C. ARGUEDAS. 2006. Microcistina en plantas de tratamiento de agua para consumo humano en un ambiente tropical: El Área Metropolitana de Costa Rica. *Revista de Biología Tropical (Int. J. Trop. Biol.)* 54 (3): 711-716. DOI: 10.15517/rbt.v54i3.12557
- AZEVEDO, S. M., W. W. CARMICHAEL, E. M. JOCHIMSEN, K. L. RINEHART, S. LAU, G. R. SHAW & G. K. EAGLESHAM. 2002. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology* (181-182): 441-446. DOI: 10.1016/S0300-483X(02)00491-2
- BAGANZ, D., G. STAAKS & C. STEINBERG. 1998. Impact of the cyanobacteria toxin, microcystin-LR on behaviour of zebrafish, *Danio rerio*. *Water Research* 32: 948-952. DOI: 10.1016/S0043-1354(97)00207-8
- BARTRAM, J., W. W. CARMICHAEL, I. CHORUS, G. JONES & O. SKULBERG. 1999. Eutrophication, cyanobacterial blooms and surface scums. *In*: I. Chorus & J. Bartram (Eds.). *Toxic cyanobacteria in water*. E & FN Spon, London, UK. pp. 5-7.
- BELOV, A. P., J. D. GILES & R. J. WILTSHIRE. 1999. Toxicity in water column following the stratification of a cyanobacterial population development in a calm lake. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology* 16: 93-110.
- BERRY, J. P., E. LEE, K. WALTO, A. E. WILSON & F. BERNAL-BROOKS. 2011. Bioaccumulation of microcystins by fish associated with a persistent cyanobacterial bloom in Lago de Patzcuaro (Michoacan, Mexico). *Environmental Toxicology and Chemistry* 30 (7): 1621-1628. DOI: 10.1002/etc.548
- BISHOP, C. T., E. F. L. J. ANET & P. R. GORHAM. 1959. Isolation and identification of the past-death factor in *Microcystis aeruginosa* NRC-1. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology* 37: 453-471. DOI: 10.1139/059-047
- BONILLA, S. (Ed). 2009. Cianobacterias planctónicas del Uruguay. Manual para la identificación y medidas de gestión. Documento técnico PHI-LAC, 16. UNESCO, 105 p.
- BOTES, D. P., C. C. VILJOEN, H. KRUGER, P. L. WESSELS & D. H. WILLIAMS. 1982. Configuration assignments of the amino acid residues and the presence of N-methyldehydroalanine in toxins from the blue-green algae *Microcystis aeruginosa*. *Toxicon* 20: 1037-1042.
- CARMICHAEL, W. W. 1992. Cyanobacteria secondary metabolites, the cyanotoxins. *Journal of Applied Bacteriology* 72: 445-459. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1992.tb01858.x
- CARMICHAEL, W. W. 1994a. Toxins the cyanobacteria. *Scientific American* 270: 78-86. DOI: 10.1038/scientificamerican0194-78
- CARMICHAEL, W. W. 1994b. Detection methods for cyanobacterial toxins. *In*: G. A. Codd, T. M. Jeffries, C. W. Keevil & E. Potter (Eds.). *Proceedings of the First International Symposium on detection methods for cyanobacterial toxins*. The Royal Society Chemistry, Cambridge, U.K.
- CARMICHAEL, W. W. & D. F. BIGGS. 1978. Muscle sensitivity differences in two avian species to anatoxin-a produced by the freshwater cyanophyte *Anabaena flos-aquae* NRC-44-1. *Canadian Journal of Zoology-Revue Canadienne de Zoologie* 56: 510-512. DOI: 10.1139/z78-071
- CARMICHAEL, W. W. & P. GORHAM. 1978. Anatoxins from clones of *Anabaena flos-aquae* isolated from lakes of western Canada. *Mitteilung Internationale Vereinigung fuer Theoretische unde Amgewandte Limnologie* 21: 285-295.
