



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales



Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

**Las Micotoxinas en Ganado Lechero y los Adsorbentes
Utilizados para su Control**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

MVZ Eliseo Moya Olvera

Dirigido por

M.C. Ma. De Jesús Chávez López

Querétaro, Querétaro Noviembre del 2017.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable

Las Micotoxinas en Ganado Lechero y los Adsorbentes Utilizados para su Control

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

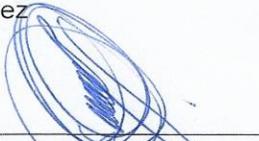
MVZ. Eliseo Moya Olvera

Dirigido por

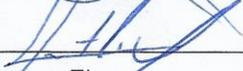
M. C. Ma. De Jesús Chávez López

Sinodales

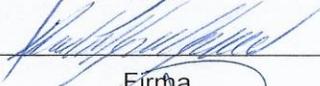
M. C. Ma. De Jesús Chávez López
Presidente


Firma

Dr. Enrique Arista Puigferrat
Secretario


Firma

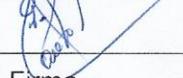
Dra. Araceli Aguilera Barreyro
Vocal

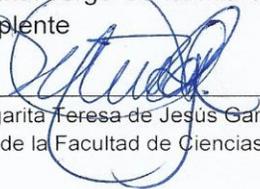

Firma

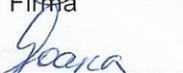
M. I. A. Rubén Pérez Franco
Suplente


Firma

Dr. Germinal Jorge Cantó Alarcón
Suplente


Firma


Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Directora de la Facultad de Ciencias Naturales


Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
México.
Noviembre, 2017.

Resumen

Las micotoxinas tienen gran importancia en la salud pública y animal, están presentes en los granos y forrajes con diferentes grados de contaminación, dichas materias primas son utilizadas en la alimentación animal y humana. Las micotoxinas presentes en los granos y forrajes una vez que son ingeridas por las diferentes especies animales, estas las metabolizan y eliminan en sus desechos biológicos, también son depositadas en algunos órganos y tejidos como el hígado, riñones, bazo, corazón y tejido muscular, además una parte importante son eliminadas en los productos finales para la alimentación humana como el huevo, leche y carne. Cuando el humano consume productos de origen animal contaminados con metabolitos de las micotoxinas se ve amenazada su salud, causando hepatitis crónica y en caso de consumos prolongados de alimentos contaminados llega a provocar cáncer hepático.

Los sistemas de detoxificación más importantes con los que cuentan los animales son: En rumiantes, el rumen realiza una biotransformación muy importante en algunas micotoxinas, la Ocratoxina A la hace atóxica completamente, las aflatoxinas, fumonisinas, zearalenona y T2 sólo de manera parcial. El sistema enzimático hepático en todas las especies incluyendo el humano tiene una acción detoxificante importante, actúa mediante reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis de moléculas tóxicas para el organismo, principalmente la enzima P450. Este sistema está formado por hemoproteínas mono oxidasas de función mixta y se localizan en las membranas del retículo endoplasmático liso y en el interior mitocondrial. Otras enzimas hepáticas como CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6 y CYP3A4 tienen un papel fundamental en la transformación de la AFB1, generando metabolitos secundarios como aflatoxina Q1, aflatoxina B2a, aflatoxina P1 y aflatoxina M1, los tres primeros son producto de la detoxificación y el último es un metabolito citotóxico y carcinógeno. Uno de los manejos más utilizados y que reportan buenos resultados en el control de las micotoxinas es el uso de adsorbentes incluidos en las raciones totalmente mezcladas que consumen las diferentes especies de animales domésticos. Estos productos inhiben la adsorción intestinal de las micotoxinas y las eliminan adheridas junto con el secuestrante en el excremento, evitando así un grado de afección mayor en el animal y disminuyendo la cantidad de metabolitos depositados en los productos que serán utilizados en la alimentación humana.

Palabras clave: Micotoxinas, metabolitos, enzimas hepáticas, detoxificación, secuestrantes.

Summary

Mycotoxins are important in public and animal health, are present in grains and fodder with different degrees of contamination, these raw materials are used in animal and human food. The mycotoxins present in the grains and forages once they are ingested by the different animal species, these are metabolized and eliminated in their biological wastes, are also deposited in some organs and tissues such as liver, kidneys, spleen, heart and muscle tissue, in addition an important part are eliminated in the end products for human food like the egg, milk and meat. When the human consumes products of animal origin contaminated with metabolites of mycotoxins is threatened his health, causing chronic hepatitis and in case of prolonged consumptions of contaminated foods it causes to cancer liver. The most important detoxification systems used by animals are: In ruminants, the rumen performs a very important biotransformation in some mycotoxins; Ochratoxin A makes it completely toxic, aflatoxins, fumonisins, zearalenone and T2 only partially. The hepatic enzyme system in all species including human has a significant detoxifying action, acts by oxidation reactions, reduction and hydrolysis of molecules toxic to the body, mainly the enzyme P450. This system consists of mono-oxidized hemoglobin of mixed function and are located in the membranes of the smooth endoplasmic reticulum and in the mitochondrial interior. Other hepatic enzymes such as CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6 and CYP3A4 play a key role in the transformation of AFB1, generating secondary metabolites such as aflatoxin Q1, aflatoxin B2a, aflatoxin P1 and aflatoxin M1, the first three are the product of detoxification and the last one is a cytotoxic and carcinogenic metabolite. One of the most used and good results in the control of mycotoxins is the use of adsorbents included in the totally mixed rations consumed by different species of domestic animals. These products inhibit the intestinal adsorption of mycotoxins and eliminate them adhered together with the sequestrant in the excrement, thus avoiding a higher degree of affection in the animal and decreasing the amount of metabolites deposited in the products that will be used in human food.

Key words: Mycotoxins, metabolites, liver enzymes, detoxification, sequestrants.

Dedicatorias

Quiero dedicar este trabajo a mis compañeros de profesión, especialmente a los que por amor y pasión decidieron trabajar con bovinos de leche y carne, ellos igual que yo saben que es un verdadero placer trabajar con esta especie tan noble, que cada día nos da la oportunidad de aprender algo nuevo.

También lo dedico a todos mis profesores académicos y maestros de campo, espero que ellos compartan el sentimiento de sentirse parte de este trabajo, gracias a ellos he podido realizar un trabajo de mejor calidad al desarrollar mi profesión en el día a día de una manera más digna y comprometida con nuestra sociedad.

Naturalmente, también va dedicado a mi familia, sin ellos nada hubiera sido posible en mi vida, ellos me dieron la oportunidad de aprender, crecer y valorar lo que dios pone en nuestro camino diariamente.

Agradecimientos

Principalmente agradezco a Dios por la oportunidad de contar con una familia hermosa, darme la oportunidad de vivir como he querido hacerlo y presentarme innumerables oportunidades de crecimiento y desarrollo personal.

Mi más sincero agradecimiento para mi Alma Mater, La Universidad Autónoma de Querétaro y a mi querida Facultad de Ciencias Naturales por darme la oportunidad de formar parte de ambas y con mucho orgullo presentarme en diversos lugares como un profesionalista formado por ellos, siempre honrando y respetando su gran prestigio.

A mis queridos profesores, que para mi buena fortuna me ayudaron a realizar de la mejor manera posible mi formación en la licenciatura y ahora la maestría, todo mi aprecio, respeto y reconocimiento a cada uno de ustedes.

Muchas gracias a mi distinguido y apreciado comité tutorial, Dra. Chuy, Dra. Araceli, Dr. Cantó, Dr. Arista y Q. Rubén, sin ustedes todo habría sido más difícil y complicado, en este trabajo queda un poquito de cada uno, lo cual me llena de satisfacción y orgullo.

Gracias a todos mis amigos por su confianza, estímulo y la buena vibra que me comparten siempre, espero tenerlos a mi lado por muchos años más. Mis queridas Xóchitl y Addis gracias por su paciencia, su tiempo, sus buenos consejos y por toda la ayuda que me brindaron.

ÍNDICE

Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
ÍNDICE	v
ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	4
2.1. Antecedentes.	4
2.2. Principales trastornos que causan las micotoxinas en los animales.	7
2.3. Importancia en salud pública y animal	10
2.4. Grupos de micotoxinas	15
2.4.1. Aflatoxinas (AF)	16
2.4.1.1. Aflatoxina B1 (AFB1)	19
2.4.1.2. Aflatoxina B2 (AFB2)	22
2.4.2. Ocratoxina A (OTA)	24
2.4.3. Fumonisinias	26
2.4.3.1. Zearalenona (ZEA)	29
2.4.3.2. Tricotecenos	31
2.4.3.2.1. Deoxinivalenol o Vomitoxina (DON)	34
2.4.3.2.2. Toxina T2	35
2.5. Mecanismos de acción de las micotoxinas	36
2.6. Toxicidad de las micotoxinas	37
2.7. Mecanismos de acción del Sistema Citocromo P450 (CYP450)	38
2.8. Diagnóstico de las micotoxinas	41
2.9. Legislación sobre las micotoxinas	42
2.10. Prevención	42
2.10.1. Estrategias agronómicas	42
2.10.2. Estrategias post cosecha	43
2.11. Control	43
2.12. Métodos de tratamiento para evitar los efectos de las micotoxinas	44
III. OBJETIVOS	54
3.1. Objetivos generales	54
IV. RECOMENDACIONES Y SOLUCIONES	55
V. CONCLUSIONES	59
VI. LITERATURA CITADA	60

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Principales especies productoras de micotoxinas.	6
2	Niveles de micotoxinas encontrados en alimentos y sus niveles permisibles según la FDA.	9
3	Origen de las micotoxinas.	11
4	Incidencia de micotoxinas por zonas geográficas.	12
5	Afecciones en el hombre provocadas por la ingestión de micotoxinas.	14
6	Condiciones propicias de producción de micotoxinas por diferentes hongos.	15
7	Clasificación respecto a sus efectos biológicos.	16
8	Niveles máximos permitidos por la FDA (2000) para Aflatoxinas en alimentos.	23
9	Niveles aceptables propuestos por la FDA (2000) para la presencia de Fumonisinias en los alimentos.	29
10	Toxicidad de la Zearalenona en diferentes especies animales.	30
11	Niveles aceptables propuestos por la FDA (2000) para la presencia de DON.	34
12	Toxicidad de T2 en rumiantes.	36
13	Bioconversión de micotoxinas en el rumen.	37
14	Las micotoxinas y sus efectos en los bovinos.	38
15	Eficacia in vitro de diferentes secuestrantes comerciales sobre AFB1.	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Desarrollo fúngico y la producción de micotoxinas.	2
2	Especies de hongos productores de micotoxinas.	3
3	Contaminación de cosechas.	4
4	Trastornos causados por micotoxinas en bovinos.	8
5	Tipos y niveles de micotoxinas encontradas en la cosecha de maíz en la Unión Europea 2013.	12
6	Incidencia de micotoxinas en el mundo.	13
7	Estructura química de las Aflatoxinas.	17
8	Biotransformación de la AFB1 en AFM1.	17
9	Contaminación de la leche con AFM1.	20
10	Estructura química de la Ocratoxina.	25
11	Estructura química de las Fumonisinias.	26
12	Efecto de las micotoxinas de <i>Fusarium</i> en el epitelio intestinal.	27
13	Estructura química de la Zearalenona y sus metabolitos.	31
14	Estructura química de los Tricotecenos.	32
15	Estructura de un aluminosilicato.	46
16	Estructura de una zeolita.	49
17	Estructura de una bentonita.	50

I. INTRODUCCIÓN

Las micotoxinas son compuestos químicos de bajo peso molecular, producidos por hongos, que tienen efectos patológicos tanto en humanos como en animales. Las micotoxinas llegan a afectar sistemas específicos de los organismos, pero generalmente dañan el hígado o los riñones, por lo que alteran los procesos metabólicos del animal, produciendo condiciones adversas que llevan a efectos como hígado icterico, agrandado y friable, inflamación de riñones, lesiones orales, disminución de la respuesta inmunológica, mala absorción de nutrientes, reducción del crecimiento, alteración de la fertilidad, etc. El grado del daño depende de las micotoxinas involucradas, del nivel de contaminación del alimento y del tiempo en que se ha consumido (Lara, 2003).

La producción de micotoxinas puede ocurrir cuando el hongo crece en los cultivos en el campo, al momento de cosechar, en el almacenamiento o durante el procesamiento del alimento balanceado cuando las condiciones son favorables (Figura 1). No hay una sola zona en el mundo que se salve de estos asesinos silenciosos, y su impacto negativo sobre la productividad animal y la salud humana (Devegowda et al., 1998).

Los principales factores condicionantes para el desarrollo de los hongos y la producción de micotoxinas son: Factores físicos (humedad, agua, temperatura, zonas de microflora fúngica y la Integridad física de los granos), factores químicos (pH, composición del sustrato, nutrientes minerales, potencial de óxido-reducción (O₂/CO₂), y factores biológicos (presencia de invertebrados), (Gimeno y Martins, 2003).

La micotoxicosis más antigua conocida en humanos es el ergotismo, causada por la planta parasítica fúngica *Claviceps purpurea*, después de brotes periódicos en Europa central, la enfermedad se convirtió en una epidemia en la edad media, donde fue más conocida como el fuego de San Antonio (Van Rensburg y Altenkirk, 1974; Matossian, 1989).

Síntomas de gangrena fueron descritos debidos al ergotismo, precedidos por alucinaciones y sensaciones de ardor, seguidas de necrosis y pérdida de miembros en los humanos. El ergotismo es el resultado del consumo de productos hechos con granos contaminados con ergots (Van Rensburg y Altenkirk, 1974; Matossian, 1989; CAST, 2003).

La Figura 1 muestra los factores que afectan el crecimiento fúngico y la producción de micotoxinas.

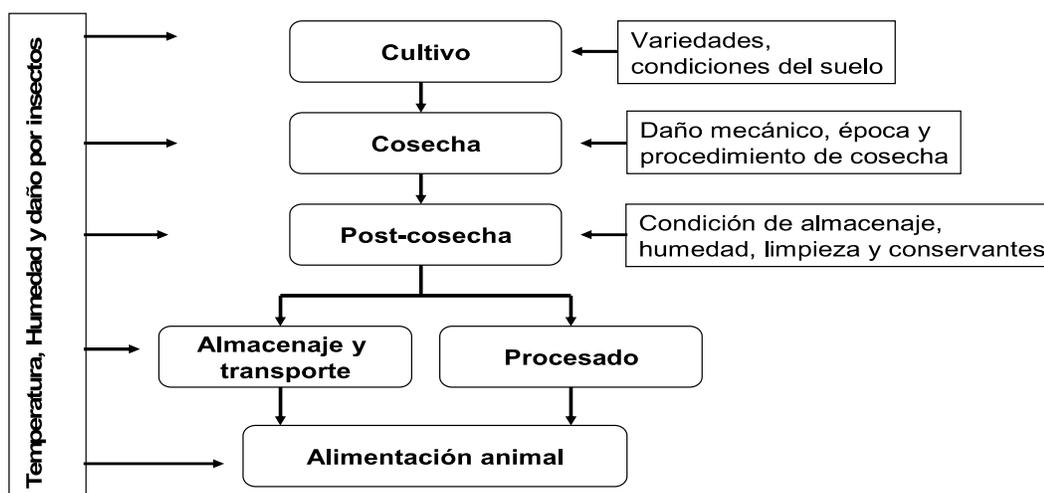


Figura 1. Desarrollo fúngico y la producción de micotoxinas (Denli y Pérez, 2006).

La micotoxicología moderna comenzó con el descubrimiento de las aflatoxinas en la década de 1960, sin embargo, se conocen desde la edad media las enfermedades causadas por los alcaloides del cornezuelo de centeno (ergotismo), en la actualidad, los metabolitos tóxicos de los hongos pueden contarse por miles, causan preocupación de seguridad alimentaria y tienen un fuerte impacto en el comercio de granos, alimentos y forrajes (Van Rensburg y Altenkirk, 1974; Matossian, 1989; CAST, 2003).

Las micotoxinas son compuestos tóxicos y carcinogénicos, producidos por varias especies de hongos que crecen en varias materias agrícolas (Figura 2), las materias pueden ser contaminadas en el campo o en el almacenamiento.

Las estrategias para prevenir la contaminación pre y post cosecha de los granos incluye la rotación de cultivos anualmente, irrigación en tiempos calientes y secos, el uso de pesticidas para reducir lo población de insectos, mantener los granos secos y libres de humedad (Phillips et al., 1990).



Figura 2. Especies de hongos productores de micotoxinas (Nutrición Animal, 2015; Mallmann, 2017; Ruiz, 2016).

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes.

En Europa, durante la edad media, se presentaron epidemias que causaron la muerte a miles de personas, el causante de estas fue el ergotismo, micotoxicosis originada por el moho *Claviceps purpurea* (Van Rensburg y Altenkirk, 1974; Matossian, 1989; CAST, 2003). A principios de 1960 en Gran Bretaña ocurre una serie de eventos que llevaron al descubrimiento de las Aflatoxinas, para esta fecha, un brote de una rara enfermedad de etiología desconocida causó la muerte de miles de bovinos, ovinos, pollos y pavos, la enfermedad fue denominada “Enfermedad X de los pavos”, por ser esta especie donde se observó por primera vez (Calnek et al., 1995).

Se concluyó que la causa estaba asociada al alimento, específicamente a una harina de maní importada del Brasil. De allí, se aisló una sustancia producto del crecimiento de un hongo que al suministrarse a animales sanos produjo una sintomatología compatible con la de la enfermedad, demostrándose que dicha sustancia fue producida por una cepa de *Aspergillus flavus*, de donde derivó su nombre: Aflatoxinas (Calnek et al., 1995). Simultaneo a estos hechos, se descubrió en California la aparición masiva de cáncer de hígado en las truchas arcoíris de varias producciones comerciales, aislándose en esa ocasión Aflatoxinas del alimento utilizado (Burdaspal, 1998). En la actualidad, se estima que el 25% de las cosechas del mundo se encuentran contaminadas anualmente con micotoxinas (Figura 3), (Iqbal et al., 2013).



Figura 3. Contaminación de cosechas (Taper, 2014; Gómez y Rivera, 2017).

Después de las Aflatoxinas se descubrieron otras micotoxinas entre las cuales se incluyen los Tricotecenos, la Ocratoxina A, la Zearalenona y a finales de los 90's las Fumonisinias (Bezuidenhout et al., 1988). Hasta el 2004 se habían detectado y clasificado como micotoxinas más de 300 metabolitos provenientes de hongos filamentosos, estas sustancias son producidas principalmente por los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*, además se determinan como agentes causantes de enfermedades severas incluyendo ciertos tipos de cáncer, inmunosupresión del sistema inmune e hiperestrogenismo entre otras (Bünger et al., 2004).

Posterior al descubrimiento del efecto carcinogénico de las Aflatoxinas, se han identificado más de 10 tipos de hongos toxigénicos, lo que ha generado diferentes estrategias para inactivar o disminuir su impacto (Groopman, Kensler y Wild, 2008).

Todas las micotoxinas crecen sobre diferentes tipos de granos y forrajes utilizados en la alimentación animal que al ser ingeridas por los animales son metabolizadas por las enzimas llamadas citocromo P450 (CYP450) relacionadas con la biotransformación de productos endógenos y xenobióticos, una de las más importantes es la Aflatoxina B1 (AFB1) que al ser biotransformada genera una molécula altamente reactiva conocida como AFB1-8,9-epóxido (AFBO) capaz de reaccionar con proteínas del ADN produciendo efectos citotóxicos y mutagénicos, lo que representa un problema importante en salud animal y humana (Murcia, 2010).

Las enfermedades causadas por las micotoxinas en humanos están bien definidas en algunos casos, sin embargo, también son muchas veces asociadas a otras afecciones, las Aflatoxinas son identificadas como las causantes de la aflatoxicosis aguda en humanos, mientras que en enfermedades crónicas como la hepatitis B se conjugan para generar el desarrollo de carcinomas hepáticos. La Ocratoxina es la responsable de la nefropatía endémica en los países balcánicos, el riesgo a la exposición al aire contaminado con Ocratoxina es considerado como la causa de la enfermedad en el humano (CAST, 2003).

En Rusia la Toxina T2 fue asociada con una enfermedad importante en el pasado conocida como Aleukia tóxica alimenticia. Se demostró en ratones que el Deoxinivalenol (DON) era causante de una enfermedad con cambios histológicos idénticos a la glomerulonefropatía humana conocida como Stachybotryotoxicosis, donde se consideraba como agente causal a los Tricotecenos producidos por el hongo *Stachybotrys chartarum*. Las Fumonisinias parecen ser la causa más probable del cáncer esofágico en humanos, aunque esto no se ha demostrado aún. La Zearalenona puede ser un agente etiológico importante en la intoxicación de niños pequeños o fetos expuestos a este compuesto estrogénico, lo que puede generarles una pubertad prematura y un crecimiento de las glándulas mamarias (CAST, 2003).

El Ergotismo es una enfermedad que causa convulsiones y efectos de gangrena en humanos que consumen alimentos contaminados con este alcaloide. Las micotoxicosis en animales son más conocidas que en los humanos, esto debido a los estudios experimentales realizados que proporcionaron una correlación directa de lo encontrado en los animales posterior a una exposición. Los efectos económicos en el rendimiento y la productividad son considerablemente notorios e importantes en muchos de los casos, el impacto general de las micotoxinas en la salud y productividad de los animales dependerá de la dosis, la edad y el tiempo de exposición (CAST, 2003).

Cuadro 1. Principales especies de hongos productores de micotoxinas
(D’Mello y McDonald, 1997; Smith, 2003).

Especies Fúngicas	Micotoxinas
<i>Aspergillus flavus</i> y <i>A. parasiticus</i>	Aflatoxinas
<i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium viridicatum</i> y <i>P. cyclopium</i>	Ocratoxina A
<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> y <i>F. poae</i>	Zearalenona
<i>F. culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> y <i>F. sporotrichioides</i>	Deoxinivalenol, Vomitoxina
<i>F. proliferatum</i> y <i>F. verticillioides</i>	Fumonisinias
<i>F. sporotrichioides</i> y <i>F. poae</i>	T-2 toxina
<i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. graminearum</i> y <i>F. poae</i>	Diacetoxyscirpenol
<i>Acremonium coenophialum</i>	Alcaloides ergóticos

La toxicidad de las micotoxinas en los animales puede ser aguda tras una elevada ingestión de la toxina en un tiempo relativamente corto, o crónica tras una prolongada exposición a niveles bajos de micotoxina. La agencia internacional para la investigación sobre el cáncer clasifica las Aflatoxinas B1, M1 y a la Ocratoxina A como carcinogénicas y a la Fumonisina B1 como posible agente carcinógeno (IARC, 1993; Murcia, 2010).

2.2. Principales trastornos que causan las micotoxinas en los animales.

Las Aflatoxinas son potentes toxinas que afectan la actividad hepática, los animales expuestos a estas muestran signos de enfermedad que varía de aguda a crónica, la inmunosupresión es una de las afecciones más importantes en los animales expuestos, las aflatoxinas son convertidas en el hígado en otros metabolitos tóxicos que son excretados en la leche. Los Tricotecenos son potentes inhibidores de la biosíntesis de proteínas, el DON es el más representativo de este grupo como agente causal de enfermedad, genera varios efectos como el rechazo al alimento, vómito, inmunosupresión y pérdida de la productividad, los cerdos y las aves son más sensibles que los bovinos. La Ocratoxina A tiene un efecto nefrotóxico principalmente en el cerdo y en las demás especies provoca bajas en la productividad cuando está presente en el alimento (CAST, 2003).