- CARMICHAEL, W. W., N. A. MAHMOOD & E. G. HYDE. 1990. Natural toxins from cyanobacteria (blue-green algae). *In*: S. Hall & G. Strichartz (Eds.). *Marine toxins, origin, structure and molecular pharmacology*. American Chemical Society, Washington DC, USA. pp. 418: 87-106.
- CARMICHAEL, W. W., W. R. EVANS, Q. Q. YIN, P. BELL & E. MOCAUKLOWSKI. 1997. Evidence for paralytic shellfish poisons in the freshwater cyanobacterium *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) comb. nov. *Applied and Environmental Microbiology* 63: 3104-3110.
- CASAMATTA, D. A. & C. E. WICKSTROM. 2000. Sensitivity of two disjunct bacterioplankton communities to exudates from the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* Kützing. *Microbial Ecology* 40: 64-73. DOI: 10.1007/s002480000035
- CHEN, K., M. LIU, G. ZHAO, H. SHI, L. FAN & S. ZHAO. 2012. Fabrication of a novel and simple microcystin-LR photoelectrochemical sensor with high sensitivity and selectivity. *Environmental Science & Technology* 46 (21): 11955-11961. DOI: 10.1021/es302327w
- CHORUS, I. (Ed.). 2001. *Cyanotoxins, occurrence, causes, consequences*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany. 357 p.
- CHRISTOFFERSEN, K. 1996. Effect of microcystin on growth of single species and on mixed natural populations of heterotrophic nanoflagellates. *Natural Toxins* 4: 215-220. DOI: 10.1002/(SICI)(1996)4:5<215::AID-NT3>3.0.CO;2-S
- CHU, F. S., X. HUANG & R. D. WEI. 1990. Enzyme-linked immunosorbent assay for microcystins in blue-green algal blooms. *Journal - Association of Official Analytical Chemists* 73 (3): 451-456.
- CODD, G. A., S. G. BELL, K. KAYA, C. J. WARD, K. A. BEATTIE & J. S. METCALF. 1999. Cyanobacterial toxins, exposure routes and human health. *European Journal of Phycology* 34: 405-415. DOI: 10.1080/09670269910001736462
- COX, P. L., S. A. BANACK, S. J. MURCH, U. RASMUSSEN, G. TIEN, R. R. BIDIGARE, J. S. METCALF, L. F. MORRISON, G. CODD & B. BERGMAN. 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *PNAS* 102 (14): 5074-5078. DOI: 10.1073/pnas.0501526102

- DÓRR, F. A., E. PINTO, R. MORAES & S. M. F. DE OLIVEIRA E AZEVEDO. 2010. Microcystins in South American aquatic ecosystems: Occurrence, toxicity and toxicological assays. *Toxicon* 56: 1247-1256. DOI: 10.1016/j.toxicon.2010.03.018
- DOW, C. S. & U. K. SWOBODA. 2000. Cyanotoxins. In: B.R. Whitton & M. Potts. The ecology of cyanobacteria, their diversity in time and space. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. pp. 613-632.
- EDLER, L., S. FERNO, M. G. LIND, R. LUNDBERG & P. O. NILSSON. 1985. Mortality of dogs associated with a bloom of the cyanobacterium *Nodularia spumigena* in the Baltic Sea. *Ophelia* 24: 103-109. DOI: 10.1080/00785236.1985.10426623
- EON-SEON, J. L. & F. K. GLEASON. 1994. A second algicidal natural product from the cyanobacterium, *Scytonema hofmanni*. *Plant Science* 103 (2): 155-160. DOI: 10.1016/0168-9452(94)90203-8
- FALCONER, I. R. 1991. Tumor promotion and liver injury caused by oral consumption of cyanobacteria. *Environmental Toxicology and Water Quality* 6: 177-184. DOI: 10.1002/tox.2530060207
- FALCONER, I. R. & A. R. HUMPAGE. 2006. Cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water supplies: Cylindrospermopsins. *Environmental Toxicology* 21 (4): 299-304. DOI: 10.1002/tox.20194
- FETSCHER, A. E., D. A. HOWARD, R. STANCHEVA, R. M. KUDELA, E. D. STEIN, M. A. SUTULA, L. B. BUSSE & R. G. SHEATH. 2015. Wadeable streams as widespread sources of benthic cyanotoxins in California, USA. *Harmful Algae* 49: 105-116. DOI: 10.1016/j.hal.2015.09.002
- FIGUEREDO, C. C. & A. GIANI. 2001. Seasonal variations in the diversity and species richness of phytoplankton in a tropical eutrophic reservoir. *Hydrobiologia* 445: 165-174. DOI: 10.1023/A:1017513731393
- FIGUEROA-SÁNCHEZ, M. A., N. SARMA & S. S. SARMA. 2014. Zooplankton community structure in the presence of low levels of cyanotoxins: A case study in a high altitude tropical reservoir (Valle de Bravo, Mexico). *Journal of Limnology* 73 (1): 157-166.