En los Estados Unidos la toxicomycosis por el pasto festuca se presenta por una toxina endógena fúngica que es la responsable de varios síndromes, incluyendo condiciones gangrenosas de las extremidades, principalmente en ganado en pastoreo. Los efectos inmunológicos son atribuidos a varios tipos de micotoxinas, principalmente a las Aflatoxinas, los Tricotecenos y la Ocratoxina A. Sin embargo, las Fumonisinas, Zearalenona, la Patulina, la Citrinina, y el Ergot alcaloide entre otros tienen efectos negativos sobre el sistema inmune. Las micotoxinas que afectan principalmente el sistema hematopoyético son las Aflatoxinas y los Tricotecenos, provocando síndromes de anemia hemorrágica.

Las que tienen efectos hepatotóxicos son las Aflatoxinas, Ocratoxina A y las Fumonisinas provocando daño severo al hígado cuando son consumidas. La nefrotoxicidad es causada principalmente por la Ocratoxina A, los Tricotecenos y las Fumonisinas (CAST, 2003). En el sistema reproductivo las alteraciones son causadas principalmente por la Zearalenona y los Alcaloides de Ergot, sin embargo, también pueden tener efecto en algunas especies animales las Aflatoxinas y la Toxina T-2. La Aflatoxina B1, la Ocratoxina A, la Rubratoxina B, la Toxina T-2, la Esterigmatocistina y la Zearalenona tienen efectos teratogénicos.

Los efectos neurotóxicos son evidentes como el vómito y el rechazo al alimento producido por el Deoxinivalenol (DON). Convulsiones, licuefacción del tejido cerebral y la malacia focal son mediados posiblemente por la síntesis de esfingolípidos bajo la influencia de las Fumonisinas. También causan convulsiones y trastornos nerviosos los alcaloides de Ergot. Las micotoxinas clasificadas como carcinogénicas incluyen las Aflatoxinas, Esterigmatocistina, Ocratoxina A, las Fumonisinas y posiblemente la Patulina. Otros tipos de Tricotecenos son clasificados como dermonecroticos por su actividad irritante y necrosante (Figura 4), (CAST, 2003).

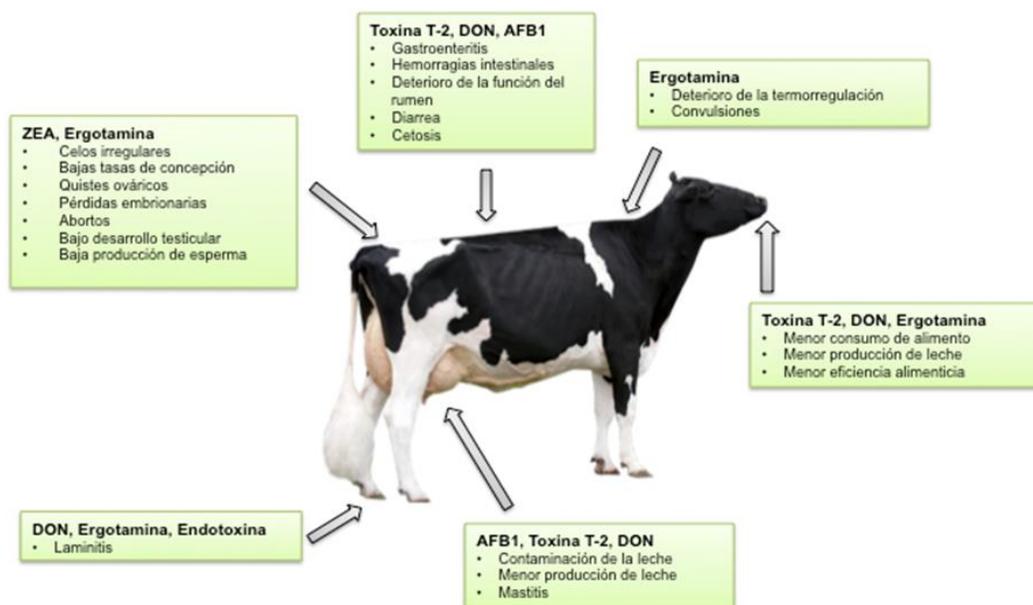


Figura 4. Trastornos causados por micotoxinas en bovinos (Biomim, 2017).

En el cuadro 2 se presentan diferentes materias primas utilizadas en alimentación humana y animal y las micotoxinas que contienen en mayor cantidad o las más importantes en cada una de ellas.

Cuadro 2. Niveles de micotoxinas encontrados en alimentos y sus niveles permisibles (FDA, 2004).

Micotoxina	Materia	Niveles comunes (mg/kg)	Niveles con episodios tóxicos (mg/kg)	Niveles permisibles por la FDA
Aflatoxinas	Maní	2 - 6	30 - 125	20 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) en alimentos; 0.5 ppb Aflatoxina M1 en leche.
	Mantequilla de maní	10	14 - 213	
	Maní azucarado	20	30 - 230	
	Maíz	> 10	.	
Fumonisinias	Productos de maíz	1 - 12	> 20,000	2 ppm en germen seco de maíz molido, 3 ppm en el maíz para las cotufas, 4 ppm en los productos de maíz, salvado de maíz y la masa parcialmente desgerminada.
	Maíz (de varios países)	30 - 2.000		
Ocratoxina A	Cebada	< 3	> 25 (Riñón del cerdo)	Ningún nivel es permisible
	Trigo	210 – 2,900	3,800 (cebada en la República Checa)	
	Maíz	la harina del pan (trazas)		
Patulina	Jugo de manzana	9 - 146	1,000	50 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) en jugo de manzana o alimentos que contienen jugo de manzana como ingrediente.
Tricotecenos	Harina de trigo	170 - 400	38,000	1 ppm para el Deoxinivalenol en productos terminados de trigo.
	Harina de maíz	100 - 400	84,000 (en importaciones)	
	Palomitas de maíz. Pan	80		

2.3. Importancia en salud pública y animal

La contaminación fúngica influye sobre el valor nutritivo y la palatabilidad de los alimentos, además de representar un riesgo de toxicosis. Los efectos tóxicos de las micotoxinas son variables, dependiendo de su estructura química, concentración, duración de la exposición, especie, sexo, edad y vulnerabilidad del animal afectado. Generalmente los animales monogástricos y los jóvenes son más sensibles a las micotoxinas que los rumiantes y animales de mayor edad (Denli y Pérez, 2006).

Las enfermedades producidas por las micotoxinas se denominan micotoxicosis, con sintomatologías como la inapetencia, reducción en las producciones, aumento en la morbilidad y mortalidad a diferentes enfermedades. A concentraciones bajas las micotoxinas provocan pérdidas subclínicas en la producción, incremento en el riesgo e incidencia de enfermedades (Denli y Pérez, 2006).

Las micotoxinas son compuestos estables que resisten la mayoría de los procesamientos que se realizan a los alimentos, lo que las hace contaminantes naturales de alimentos destinados a humanos y animales (Bullerman y Bianchini, 2007).

Las micotoxinas representan un riesgo latente para la salud humana y animal, estas se pueden encontrar de un modo natural en un gran número de productos agrícolas utilizados para la preparación de alimentos para el humano y balanceados para animales. Los factores que pueden influir para la contaminación con hongos productores de micotoxinas son las condiciones climáticas extremas, condiciones de transporte y almacenamiento inadecuado y un secado deficiente (Cuadro 3), (Wood, 1992; Smith, 2003).

Cuadro 3. Origen de las micotoxinas (Bentancort y Hugo, 2012).

Hongos del campo	<i>Fusarium sp.</i>	DON (Vomitoxina) Zearalenona (ZEA) Toxina T-2 Fumonisina DAS
Hongos de almacenamiento	<i>Aspergillus sp.</i>	Aflatoxinas (B1, B2, G1, G2) Ocratoxina (OTA) Patulina
	<i>Penicillium sp.</i>	Ocratoxina (OTA) Citrinina Roquefortina Patulina

Las micotoxinas en la mesa del consumidor constituyen un problema que comienza en el campo, continúa durante el acopio y la comercialización de granos y forrajes, cuya única solución es prevenir el crecimiento fúngico. Una micotoxicosis primaria se produce al consumir vegetales contaminados, y una secundaria al ingerir carne o leche de animales que comieron granos o forrajes contaminados con micotoxinas. La presencia de la Aflatoxina M1 en la leche materna es consecuencia de la ingestión de la Aflatoxina B1 presente en los alimentos contaminados que provoca una micotoxicosis en el lactante.

Lo que caracteriza a las micotoxicosis:

- No es una enfermedad transmisible.
- El tratamiento con drogas o antibióticos tiene poco o ningún efecto.
- En los brotes observados en el campo, el problema es estacional debido a las condiciones climáticas afectan el desarrollo del hongo.
- El brote esta comúnmente asociado a un alimento o forraje específico.
- El examen del alimento o forraje sospechoso revela signos de actividad fúngica (Carrillo y Audisio, 2007).

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) estima que más de un 25% de la producción de alimentos en el mundo está contaminada en cierto grado con micotoxinas (Cuadro 4, Figura 6), (Lawlor y Lynch, 2001). La mayoría de los hongos crecen en los cereales, produciendo sus toxinas cuando las condiciones son favorables. Así se estima que entre el 25 y el 40% de los cereales pueden estar contaminados con una o varias micotoxinas (Figura 5), (Pittet, 1998).

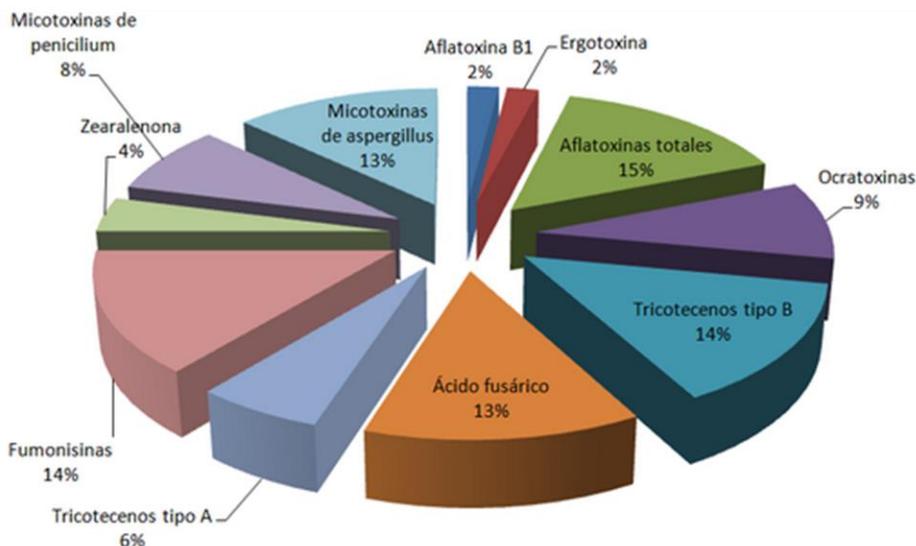


Figura 5. Tipos y niveles de micotoxinas encontrados en la cosecha de maíz en la Unión Europea en 2013 (Alltech, 2013).

Cuadro 4. Incidencia de micotoxinas por zonas geográficas (Denli y Pérez, 2006).

Localización	Micotoxina
Europa occidental	Ocratoxina, Vomitoxina, Zearalenona
Europa (Este)	Zearalenona, Vomitoxina
América del Norte	Ocratoxina, Vomitoxina, Zearalenona, Aflatoxina
América del sur	Aflatoxina, Fumonisina, Ocratoxina, Vomitoxina, T-2 Toxina
África	Aflatoxina, Fumonisina, Zearalenona
Asia	Aflatoxina
Australia	Aflatoxina, Fumonisina

En los E.U.A. los costos de las pérdidas económicas anuales debidas a las micotoxinas como las Aflatoxinas, Fumonisinias y Deoxinivalenol podrían ser estimadas en 932 millones de dólares (Bhatnagar et al., 2003). No hay información suficiente disponible para determinar las pérdidas económicas por otras micotoxinas en cultivos, ganado y humanos. Entre los efectos adversos que puede traer el consumo de los alimentos contaminados con micotoxinas se encuentra la reducción de la productividad y una baja eficiencia alimentaria (Osuna, 1989).

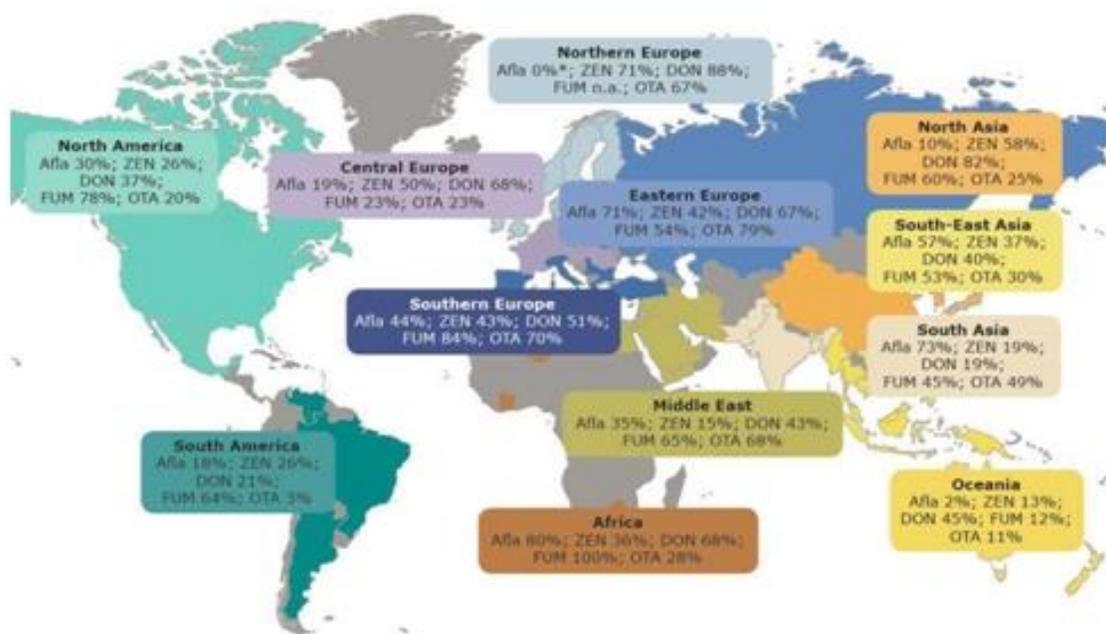


Figura 6. Incidencia de micotoxinas en el mundo (Santos et al., 2016).

Actualmente se conocen más de 200 diferentes micotoxinas presentes en granos como el maíz, trigo, cebada, arroz, semilla de ajonjolí, etc., siendo las Aflatoxinas, Ocratoxina A, Zearalenona, Fumonisinias y los Tricotecenos las asociadas principalmente con problemas de toxicidad alimentaria (Cuadro 5), (Díaz, 2005). Las Aflatoxinas en el hombre actúan igual que en los animales, ligándose al ADN, ARN y proteínas, alterando su síntesis, cuando se ingieren en grandes cantidades producen vómito, diarrea, hemorragias, abortos y muerte. Cuando son ingeridas en bajas concentraciones por tiempo prolongado ocasionan inmunosupresión, mutagénesis, teratogénesis y diferentes carcinomas, siendo el hepático el más común (Carbajal, 2013).

La alimentación de rumiantes con granos y forrajes contaminados con Aflatoxinas genera la transformación y activación de la AFB1 por enzimas del citocromo P450 hepático (CYP3A4 y 1A2) en un metabolito hidroxilado denominada AFM1, que se excreta en leche y orina (Applebaum et al., 1982; Battacone et al., 2005). La exposición a AFM1, incluso a niveles bajos representa un riesgo potencial para la salud pública, especialmente en niños que son los principales consumidores (Prandini et al., 2009). AFB1 y AFM1 fueron clasificadas por la agencia internacional para la investigación sobre el cáncer (IARC) como agentes carcinógenos en humanos del tipo 1A y 2B respectivamente (IARC, 2002). Por otro lado, el Aflatoxicol es un potente carcinogénico para los animales y el hombre, ha sido detectado en huevos, tejidos, leche y diferentes derivados lácteos (Carvajal, 2003).

Cuadro 5. Afecciones en el hombre provocadas por la ingestión de micotoxinas (Denli y Pérez, 2006).

Micotoxinas	Afecciones
Aflatoxina B1	Inducción de cáncer hepático, se excreta por leche como Aflatoxina M1, atraviesa la placenta y llega a el feto
Aflatoxina M1	Inducción de cáncer hepático, excretada en leche materna, llega al feto
Alcaloides del Ergot	Ergotismo convulsivo; ergotismo gangrenoso necrótico
Citroviridina	Beriberi cardíaco agudo
Desoxinivalenol	Diarrea, náuseas, vómitos, cefalalgia, dolor abdominal, anorexia, escalofríos, convulsiones, vértigo; inmunotoxicidad
Fumonisinias	Lesiones pre cancerosas en esófago
Moniliformina	Cardiopatía endémica en China
Ocratoxina A	Nefropatía endémica de los Balcanes, Túnez y Escandinavia; excreción por leche materna, pasa al feto; tumores en tracto urinario
Psoralenos	Dermatitis por contacto, eritema y ampollas
T-2 y HT-2	Aleukia tóxica alimentaria: sensación de quemazón en boca y garganta; vómitos, diarrea y dolor abdominal; hemorragias; destrucción de médula ósea; inmunosupresión; muerte
Zearalenona	Cambios puberales precoces

2.4. Grupos de micotoxinas

Las micotoxinas están agrupadas con base en su origen (cepa que las origina), los efectos que producen en las diferentes especies animales y el grado de toxicidad que presenta cada uno de sus metabolitos. Son generalmente lipofílicas, a excepción de la Fumonisina B, por lo tanto, tienden a acumularse en la fracción de grasas vegetales y animales (Hussein y Brasel, 2001). Se debe tener en cuenta que la mayoría de las micotoxinas son termoresistentes, manteniendo su toxicidad después de procesos como el peletizado (Richard, 2007). Ejercen sus efectos a través de tres mecanismos primarios:

1. La alteración en contenido de nutrientes, la absorción y metabolismo.
2. Los cambios en el funcionamiento del sistema endocrino y neuroendocrino.
3. La supresión del sistema inmunológico (CAST, 2003).

Dependiendo de la eficiencia de absorción gastrointestinal y metabolismo hepático, las micotoxinas y sus metabolitos son excretados en la orina y las heces. Es difícil correlacionar micotoxinas por la presencia de mohos en el alimento, ya que la presencia de estos no indica la producción de micotoxinas, pero si las condiciones son adecuadas hay un potencial de producción de estas (Cuadro 6). La ausencia de mohos no garantiza la ausencia de micotoxinas, debido a que la toxina puede estar presente después de la muerte de este (De María et al., 2008).

Cuadro 6. Condiciones propicias de producción de micotoxinas por diferentes hongos (Sweeney y Dobson, 1998; Denli y Pérez, 2006).

Especie	Temperatura °C		pH		Actividad Agua (a_w)	
	Rango	Prod. Max.	Rango	Prod. Max.	Rango	Prod. Max.
<i>Aspergillus</i> spp	12-40	27-33	2.2-8.0	5-6	0.77-0.88	0.82-0.99
<i>Fusarium</i> spp	0-31	22-28	2.0-6.0	3-4	0.85-0.97	0.85-0.87
<i>Penicillium</i> spp	-3, 40	15-30	2.1-10.0	5-7	0.80-0.95	0.80-0.86

Los alimentos conservados tienen mayor probabilidad de hospedar mohos y toxinas más que los forrajes y granos secos cuando las condiciones anaerobias no están controladas (De María et al., 2008). En el cuadro 7 se presentan los efectos tóxicos observados en las diferentes especies domésticas.

Cuadro 7. Clasificación respecto a sus efectos biológicos (Denli y Pérez, 2006).

Micotoxinas	Efectos
Aflatoxina B1	Carcinogénica, hepatotóxica, teratogénica, mutagénica e inmunotóxica
Aflatoxina M1	Carcinogénica y hepatotóxica
Ocratoxina A	Nefrotóxica, carcinogénica, teratotóxica e inmunotóxica
Zearalenona	Estrogénica, inmunotóxica e hiperestrogénica
Deoxinivalenol	Factor emético y de rechazo del alimento
Fumonisinias	Carcinogénica, hepatotóxica y neurotóxica
Diacetoxycirpenol y toxina T-2	Dermatotóxica y neurotóxica
Ergotina y alcaloides	Neurotóxica

2.4.1. Aflatoxinas (AF)

Las Aflatoxinas son moléculas policetónicas resultantes de las reacciones de condensación que tienen lugar cuando se interrumpe la reducción de los grupos cetónicos en la biosíntesis de los ácidos grasos realizada por los mohos. Estos ácidos grasos son metabolitos primarios utilizados por los mohos como fuente de energía, las micotoxinas se suelen formar al final de la fase exponencial o al principio de la fase estacionaria del crecimiento de los mohos toxicogénicos (Gimeno y Martins, 2003).

Son producidas por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, denominadas B1, B2, G1 y G2 (Figura 7), estas sustancias se distinguen por sus colores fluorescentes, B, correspondiente al color azul, y el G, corresponde al verde, con subíndices que indican la movilidad cromatográfica relativa (OPS-OMS, 1983).

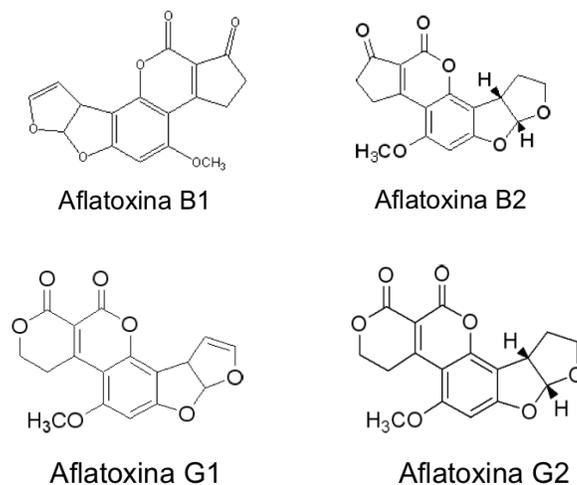


Figura 7. Estructura química de las Aflatoxinas (OPS-OMS, 1983).

Los metabolitos más importantes originados por la biotransformación son: Aflatoxina B1-8, 9-epóxido, Aflatoxina M1, M2 y Aflatoxicol. La más tóxica es la Aflatoxina B1-8, 9-epóxido que forma aductos al unirse al ADN, ARN y proteínas, alterando la síntesis y los procesos celulares, dando como resultado mutagénesis, carcinogénesis e inmunosupresión (Mostrom y Jacopsen, 2011).

Otra Aflatoxina conocida es el resultado del metabolismo de una de estas, siendo la Aflatoxina M1 (AFM1) una de las más relevantes para la salud humana, ya que es excretada en la leche de los animales que consumen AFB1 en la dieta (Figura 8).

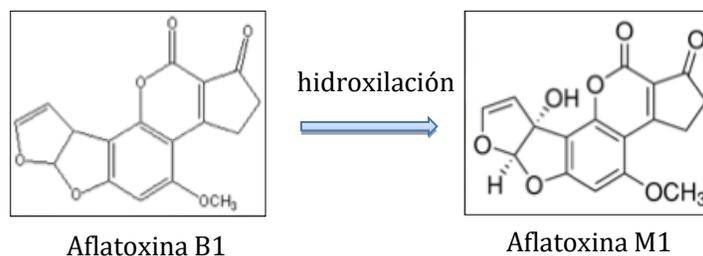


Figura 8. Biotransformación de la AFB1 en AFM1 (OPS-OMS, 1983).

Las Aflatoxinas son inmunosupresoras, inhiben la fagocitosis y la síntesis proteica interrumpiendo la formación del ADN, ARN y proteínas en el ribosoma; la absorción de los aminoácidos se ve alterada y su retención hepática aumenta (Smith, 1982; Sharma, 1993).