- FRANCIS, G. 1878. Poisonous Australian lake. *Nature* 18: 11-12. DOI: 10.1038/018011d0
- GERWICK, W. H., P. J. ROBERTS, P. J. PROTEAU & J.-L. CHEN. 1994. Screening cultured marine microalgae for anticancer-type activity. *Journal of Applied Phycology* 6: 143-149. DOI: 10.1007/BF02186068
- GODÍNEZ, J. L., M. M. ORTEGA, G. GARDUÑO, M. G. OLIVA & G. VILA CLARA. 2001. Traditional knowledge of Mexican continental algae. *Journal of Ethnobiology* 21 (1): 57-88.
- GILROY, D. J., K. W. KAUFFMAN, R. A. HALL, X. HUANG & F. S. CHU. 2000. Assessing potential health risks from microcystin toxins in blue-green algae dietary supplements. *Environmental Health Perspectives* 108 (5): 435-439.
- GLEASON, F. K. & J. P. PAULSON. 1984. Site of action of the natural algicide, cyanobacterin in the blue-green alga, *Synechococcus* sp. *Archives of Microbiology* 138: 273-277.
- GUPTA, S. 1998. Cyanobacterial toxins: Microcystin-LR. In: *Guidelines drinking water quality*. Geneva, Switzerland: WHO. 2nd ed. pp. 95-110. Quién es el editor de este libro?.
- HALLEGRAEFF, G. M. 1993. A review of harmful algal blooms and their apparent global increase. *Phycologia* 32 (2): 79-99. DOI: 10.2211/10031-8884-32-2-79.1
- HAVENS, K. E. 2008. Cyanobacteria blooms: effects on aquatic ecosystems. In: H. K. Hudnell (Ed.) *Cyanobacterial harmful algal blooms: State of the science and research needs*. Advances in Experimental Medicine and Biology, Volume 619: 733-747. Springer. DOI: 10.1007/978-0-387-75865-7\_33
- HAWSER, S. P., G. A. CODD, D. G. CAPONE & E. J. CARPENTER. 1991. A neurotoxic factor associated with the bloom-forming cyanobacterium *Trichodesmium*. *Toxicon* 29: 277-278.
- HEALTH CANADA. 2003. Summary of guidelines for Canadian drinking water quality. Federal-Provincial-Territorial Committee on Environmental and Occupational Health, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada.
- HUNTER, P. R. 1995. Cyanobacterial toxins and their potential risk to drinking water supplies. *Microbiology Europe* 3: 8-10.
- IBARRA-MONTOYA, J. L., G. RANGEL-PERAZA, F. A. GONZÁLEZ-FARIAS, J. DE ANDA, E. MARTÍNEZ-MEYER & H. MACÍAS-CUPELLAR. 2012. Uso del modelado de nicho ecológico como una herramienta para predecir la distribución potencial de *Microcystis* sp. (cianobacteria) en la Presa Hidroeléctrica de Aguamilpa, Nayarit, México. *Revista Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science* 7 (1): 218-234. DOI: 10.4136/ambi-agua.607
- KANN, J. & V. H. SMITH. 1999. Estimating the probability of exceeding elevated pH values critical to fish populations in a hypereutrophic lake. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 56: 2262-2270. DOI: 10.1139/f99-158
- KEEVIL, C. W. 1991. Toxicological and detection of cyanobacterial (blue-green algal) toxins. In: G. A. Codd & C. Roberts (Eds.). *Public health aspects of cyanobacteria (blue-green algal)*. PHLS Microbiology Digest Supplement 8: 91-95. London.