La alimentación en rumiantes con alimento contaminado con Aflatoxinas genera la transformación y activación de la AFB1 por enzimas del citocromo P450 hepático (CYP3A4, 3A5, 3A7 y 1A2) en un metabolito hidroxilado denominado AFM1, que se excreta en la leche y orina, esta biotransformación ocurre una vez que son absorbidas en el tracto gastrointestinal debido a su alta liposolubilidad. Las dos enzimas más importantes están representadas por la CYP3A4 que interviene en la formación de la forma exo-epóxido y la CYP1A2 forma en su mayoría el endo-epóxido y la AFM1. La exposición a esta última incluso a niveles bajos representa un riesgo potencial para la salud pública, especialmente en niños que son los principales consumidores (Battacone et al., 2005). La ruta de activación es la conversión de AFB1 en el metabolito electrofílico AFB1-8,9-epóxido, la formación de este requiere la presencia de un doble enlace entre los carbonos C8-C9, por esta razón las Aflatoxinas B2 y G2 son prácticamente atóxicas comparadas con las B1 y G1. La AFM1 presenta el doble enlace en los mismos carbonos, pero es dos veces menos tóxica que la AFB1 en cuanto a carcinogenicidad se refiere (Urrego y Díaz, 2006).

La AFB1-epóxido presenta dos conformaciones: una endo y una exo. La fracción endo es 500 veces más mutagénica que la forma exo, este fenómeno de mutagenicidad puede explicarse por la formación de un compuesto estable por la unión covalente con el nitrógeno N-7 de los residuos guanil del DNA o RNA mediante la inducción de depurinación y escisión de la hebra lo que puede inducir mutación en células somáticas. Esta formación de aductos persistentes se lleva a cabo en regiones del DNA ricas en guanina. En el proceso de replicación del DNA, el complejo formado se intercala dando origen a una mutación: La guanina sufre transversión a tiamina, esto ocurre en el codón 249 del gen P53, si este daño no se repara durante la síntesis y reparación del DNA esta misma proteína induce apoptosis. La ocurrencia de este tipo de alteración se ha determinado como carcinoma hepatocelular en humanos (Urrego y Díaz, 2006).

Es importante resaltar que la AFB1-epóxido puede formar aductos con los residuos de la lisina de la albumina y otras proteínas celulares. Cerca del 5% de la dosis ingerida de la AFB1 se une a la albumina (Urrego y Díaz, 2006).

La AFB1-epóxido puede reaccionar con glutatión mediante mecanismos mediados por una glutatión-S-transferasa, esta conjugación de tipo competitivo representa el proceso de detoxificación más importante con respecto a otros tipos de biotransformación en la obtención de otros metabolitos menos tóxicos de AFB1, incluyendo entre estos el Aflatoxicol y derivados como la AFM1 (Urrego y Díaz, 2006). La comparación entre la activación y la detoxificación de AFB1-epóxido en diferentes especies animales provee la base para explicar la variación de la sensibilidad en los efectos tóxicos y carcinogénicos inducidos por la AFB1 (Hardman y Lee, 2001; Klaassen, 2001). Las bajas concentraciones de AFB1 presentes en los alimentos pueden ser activadas por la vía metabólica de la CYP1A2, mientras que la CYP3A4 induce el proceso de biotransformación donde predomina la detoxificación (Fink, 1999).

2.4.1.1. Aflatoxina B1 (AFB1)

Pequeñas cantidades de AFB1 (>20 ppb) pueden provocar efectos tóxicos en rumiantes, como una disminución de la motilidad ruminal, una baja grave en el aprovechamiento de la celulosa, una baja en la producción de ácidos grasos volátiles y amoníaco, una deficiencia en la utilización de los nutrientes por una reducción de las sales biliares y la actividad de enzimas digestivas primarias como la amilasa, tripsina y lipasa (Bauza, 2007). Los síntomas de esta aflatoxicosis son depresión, anorexia, pérdida de peso, alteración gastrointestinal, hemorragias, lesiones hepáticas (hígado graso, necrosis y apoptosis), y en muchas de las ocasiones edema pulmonar. Las Aflatoxinas afectan a la calidad de leche y de los productos lácteos, representando un riesgo por la presencia de AFM1 derivado de la AFB1 consumida por las hembras lactantes (Figura 9).

La relación entre AFB1 consumida y la cantidad de AFM1 contenida en la leche es muy variable, como media se estima un depósito entre un 0.3 - 6.2 % de la AFB1 en forma de AFM1 en la leche (Creppy, 2002).

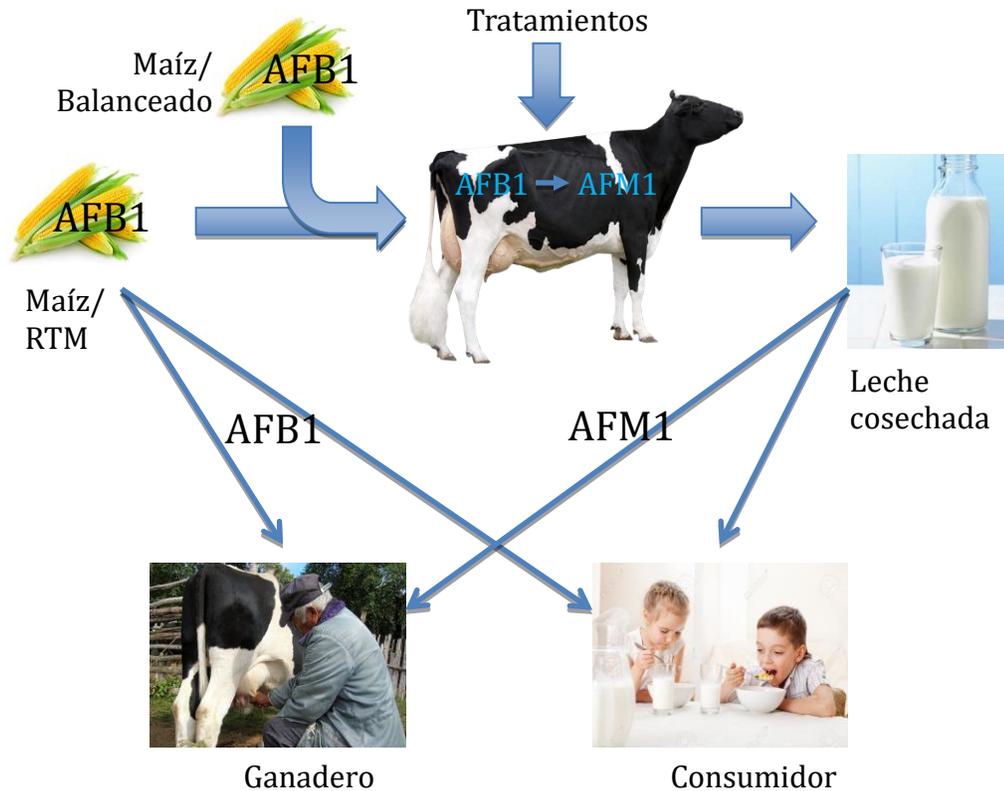


Figura 9. Contaminación de la leche con AFM1

Las regulaciones en México establecen como límite máximo permitido para alimentos 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y en la leche 0.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ de AFB1 (NOM-243-SSA1-2010). Mientras que la FAO y la OMS establecieron 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Aflatoxinas totales, basadas en los posibles problemas económicos que generaría un nivel menor (Bhat y Vasanthi, 1999). La ingesta media en la dieta latinoamericana se encuentra entre 0 y 0.52 $\mu\text{g}/\text{kg}$, lo que constituye un riesgo muy bajo para la salud humana (Joint FAO/WHO, 2001). La AFB1 es absorbida vía tracto gastrointestinal, ya dentro del sistema portal sanguíneo es llevada hacia hígado donde se metaboliza. Una porción de Aflatoxina es activada y fijada en los tejidos hepáticos, otros metabolitos conjugados de la AFB1 solubles en agua son excretados dentro de la bilis y llevados a las heces (Dennis y Hsieh, 1981).

Otras formas también conjugadas y solubles son excretadas en el sistema circulatorio sanguíneo y se distribuyen de forma sistémica. Eventualmente, esos residuos mencionados van a la leche, huevo, músculo y otros tejidos comestibles (Dennis y Hsieh, 1981). La glucurono y sulfoconjugación se producen específicamente en los microsomas del hígado (retículo endoplásmico liso), estas sustancias altamente hidrofílicas son capaces de oxidar sustancias lipofílicas formando compuestos denominados “epoxis” los cuales pueden reaccionar con los grupos nucleofílicos de ADN y de algunas proteínas, estas reacciones necesitan del oxígeno y del NADPH (reducido), un átomo de oxígeno se fija sobre el sustrato y el otro es reducido en agua (el NADP se oxida). (Bentancort y Hugo, 2012).

La AFM1 es uno de esos derivados metabólicos que van a la leche contaminándola, de la AFB1 se forman otros metabolitos, entre ellos, el Aflatoxicol que es 18 veces menos tóxico que la AFB1 y la Aflatoxina B2a no tóxica. El organismo del animal produce generalmente esos productos metabólicos como un sistema de autodesintoxicación y la reacción que tiene lugar a partir de la micotoxina original no tiene forzosamente que ser completa ni irreversible. La relación entre la cantidad de AFB1 ingerida en las raciones totalmente mezcladas y la concentración de AFM1 excretada en la leche en vacas podría ser de 300:1, sin embargo, esa relación es muy aproximada y el rango oscila entre 34:1 a 1600:1 (Gimeno y Martins, 2003).

Algunos autores (Patterson et al., 1980; Van Egmond, 1989) refieren que el nivel de residuos de AFM1/día (mg) en leche podría ser aproximadamente el 2.2% de la ingesta diaria de AFB1 (mg), con un CV entre 42 y 59%. Dividiendo el resultado obtenido por el número de litros de leche producidos/vaca/ día y multiplicando por 1000, nos daría la concentración de AFM1 (ppb) en la leche.

Creppy, 2002, establece una relación entre la AFB1 consumida y la cantidad de AFM1 contenida en leche es bastante variable, como media se estima un depósito entre el 0.3 - 6.2 %, lo cual afecta la calidad de leche y los productos lácteos representando un riesgo para la salud pública.

La AFB1 y AFM1 alcanzaron máximas concentraciones en el rumen entre las 4 y 8 horas de ingerida, las concentraciones de AFB1 fueron detectadas en el rumen 32 a 72 horas después de ser ingeridas, la orina presenta mayores concentraciones de AFM1 que AFB1 y puede ser detectada en leche 12 a 24 horas después de la ingestión de la AFB1. La ocurrencia de AFM1 en leche es transitoria y alcanza un máximo dentro de los dos días después del consumo del alimento contaminado, desapareciendo después de 4 a 5 días después de retirar el alimento (Dragacci et al., 2001).

La concentración de AFM1 en la leche variará según la raza de la vaca, la concentración de AFB1 en la ración, la cantidad y duración del consumo de alimento contaminado y el estado de salud del animal. Algunas investigaciones sugieren que la producción de leche es el principal factor que afecta la excreción total de AFM1, siendo influenciado por el estado nutricional y fisiológico, tipo de alimentación, capacidad de biotransformación hepática (alta variabilidad individual), infecciones, fuente de contaminación y la concentración de aflatoxinas presentes en el alimento (Masoero et al., 2007; Fink-Gremmels, 2008; Prandini et al., 2009).

2.4.1.2. Aflatoxina B2 (AFB2)

Estas Aflatoxinas llegan al organismo animal con el alimento, una vez ingeridas comienza su absorción en la boca, la mayoría son absorbidas en el intestino y transportadas vía porta hasta el hígado, su órgano blanco. En sangre, se unen reversiblemente a la albúmina, la que no se une ejerce su efecto tóxico sobre los tejidos, acumulándose en estos por mucho tiempo. Atraviesan membrana placentaria causando efectos tóxicos en fetos de animales gestantes. En hígado es donde se produce la mayor biotransformación, dando origen a distintas sustancias tóxicas, en riñón e intestino se da el mismo proceso, pero en menor medida (Mostrom y Jacopsen, 2011; Coppock et al., 2012). En estas Aflatoxicosis podemos ver diferentes cuadros, dependiendo de factores como el estado de salud, tiempo de exposición a la micotoxina, cantidad de esta en el alimento y del sinergismo que pueda aparecer con otras micotoxinas (Aranguren y Argüelles, 2009).