- KOMÁREK, J. & K. ANAGNOSTIDIS. 1999. Cyanoprokaryota, 1. Teil: Chroococcales. In: H. Ettl, G. Gärtner, H. Heynig & D. Mollenhauer (Eds.). *Süßwasserflora von Mitteleuropa*. (H. Ettl, G. Gärtner, H. Heynig & D. Mollenhauer, Eds.). Gustav Fischer Verlag Jena, Germany. 548 p.
- KOMÁREK, J., S. M. F. O. AZEBEDO, P. DOMINGOS, J. KOMÁRKOVÁ & M. TICHÝ. 2001. Background of the Caruaru tragedy; a case taxonomic study of toxic cyanobacteria. *Algological Studies* 103 (2): 9-29.
- KOTAK, B. G., A. K. Y. LAM, E. E. PREPAS, S. L. KENEFICK & S. E. HRUDEY. 1995. Variability of the hepatotoxin microcystin-LR in hyper-eutrophic drinking water lakes. *Journal of Phycology* 31: 248-263. DOI: 10.1111/j.0022-3646.1995.00248.x
- KOTAK, B. G., A. K. Y. LAM, E. E. PREPAS & S. E. HRUDEY. 2000. Role of chemical and physical variables in regulating microcystin-LR concentration in phytoplankton of eutrophic lakes. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 57: 1584-1593. DOI: 10.1139/f00-091
- LAGE, S., A. BURIAN, U. RASMUSSEN, P. REIS COSTA, H. ANNADOTTER, A. GODHE & S. RYDBERG. 2016. BMAA extraction of cyanobacteria samples: which method to choose? *Environmental Science and Pollution Research* 23 (1): 338-350. DOI: 10.1007/s11356-015-5266-0

- LAGOS, N., H. ONODERA, P. A. ZAGATTO, D. ANDRINOLO, S. M. F. Q. AZEVEDO & Y. OSHIMA. 1999. The first evidence of paralytic shellfish toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*, isolated from Brazil. *Toxicon* 37: 1359-1373.
- LAMPERT, W. 1982. Further studies on the inhibitory effect of the toxic blue-green *Microcystis aeruginosa* on the filtering rate of zooplankton. *Archiv fur Hydrobiologie* 95: 207-220.
- LEÃO, P. N., M. T. S. D. VASCONCELOS & V. VASCONCELOS. 2009a. Allelopathic activity of cyanobacteria on green microalgae at low cell densities. *European Journal of Phycology* 44 (3): 347-355. DOI: 10.1080/09670260802652156
- LEÃO, P., M. T. S. D. VASCONCELOS & V. M. VASCONCELOS. 2009b. Allelopathy in freshwater cyanobacteria. *Critical Reviews in Microbiology* 35 (4): 271-282. DOI: 10.3109/10408410902823705
- LIARTE, S., N. UBERO-PASCAL, A. GARCÍA-AYALA & M. A. PUIG. 2014. Histological effects and localization of dissolved microcystins LR and LW in the mayfly *Ecdyonurus angelierii* Thomas (Insecta, Ephemeroptera). *Toxicon* 92: 31-35. DOI: 10.1016/j.toxicon.2014.09.008
- LIU, Y., L. SONG, X. LI & T. LIU. 2002. The toxic effects of microcystin-LR on embryo-larval and juvenile development of loach, *Misgurnus mizolepis* Gunthe. *Toxicon* 40: 395-399.
- LUCENA, E. 2008. Aspectos sanitarios de las cianotoxinas. *Higiene y Sanidad Ambiental* 8: 291-302.
- LUKAC, M. & R. AEGERTER. 1993. Influence of trace metal on growth and toxin production of *Microcystis aeruginosa*. *Toxicon* 31: 293-305.
- MAHMOOD, N. A. & W. W. CARMICHAEL. 1986. Paralytic shellfish poisons produced by the freshwater cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* NH-5. *Toxicon* 24: 175-186.
- MASON, C. P., K. R. EDWARDS, R. E. CARLSON, J. PIGNATELLO, F. K. GLEASON & J. M. WOOD. 1982. Isolation of chlorine-containing antibiotic from the freshwater cyanobacterium, *Scytonema hofmanni*. *Science* 215: 400-402.
- MATSUNAGA, S., R. E. MOORE, W. P. NIEMCZURA & W. W. CARMICHAEL. 1989. Anatoxin-a(s), a potent anticholinesterase from *Anabaena flos-aquae*. *Journal of the American Chemical Society* 111: 8021-8023. DOI: 10.1021/ja00202a057
- McELHINEY, J., L. A. LAWTON & C. LEIFERT. 2001. Investigations into the inhibitory effects of microcystins on plant growth, and the toxicity of plant tissues following exposure. *Toxicon* 39: 1411-1420.
- MIGUÉNS, D. & E. VALÉRIO. 2015. The impact of some microcystins on the growth of heterotrophic bacteria from Portuguese freshwater reservoirs. *Limnetica* 34 (1): 215-226.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO DEL REINO DE ESPAÑA. 2003. Criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano (R.D. 140/2003, BOE nº 45 de 21 de febrero de 2003).
- MOORE, R. E., G. M. L. PATTERSON, M. ENTZEROTH, H. MORIMOTO, M. SUGANUMA, H. HAKII, H. FUJIKI & T. SUGIMURA. 1986. Binding studies of [H-3] lyngbyatoxin A and [H3] debromoplysiatoxin to the phorbol ester receptor in a mouse epidermal particulate fraction. *Carcinogenesis* 7: 641-644.
- NABOUT, J. C., B. DA SILVA, F. MELO & C. L. SANT' ANNA. 2013. How many species of Cyanobacteria are there? Using a discovery curve to predict the species number. *Biodiversity and Conservation* 22: 2907-2918. DOI: 10.1007/s10531-013-0561-x
- NHMRC (National Health and Medical Research Council of Australia). 2004. National water quality management strategy: Australian drinking water guidelines.
- NHMRC. (National Health and Medical Research Council of Australia). 2006. Guideline for Managing Risks in Recreational Water. Australian Government.
- NISHIWAKI-MATSUSHIMA, R., T. OHTA, S. NISHIWAKI, M. SUGAWAMA, K. KOHYAMA, T. ISHIKAWA, W. W. CARMICHAEL & H. FUJIKI. 1992. Liver-tumour by the cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin-LR. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 118: 420-424.
- OLIVA-MARTÍNEZ, M. G., A. RODRÍGUEZ-ROCHA, A. LUGO-VÁZQUEZ & M. R. SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ. 2008. Composición y dinámica del fitoplancton en un lago urbano hipertrófico. *Hidrobiológica* 18 (1): 752-761.
- ONODERA, H., M. SATAKE, Y. OSHIMA, T. YASUMOTO & W. W. CARMICHAEL. 1997. New saxitoxin analogues from the freshwater filamentous cyanobacterium *Lyngbya wollei*. *Natural Toxins* 5: 146-151. DOI: 10.1002/1522-7189(1997)5:4<146::AID-NT4>3.0.CO;2-V
- PAERL, H. W. & D. F. MILLIE. 1996. Physiological ecology of toxic aquatic cyanobacteria. *Phycologia* 35: 160-167. DOI: 10.2216/i0031-8884-35-6S-160.1
- PATTERSON, G. M. L., L. K. LARSEN & R. E. MOORE. 1994. Bioactive natural products from blue-green algae. *Journal of Applied Phycology* 6: 151-157. DOI: 10.1007/BF02186069
- PÉREZ, S. & D. S. AGA. 2005. Recent advances in the sample preparation liquid chromatography tandem mass spectrometric analysis and environmental fate of microcystins in water. *Trends in Analytical Chemistry* 24 (7): 658-670. DOI: 10.1016/j.trac.2005.04.005
- PÉREZ, D. S., A. L. SORACI & M. O. TAPIA. 2008. Cianobacterias y cianotoxinas: Rol de las microcistinas en la salud humana y animal y su detección en muestras de agua. *Analecta Veterinaria* 28 (1): 48-56.