En los animales monogástricos la sintomatología clínica puede producirse con concentraciones por encima de 50 ppb, mientras que en los bovinos pueden presentarse en concentraciones por encima de 1.5 - 2.23 mg/kg de materia seca consumida, por lo cual la FDA establece niveles máximos permisibles en diferentes alimentos destinados para consumo en las diferentes especies (Cuadro 8), (Miller y Wilson, 1994).

Cuadro 8. Niveles máximos permitidos por la FDA (2004) para Aflatoxinas en alimentos.

Nivel Max. (ppb)	Ingredientes	Especies
0.5 (AFM1)	Leche	Humanos
20	Todos excepto leche	Humanos
20	Todos	Todas
Excepciones		
100	Maíz	Vacuno reproductor, cerdas y ponedoras
200	Maíz	Engorde de cerdos (> 45 Kg)
300	Maíz	Engorde de terneros
300	Semilla de algodón	Todas

Se clasifican de acuerdo con la cantidad de micotoxina y al período de tiempo consumido en Aflatoxicosis crónica o aguda. Cuando los periodos de tiempo son de 5 a 10 días hablamos de toxicidad aguda, donde el órgano blanco es el hígado y originan una infiltración lipídica y/o necrosis hepática, los signos que pueden presentar los animales son diarrea, anorexia, ictericia, depresión y muerte. En la toxicidad crónica, que es la exposición a concentraciones bajas por periodos prolongados, se observa disminución en el consumo de alimento, baja producción, mayor susceptibilidad a enfermedades e incluso fallas reproductivas (Soriano del Castillo, 2007; Withlow y Hagler, 2007; Gimeno, 2011).

Los efectos inmunosupresores de las Aflatoxinas alteran los mecanismos de funcionamiento del complemento, el interferón y las concentraciones de proteínas séricas como resultado del daño hepático ocasionado, disminuyendo la producción de proteínas, formación del interferón y el complemento, lo cual disminuye la capacidad fagocítica de los macrófagos y la migración de linfocitos y leucocitos, mientras que la AFB1 afecta principalmente los linfocitos T incluyendo las células T cooperadoras y las T supresoras (Bentancort y Hugo, 2012).

Como herramienta diagnóstica podemos monitorear los niveles de bilirrubina indirecta, los cuales están elevados extremadamente debido a que están inhibidas las funciones de detoxificación (glucuronoconjugación). Se ha demostrado que estas Aflatoxinas afectan la cadena respiratoria en mitocondrias, además de inhibir la ATPasa, lo cual reduce la producción de ATP, además se ha observado que los niveles de glucógeno se reducen (Bentancort y Hugo, 2012).

La sintomatología más evidente de esta intoxicación está relacionada a un síndrome hepato-renal, con hiperamonemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, edemas en extremidades posteriores, vacas con tetania, dolor abdominal, parálisis ruminal, diarreas oscuras a veces con melena, postración de cúbito esternal y muertes (Bentancort y Hugo, 2012).

2.4.2. Ocratoxina A (OTA)

Son metabolitos de los géneros *Aspergillus* y *Penicillium*, se pueden encontrar principalmente en cereales como el maíz, cebada, trigo y avena, aunque también ha sido detectada en granos de café. Análisis de laboratorio revelan niveles de casi 200 ppb de Ocratoxina A en muestras de café verde y niveles de casi 20 ppb en café soluble (Díaz, 2005).

Esta micotoxina es un compuesto complejo constituido de Ocratoxina A α unido a un carbono 7 del grupo de la L-B fenilalanina por una cadena de aminoácidos (Figura 10); (Mobashar, 2010).

Es producida por las especies *Aspergillus* y *Penicillium* que contaminan los cereales, café, leguminosas, uva y otras frutas, la cerveza y el vino (Halasz et al., 2009).

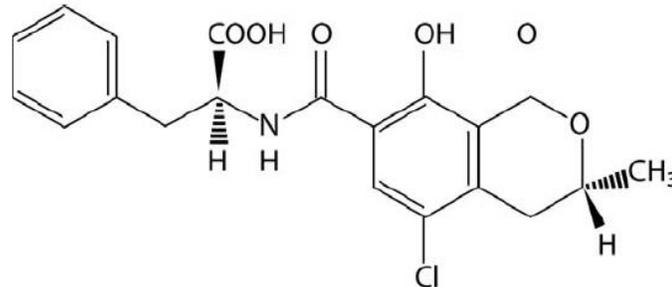


Figura 10. Estructura química de la Ocratoxina A (Chavarrías, 2006).

La Ocratoxicosis raramente se presenta en los rumiantes porque los microorganismos del rumen pueden hidrolizar los enlaces aminos de la OTA que produce OTA α la cual es de baja toxicidad. En los becerros, corderos y cabritos lactantes se han reportado lesiones mucho más severas por OTA, por ser pre-rumiantes, lo cual indica la importancia de la degradación ruminal de esta (Sreemannarayana et al., 1988). Sin embargo, la capacidad detoxificante del rumen puede verse comprometida en casos severos de envenenamiento (Ribelin et al., 1978).

La OTA es nefrotóxica para todas las especies animales, el consumo de raciones contaminadas a niveles de 1.0 mg/kg pueden causar una reducción en la digestión de la proteína y la energía (Verma, et al., 2002). La OTA junto con otras micotoxinas nefrotóxicas causaron una nefropatía endémica en miles de personas en los años 20 en Europa del Este, conocida como enfermedad de los Balcanes (Sharma, 2004).

En los países mediterráneos, del centro y norte de Europa como Dinamarca se han citado elevadas concentraciones, en España se detectó OA en 19 de 21 muestras estudiadas de cereales con concentraciones promedio de 0.265 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (Araguas, et al., 2005). En rumiantes se degrada rápidamente en el rumen, pasando de OA a Ocratoxina alfa ($\text{O}\alpha$), disminuyendo su toxicidad (Whitlow y Hagler, 2002).

2.4.3. Fumonisin

Fusarium es un moho que forma parte de la flora de campo (sustratos fitopatógenos, plantas vivas) y de la flora intermedia (sustratos de cereales recién recogidos y aún húmedos), este hongo vegeta entre 6 y 40°C con un óptimo entre 18 y 30°C (Kuiper Goodman, et al., 1987).

Las Fumonisin son producidas por *Fusarium moniliforme*, *proliferatum* y *verticillioides*. Existen 6 tipos de Fumonisin, B1, B2, B3, B4, A1 y A2, las más frecuentes e importantes son la B1 (FB1) y la B2 (FB2), la figura 11 presenta su estructura química. Estas pueden encontrarse como contaminantes naturales en los cereales, preferencialmente el maíz y sus sub productos (Gelderblom et al., 1988; Gimeno, 2005).

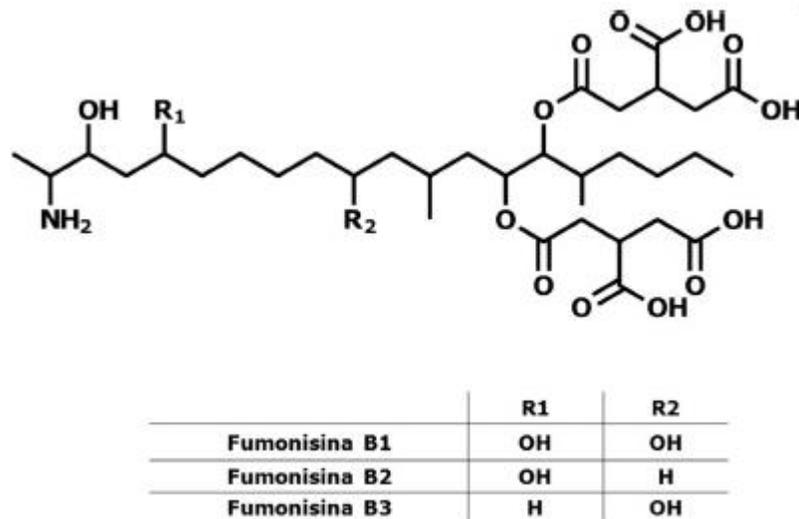


Figura 11. Estructura química de las Fumonisin (De la Torre et al., 2013).

Cuando se alimentó ganado lechero con grano de trigo contaminado con *Fusarium* provocó un aumento en la degradación de la proteína cruda y un menor porcentaje molar de propionato en el rumen (Tieman y Danicke, 2007). Las Fumonisin mostraron efectos claros de toxicidad en caballos, cerdos y aves, mostrando los rumiantes menor sensibilidad a este tipo de contaminación (Yiannikouris y Jouany, 2002).

La ingestión de cereales contaminados con bajos niveles de FB1 causa alteración en la biosíntesis de lípidos en las células intestinales provocando citotoxicidad y aumento en la susceptibilidad a infecciones (Figura 12), (Peña, 2006).

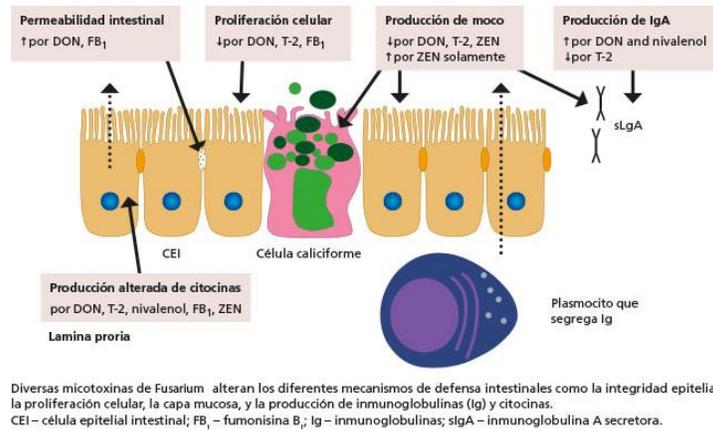


Figura 12. Efecto de las micotoxinas de *Fusarium* en el epitelio intestinal (Grenier, 2016).

En porcinos provocan edema pulmonar de manera sub aguda, necrosis pancreática y daño hepático, en lapsos promedio de 4.4 días pos contaminación. En aves la intoxicación provoca pérdida de peso, diarrea, ascitis e hidropericardio, baja conversión alimenticia, ulceraciones orales y alteraciones en los niveles de calcio sérico, colesterol y aminotransferasa aspartato (AST) (Lesson et al., 1995).

Las Fumonisinias causan grandes lesiones en el hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso y pulmones. Dosis agudas de Fumonisinias en cerdos pueden inhibir la actividad pulmonar y la respuesta de los macrófagos en la eliminación de patógenos y desarrollar edema pulmonar (Harrison et al., 1990).

En caballos estas contaminaciones se manifiestan con lesiones neurológicas severas, problemas locomotores y ataxias (Yiannikouris y Jouany, 2002). Las Fumonisinias inhiben la síntesis de ceramidas para esfingánina, bloqueando la síntesis de complejos esfingolípidos, por lo tanto, la cantidad de esfingáninas se incrementan resultando en una disfunción y muerte celular (Riley, 1998).

La alteración del metabolismo de los esfingolípidos es un aspecto importante de toxicidad de la FB1, debido a la disrupción en la respuesta inmune que provoca, ya que la respuesta inflamatoria y la regulación de la síntesis de citocinas (pequeños péptidos que actúan como mediadores de la respuesta inmune), como son la IL-12, IL-6, IL-8, IL-18 y la P40 están alteradas. También hay un desbalance entre las citocinas Th1/Th2, que puede estar relacionado con el acúmulo de esfingonina y esfingosina, las cuales inhiben el crecimiento de linfocitos entre otras células (Peña, 2006).

Las Fumonisinias en humanos son potencialmente carcinógenas por su alta correlación con el consumo de maíz contaminado con estas y la incidencia de cáncer esofágico (Díaz, G., 2005). Los principales síndromes que produce son neurotóxicos (leucoencefalomalacia), nefrotóxicos, edema pulmonar y cerebral, hepatotóxicos y lesiones cardíacas (Sharma, 2004). La ingesta diaria por persona de Fumonisinias en Latinoamérica oscila entre 0.2 y 17000 µg/kg de peso corporal (Bolger et al., 2001). Hay una correlación positiva entre el contenido de esta toxina y el cáncer de esófago en zonas de China (Sanchis et al., 2000). La FDA en el 2004 estableció los niveles máximos permisibles de fumonisinias en los alimentos utilizados en las diferentes especies animales (Cuadro 9).