- QUESADA, A., D. CARRASCO & S. CIRÉS. 2006. Cianobacterias en aguas de consumo y de recreo: Un problema de todos, Ponencia en Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas (CEDEX).
- QUIBLIER, C., S. WOOD, I. ECHENIQUE-SUBIABRE, M. HEATH, A. VILLENEUVE & J. F. HUMBERT. 2013. A review of current knowledge on toxic benthic freshwater cyanobacteria - Ecology, toxin production and risk management. *Water Research* 47: 5464-5479. DOI: 10.1016/j.watres.2013.06.042
- QUIRÓZ, M. 2011. Caracterización de crecimiento y eficiencia biorremediadora de plantas acuáticas para su uso en un humedal artificial en San Miguel de Allende. Tesis de Maestría en Recursos Bióticos, Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México.
- RAMÍREZ-GARCÍA, P., E. MARTÍNEZ-ROMERO, M. D. MARTÍNEZ-SALGADO & C. A. ESLAVA-CAMPOS. 2004. Cianobacterias, microorganismos del fitoplancton y su relación con la salud humana. Instituto Nacional de Ecología, México, pp. 1-18.

- REPAVICH, W. M., W. C. SONZOGNI, J. H. STANDRIDGE, R. E. WEDEPOHL & L. F. MEISNER. 1990. Cyanobacteria (blue-green algae) in Wisconsin waters, acute and chronic toxicity. *Water Research* 24: 225-231. DOI: 10.1016/0043-1354(90)90107-H
- ROSALES, R. J., M. C. CAYETANO & H. R. CIVES. 2012. Acción del cloro y carbón activado en polvo sobre la remoción de microcistinas en tratamientos de agua potable. *Ciencia, docencia y tecnología* 44: 221-237.
- ROSET, J., S. AGUAYO & M. J. MUÑOZ. 2001. Detección de cianobacterias y sus toxinas. Una revisión. *Revista de Toxicología* 18: 65-71.
- RUNNEGAR, M. T., I. R. FALCONER & J. SILVER. 1981. Deformation of isolated rat hepatocytes by a peptide hepatotoxin from the blue-green algae *Microcystis aeruginosa*. *Archives of Pharmacology* 317: 268-272. DOI: 10.1007/BF00503829
- SÁNCHEZ-CHÁVEZ, J. J., L. A. BRAVO-INCLÁN, A. C. TOMASINI-ORTIZ, R. GONZÁLEZ-VILLELA, M. A. CÓRDOVA-RODRÍGUEZ & R. S. VILLALOBOS-HERNÁNDEZ. 2011. Monitoreo de la calidad del agua del lago y de las descargas. Sub-coordinación Hidrobiología y Evaluación Ambiental. Coordinación Tratamiento y Calidad del Agua. Ver si se puede poner una dirección electrónica porque está incompleta la referencia
- SAWYER, P. J., J. H. GENTILE & J. J. JR. SASNER. 1968. Demonstration of a toxin from *Aphanizomenon flos-aquae* (L.) Ralfs. *Canadian Journal of Microbiology* 14: 1199-1204.
- SIPARI, H., A. RANTALA-YLINEN, J. JOKELA, I. OKSANEN & K. SIVONEN. 2010. Development of a chip assay and quantitative PCR for detecting microcystin synthetase e gene expression. *Applied and Environmental Microbiology* 76 (12): 3797-3805. DOI: 10.1128/AEM.00452-10
- SIVONEN, K. 1990. Effects of light, temperature, nitrate, orthophosphate, and bacteria on growth of and hepatotoxin production by *Oscillatoria agardhii* strains. *Applied and Environmental Microbiology* 56 (9): 2658-2666.