Las micotoxinas de *Fusarium* se pueden clasificar en:

- Tricotecenos estrogénicos o micoestrógenos, los más importantes son la Zearalenona (ZEA) y el Zearalenol.
- Tricotecenos no estrogénicos, incluye a Vomitoxina o Deoxinivalenol (DON), Fumonisina B1 (FB1), Toxina T-2, Diacetoxiscirpenol (DAS), Monoacetoxiscirpenol (MAS), Triacetoxiscirpenol (TAS) y Escirpentriol (STO).
(Kuiper-Goodman, 1994).

Cuadro 9. Niveles aceptables propuestos por la FDA (2004) para la presencia de Fumonisinias en los alimentos.

Animales	Niveles Max. (ppm)
Equinos y conejos	1
Peces	10
Porcino	10
Rumiantes	30
Aves	50
Gallina reproductora	15
Otras especies y animales de compañía	5

2.4.3.1. Zearalenona (ZEA)

La ZEA fue evaluada por la FAO, la Organización Mundial de la Salud y el Comité de Expertos en Aditivos Alimenticios y establecieron un consumo diario máximo tolerable de 0.05 mg por kg de peso vivo en el 2000, basado en la actividad estrogénica de la ZEA y sus metabolitos en las especies animales más sensibles (Cuadro 10). Es una micotoxina estrogénica no esteroidea producida por *Fusarium graminearum* y otras especies del género *Fusarium*, químicamente es una lactona de ácido resorcilíco (Biehl et al., 1993).

Estudios demostraron que en el rumen tiene lugar una degradación microbológica la ZEA y otros más sugieren que la reducción de la Zearalenona en α -Zearalenol de forma activa se realiza en la mucosa intestinal.

En los mamíferos, el grupo ceto del carbono 8 es reducido para dar lugar a dos metabolitos estereoisómeros de la ZEA (α y β). Las principales biotransformaciones de la ZEA son la hidroxilación que da origen a la formación de los metabolitos α -Zearalenol y β -Zearalenol, la conjugación y los metabolitos reducidos con el ácido glucurónico, (Figura 13), (Biehl et al., 1993).

Los estudios de toxicodinámica indican que la micotoxina es eliminada del organismo principalmente por heces, aunque también puede ser excretada en la orina en forma de metabolitos libres o bien conjugados. La ZEA y algunos de sus derivados (α -Zearalenol y β -Zearalenol) pueden alterar la funcionalidad reproductiva de los animales, actúan por adhesión competitiva sobre los receptores estrogénicos (Kuiper-Goodman, et al. 1987).

Los cerdos son la especie más sensible, especialmente en su etapa pre púber. La exposición de las hembras a concentraciones mayores a 600 ppb durante este periodo se relaciona con signos de hiperestrogenismo (Kuiper-Goodman, et al. 1987).

El conjunto de signos estrogénicos incluye baja fertilidad, aumento de mortalidad embrionaria, cambios en el peso de las adrenales, tiroides y glándulas pituitarias, además de cambios en los niveles séricos de progesterona y estradiol. La Zearalenona es importante en cerdas jóvenes en las cuales ocasiona una toxicosis conocida como vulvovaginitis porcina. Estudios *in vitro* de la unión de Zearalenona a receptores para estrógenos en el citosol indican que los humanos tienen una sensibilidad a la Zearalenona, similar a la de los cerdos (Kuiper-Goodman, et al. 1987; JECFA, 2000).

Cuadro 10. Toxicidad de la Zearalenona en diferentes especies animales
(Upadhaya et al., 2010).

Especie animal	Dosis	Síntomas de toxicidad
Cerdo	25 – 100 mg/kg 3.6 a 20 μ g	Estros, pseudo preñez e infertilidad. Útero edematoso, cistitis ovárica y nacimientos prematuros.
Aves	0.1 a 2 mg/kg	Asintomático (ZEA metabolizada a forma no toxica).
Rumiantes	12 mg/kg en alimento	Afecta negativamente la reproducción

La ZEA puede ser un importante agente etiológico de intoxicación en niños y fetos expuestos a esta micotoxina, con consecuencias como telarquia, pubarquia prematura y crecimiento de las mamas (Cast, 2003). Estudios recientes han demostrado que la ZEA puede estimular potencialmente el crecimiento de células cancerosas con receptores estrogénicos en glándulas mamarias de humanos.

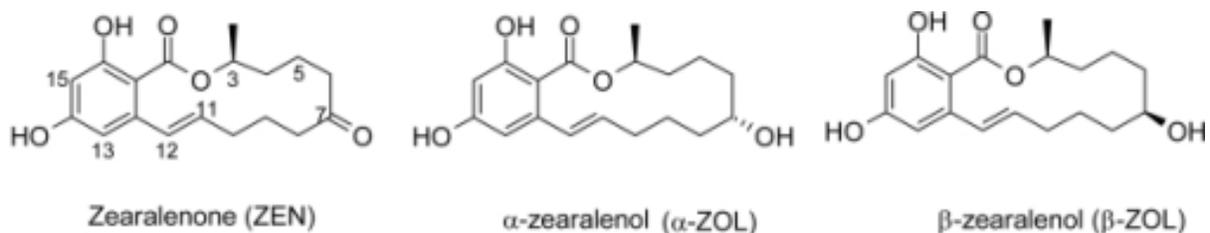


Figura 13. Estructura química de la Zearalenona y sus metabolitos (EFSA Journal, 2011).

2.4.3.2. Tricotecenos

Estas micotoxinas son producidas por el hongo *Fusarium spp*, contaminan principalmente cereales como el maíz, trigo y cebada. Dentro de éstas se encuentran la Toxina T-2, Diacetoxyscirpenol (DAS), Deoxinivalenol (DON, Vomitoxina), Nivalenol (NIV) y Toxina HT-2, todos ellos son detectados comúnmente durante la cosecha y el almacenaje de los granos (JECFA, 1996; 2000).

Los Tricotecenos causan distintas afecciones según la toxina específica y la cantidad ingerida. Por su toxicidad, los Tricotecenos se clasifican como toxinas gastrointestinales, dermatóxicas, inmunotoxinas, hematóxicas y toxigénicas. Presentan un anillo epóxido y una doble ligadura en el carbono 12-13 y en el 9-10 respectivamente (Figura 14), los tricotecenos se dividen en macrocíclicos y no macrocíclicos.

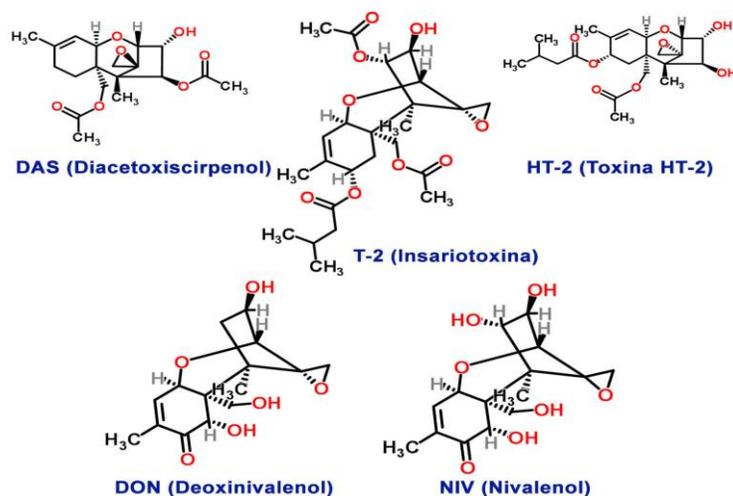


Figura 14. Estructura química de los Tricotecenos (Cromlab S.L., 2014).

El Deoxinivalenol es un contaminante frecuente del trigo, tiene propiedades inmuno y neurotóxicas, es 70 veces menos tóxico que la Toxina T-2. Los Tricotecenos en su mayor parte son destruidos en el rumen.

El rango de los residuos de Toxina T-2 en carne y vísceras de bovinos es de 8.8 -15.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y en leche 11.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en animales que consumieron forraje contaminado con 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (WHO, 1990; Carrillo y Audisio, 2007).

El nivel máximo admisible de Toxina T-2 y HT-2 es de 100 y 25-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente, mientras que para el DON es de 5000-10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Sanchis et al., 2000).

Son inmunosupresoras y su consumo se relaciona con rechazo del alimento, pérdida de peso, vómitos, hemorragias, diarrea, anemia y lesiones cutáneas. La Toxina T2 y el DON pueden inhibir la síntesis proteica, causar daño y muerte celular en los diferentes tejidos del cuerpo (Franco, 2011).

Los macrocíclicos tienen un doble enlace en la posición 9-10, un anillo epóxido en el carbono 12-13 y un número variable de hidroxilos y acetoxilos no macrocíclicos se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su estructura básica: A, B, C y D.

El tipo B se caracteriza por tener un grupo carbonílico en la posición 8 e incluye entre otros al DON, Nivalenol y Fusarenona-X, en tanto que los del tipo A carecen de oxígeno en la posición 8, los principales son T-2, HT-2, NEO y DAS, rara vez tienen grupo carbonilo. Los del tipo C se caracterizan por un segundo epóxido y el tipo D son compuestos macrocíclicos que dependiendo de los radicales sustituyentes se obtienen los distintos tipos de micotoxinas (Franco, 2012).

Los Tricotecenos se caracterizan por ser antibióticos, anti fúngicos y presentan actividad citoestática. También producen fitotoxicidad ya que inhiben la germinación de semillas, induce deficiencia de la clorofila en las plantas, tienen influencia sobre el crecimiento, el contenido citoplasmático, la movilidad de los organelos, el metabolismo celular, el transporte de las auxinas, permeabilidad de las membranas, etc. Los efectos crónicos de micotoxicosis en animales son manifestados por atrofia e hiperplasia del sistema hematopoyético, tumores de la tiroides, conducto biliar e hipotálamo, hiperqueratosis e inflamación estomacal, así como papilomas y efectos inmunosupresivos (Conkova et al., 2003).

De los efectos bioquímicos más importantes que presentan los Tricotecenos se encuentran la inhibición de la síntesis del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y Ácido Ribonucleico (ARN) y proteínas, además presentan efectos inmunosupresores y hemorrágicos (Franco, 2012).

Las intoxicaciones agudas por Tricotecenos son similares en todas las especies animales, presentando vómito, diarrea, reflujo del alimento, anemia y leucopenia, pérdida del apetito, letargia, somnolencia y falta de coordinación muscular, estos síntomas están asociados al aumento del nivel del triptófano y serotonina como resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas hepáticas, resultado de la hiperaminoacidemia (Rodríguez, 2011).

2.4.3.2.1. Deoxinivalenol o Vomitoxina (DON)

Con frecuencia denominado factor de rechazo del alimento como un reflejo de su sintomatología más característica, los rumiantes son menos sensible que los monogástricos (Kuiper-Goodman et al., 1987; JECFA, 2000).

Es la micotoxina más frecuente en la dieta humana (CE, 2002; Wartha et al., 2012). La agencia internacional sobre el cáncer (IARC) no clasifica los Tricotecenos como cancerígenos para los humanos (IARC, 2002), pero de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la presencia de DON es un problema de salud pública y los síntomas de intoxicación aguda después de su consumo (30 minutos posteriores) son el vómito que puede confundirse con una intoxicación causada por el *Bacillus cereus* (WHO, 2002).

En el 2011 un informe presentado por la Comisión Europea (CE) a través del sistema RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) reporto 11 notificaciones para DON y en el 2004 la FDA estableció los niveles máximos aceptables de DON para los diferentes alimentos destinados a la alimentación animal (Cuadro 11).

Cuadro 11. Niveles aceptables propuestos por la FDA (2004) para la presencia de DON.