- SIVONEN, K. & G. JONES. 1999. Cyanobacterial toxins. In: I. Chorus & J. Bartram (Eds.). *Toxic cyanobacteria in water: a guide to their public health consequences, monitoring and management*. E & FN Spon, London, UK. pp. 41-112.
- SIVONEN, K., K. HIMBERG, R. LUUKAINEN, S. NIEMELA, G. K. POON & G. A. CODD. 1989. Preliminary characterization of neurotoxic cyanobacterial blooms and strains from Finland. *Toxicity Assessment* 4: 339-352. DOI: 10.1002/tox.2540040310
- SKULBERG, O. M., W. W. CARMICHAEL, R. A. ANDERSEN, S. MATSUNAGA, R. E. MOORE & R. SKULBERG. 1992. Investigation of a neurotoxic oscillatorialean strain (Cyanophyceae) and its toxins. Isolation and characterization of homoanatoxin-a. *Environmental Toxicology and Chemistry* 11: 321-329. DOI: 10.1002/etc.5620110306
- TILLET, D., D. L. PARKER & B. A. NEILAN. 2001. Detection of toxigenicity by a probe for the microcystin synthetase A Gene (*mcyA*) of the cyanobacterial genus *Microcystis*: Comparison of toxicities with 16S rRNA and phycocyanin operon (Phycocyanin Intergenic Spacer) phylogenies. *Applied and Environmental Microbiology*: 2810-2818. DOI: 10.1128/AEM.67.6.2810-2818.2001
- TOMASINI-ORTIZ, A. C., G. MOELLER-CHÁVEZ, J. J. SÁNCHEZ & L. A. BRAVO. 2012. Cianobacterias y cianotoxinas en el lago de Pátzcuaro, Michoacán, México. *REVISTA AIDIS de Ingeniería y Ciencias Ambientales: Investigación, desarrollo y práctica* 5 (2): 93-101.
- VALDOR, R. & M. ABOAL. 2007. Effects of living cyanobacteria, cyanobacterial extracts and pure microcystins on growth and ultrastructure of microalgae and bacteria. *Toxicon* 49 (6): 769-779. DOI: 10.1016/j.toxicon.2006.11.025
- VASCONCELOS, V. M. 1999. Cyanobacterial toxins in Portugal: Effects on aquatic animals and risk for human health. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 32 (3): 249-254.
- VASCONCELOS, V. M. & E. PEREIRA. 2001. Cyanobacteria diversity and toxicity in a wastewater treatment plant (Portugal). *Water Research* 35: 1354-1357.
- VASCONCELOS, V., A. MARTINS, M. VALE, A. ANTUNES, J. AZEVEDO, M. WELKER, O. LÓPEZ & G. MONTEJANO. 2010. First report on the occurrence of microcystins in planktonic cyanobacteria from Central Mexico. *Toxicon* 56 (3): 425-431. DOI: 10.1016/j.toxicon.2010.04.011
- WHITE, S. H., L. J. DUIVENVOORDEN & L. D. FABBRO. 2005. Impacts of a toxic *Microcystis* bloom on the macroinvertebrate fauna of Lake Elphinstone, Central Queensland, Australia. *Hydrobiologia* 548: 117-126. DOI: 10.1007/s10750-005-4756-3
- WHITTON, B. A. & M. POTTS (Eds.). 2002. *The ecology of cyanobacteria: their diversity in time and space*. Kluwer Academic Publishers, Boston, MA, USA. 669 p.
- ZURAWELL, R. W., H. CHEN, J. M. BURKE & E. E. PREPAS. 2005. Hepatotoxic cyanobacteria: A review of the biological importance of microcystins in freshwater environments. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 8: 1-37. DOI: 10.1080/10937400590889412