Especies	Ingrediente	Niveles Max. (ppm)
Humanos	Productos del trigo (harina, salvado, germen)	1
Pollos y terneros > 4 meses de edad	Cereales o sus subproductos que no excedan el 50% de la ración	10
Cerdos	Cereales o sus subproductos que no excedan el 20% de la ración	5
Resto de especies	Cereales o sus subproductos que no excedan el 40% de la ración	5

El índice máximo aceptable para DON varía de 750 ppb en la Unión Europea (UE) (CE, 2002) a 2000 ppb en Canadá y Brasil (Canadá, 2012; Brasil, 2011). Por lo general, los límites más estrictos son establecidos por la CE que se aplica en los 27 países miembros. Sin embargo, incluso en los países de la UE existe una discrepancia en los valores máximos para las micotoxinas.

Los Tricotecenos son moléculas solubles en solventes polares tales como el metanol, acetonitrilo y agua. Por lo tanto, estos son los más utilizados para la extracción en granos y productos de trigo (Skrbic et al., 2012)

2.4.3.2.2. Toxina T2

Está a sido reportada en Asia, África, América del sur, Europa y Norteamérica, ha sido reportada en cosechas de cereales como granos, trigo, centeno, arroz, avena y cebada. En México se ha reportado en granos y alimentos balanceados empleados en la producción de aves, cerdos y ganado, con niveles de 109 µg por kilo con una incidencia de 51.1% (Richard, 2007).

La Toxina T-2 pertenece al grupo de los terpenoides y a la clase A de los tricoterpenos, su estructura química es $C_{24}H_{34}O_9$, presenta un anillo serquiterpeno y pertenece a los Tricotecenos del grupo A, su estructura cristalina es de agujas blancas, es soluble en metanol, etanol, acetona, diclorometano, tolueno y octano (Franco, 2012).

Las manifestaciones clínicas de los animales que consumen alimentos contaminados con esta micotoxina incluyen pérdida de peso, diarrea con sangre, necrosis dermal, lesiones de boca y disminución en la producción de leche. Los efectos tóxicos consisten en la inhibición de la síntesis de proteína, seguido de la destrucción de DNA y RNA, esto puede disminuir los niveles de anticuerpos, inmunoglobulinas y otros factores hormonales (Cuadro 12), (Richard, 2007).

En los cerdos, las dietas que contenían 2 a 3 mg de Toxina T-2 por kg fueron asociadas a una reducción significativa de glóbulos rojos y blancos y la concentración de hemoglobina, una disminución de los linfocitos incluso a dosis de 0.5 a 1.0 mg de toxina por kilo (Conkova et al., 2003).

Cuadro 12. Toxicidad de T2 en rumiantes (Upadhaya et al., 2010).

Especie animal	Dosis	Síntomas de toxicidad
Becerras	10 a 20 mg/kg en alimento	Desprendimiento de papilas ruminales y ulceraciones omasales.
Vacas lecheras	3 a 5 ppm	Reducción de IgA, seroalbúmina y globulinas.

2.5. Mecanismos de acción de las micotoxinas

El efecto negativo se debe a interferencias producidas por las micotoxinas sobre diversos sistemas enzimáticos ligados al proceso digestivo y del metabolismo de los nutrientes, así como del sistema inmunosupresor (Reddy et al., 1982).

Kuiper-Goodman (1994) menciona que los factores influyentes en la toxicidad de las micotoxinas en humanos y animales son los siguientes:

- La biodisponibilidad y toxicidad de la micotoxina.
- Los sinergismos entre ellas.
- La cantidad de micotoxina ingerida diariamente.
- La continuidad o intermitencia de ingestión del alimento contaminado.
- El peso del individuo, estado fisiológico y de salud.
- Edad del individuo.

2.6. Toxicidad de las micotoxinas

Las Aflatoxinas tienen una gran actividad cancerígena, teratogénica y mutagénica. El principal síndrome que producen es el hepatotóxico, pudiendo también provocar problemas renales. Los principales órganos afectados son: el hígado, riñón y cerebro (Hesseltine, 1976; Edds, 1979).

La toxicidad aguda por Aflatoxinas se manifiesta principalmente con lesiones hepáticas, de forma sub aguda provoca retraso en el crecimiento animal, pérdida del apetito, inmunosupresión y fragilidad capilar afectando la coagulación sanguínea, por esto la presencia de hematomas, postración y muerte (Requena et al., 2005).

Los rumiantes son más resistentes a la mayoría de las micotoxinas, este fenómeno se explica por el papel detoxificante de la población ruminal microbiana (Cuadro 13), esta capacidad depende en forma importante del ambiente ruminal en que ocurra, siendo las variables más importantes el pH y la tasa media de pasaje de alimento, los protozoarios son considerados la población ruminal más importante en la degradación de las micotoxinas. El proceso de detoxificación es más rápido en ganado de carne que en el de leche, debido a una mayor ingesta de nutrientes altamente digestibles que producen mayores proporciones y cantidades de ácido propiónico y ácido láctico, llevando esto a un rumen más ácido, con menores tasas de crecimiento de algunos grupos bacterianos que son los que procesan y desactivan las micotoxinas (De María et al., 2008).

Cuadro 13. Bioconversión de micotoxinas en rumen (Díaz, 2005).

Micotoxina	% de degradación	% de no degradación
Aflatoxina	0 – 42	58 – 100
Zearalenona	90	10
DON	35 pH dependiente	65
Ocratoxina	100	0

El epitelio del intestino, el hígado y los riñones son los sitios de biotransformación de un gran número de compuestos tóxicos que implica dos fases de reacciones. La primera fase implica reacciones de reducción, oxidación y la hidrólisis. En los citocromos P450 se encuentran las principales enzimas implicadas en la oxidación, la segunda fase consiste en reacciones de conjugación con moléculas formadas durante la primera fase. Estas reacciones reducen la toxicidad y aumentan la solubilidad en agua de las micotoxinas, lo que facilita su excreción en la orina y leche (Yiannikouris y Jouany, 2002). En el siguiente cuadro se presentan los efectos de las diferentes micotoxinas en el ganado de leche y carne.

Cuadro 14. Las micotoxinas y sus efectos en los bovinos (Denli y Pérez, 2006).

Micotoxinas	Signos
Aflatoxina B1	Reducción en la producción de leche y crecimiento. Presencia de residuos de aflatoxina M1 en leche.
Ocratoxina A	Residuos de OTA y sus derivados en leche
Zearalenona	Hiperestrogenismo y reducción de la producción de leche
Deoxinivalenol	Descenso en el consumo de alimento y ganancia de peso
Fumonisinias	Lesiones hepáticas
Ergotina y otros alcaloides	Reducción en el crecimiento, descenso en la producción de leche

2.7. Mecanismos de acción del Sistema Citocromo P450 (CYP450)

Los compuestos que no son parte de la composición habitual del cuerpo pero que son capaces de acceder a su interior se conocen como xenobióticos, al no ser utilizados como nutrientes no se incorporan a las rutas bioquímicas del metabolismo y tampoco son metabolizados por estas.

Muchos de estos compuestos son de naturaleza lipofílica (liposolubles) que pueden atravesar las membranas biológicas, acceder al interior celular, unirse a estructuras celulares lipofílicas y que en suficiente cantidad interfieren con los procesos metabólicos normales a nivel celular, su excreción es complicada, dado que la eliminación de sustancias no volátiles se realiza a través de fluidos acuosos, fundamentalmente la orina (Guengerich, 2012).

Para la eliminación de este tipo de compuestos el cuerpo no genera mecanismos bioquímicos, enzimas, vías de degradación ni excreción, el sistema más eficiente para eliminar estas moléculas son el sistema del CYP450 y el sistema inmune. El CYP450 es un gran complejo enzimático no integrado en las vías del metabolismo del organismo, cuyos sustratos son fundamentalmente los xenobióticos. Su función es transformar estos sustratos en moléculas más polares e hidrosolubles y por tanto más fácilmente excretables. La gran versatilidad funcional del complejo enzimático del CYP450 juega un papel muy importante en la farmacogenética y en la toxicología ambiental, pues durante la fase oxidativa del metabolismo de ciertas moléculas, algunas tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de estas enzimas, por lo cual resulta ser un biomarcador de gran trascendencia, de exposición, efecto y susceptibilidad (McKinnon et al., 2008; Guengerich y Rendic, 2010; Guengerich, 2012).

No solo se realizan reacciones de oxidación, también de reducción e hidrólisis. Salvo excepciones, el CYP450 requiere de dioxígeno (O_2) y NADPH para oxidar sus sustratos o reacciones de mono-oxidación, las enzimas que catalizan este tipo de oxidaciones se les denomina monooxigenasas u oxidasas de función mixta.

Dichas reacciones difieren de las catalizadas por las oxidasas del metabolismo intermediario, con formación de peróxido de oxígeno, y de las reacciones de peroxidación en las cuales el átomo de O_2 introducido en el sustrato procede de peróxidos y no del O_2 . Entre las oxidaciones catalizadas por este sistema enzimático tenemos: hidroxilaciones aromáticas y alifáticas, N- y S-oxidaciones, epoxidaciones, O-, N- y S-desalquilaciones, desaminaciones, desulfuraciones, deshalogenaciones y deshidrogenaciones (Guengerich y Munro, 2013).

Presenta una gran diversidad y especificidad de sustratos, en las que se incluyen tanto moléculas pequeñas como de tamaños mayores, de los tipos aromáticos y alifáticos, de estructura planar como globular, que contengan o no heteroátomos. Por otra parte, una misma enzima puede formar dos productos diferentes a partir del mismo sustrato (Omura, 2011; Guengerich, 2012; Rendic y Guengerich, 2012; Zhang et al., 2012). Otra característica del CYP450 es su susceptibilidad a ser inducido o inhibido, inclusive por los propios xenobióticos al ser biotransformados. Además, la expresión y actividad de los CYP450 son influenciadas por diversos factores como la edad, sexo, raza, dieta, especie, tejido, estados fisiológicos y alteraciones fisiopatológicas, la genética, entre otros (Gallego-Fernández, 2011)

Las enzimas citocromo P450 participan en la fase I del metabolismo de xenobióticos y en funciones biosintéticas endógenas por reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. Ellas son una super familia de hemoproteínas monooxidasas del sistema oxidasa de función mixta localizadas en las membranas del retículo endoplasmático liso y mitocondrial interna en el hígado, la diversidad de reacciones que cataliza y su amplia especificidad de sustrato lo destacan como uno de los catalizadores más diversos y versátiles conocidos que juega un papel crítico en la bioquímica, farmacología y toxicología.

Su nomenclatura deriva de su estructura y características, son proteínas celulares (cito) coloreadas (cromo), con un pigmento (P) que absorbe luz a una longitud de onda de 450 nm (Gallego-Fernández, 2011). Este sistema se encuentra en diversos organismos desde bacterias hasta mamíferos, plantas y protistas, para los que se supone un origen común, se conocen más de 18000 secuencias de CYP450 organizadas en familias. Dentro de un mismo organismo, este sistema se encuentra en diferentes tejidos como riñón, pulmón, piel, cerebro, corteza adrenal, placenta, testículos y otros, pero el hígado e intestino delgado resultan ser los más importantes (Ding y Kaminsky, 2003; Sevier et al., 2012).

2.8. Diagnóstico de las micotoxinas

Debido a que las micotoxinas se encuentran en pequeñas cantidades y no tienen una distribución homogénea, tanto el muestreo como el análisis de los diferentes sustratos son claves para establecer una estrategia de control. Las legislaciones son estrictas, es necesario detectar niveles más bajos con métodos cada vez más sensibles. Es por eso que existen distintos métodos diagnósticos para su identificación. Los más utilizados son cromatografía en capa fina (del inglés Thin Layer Chromatography (TLC)), cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography (HPLC)), cromatografía de gases (Gas Chromatography (GC)) e inmunoensayo enzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA)) (Turner et al., 2009).

Los métodos de análisis de las micotoxinas en alimentos, tejidos y fluidos orgánicos siguieron al descubrimiento de las Aflatoxinas, mediante métodos rápidos que permitieran en corto tiempo analizar grandes volúmenes de granos, fue así como se publicó el uso de la lámpara ultravioleta para detectarlas por fluorescencia (Gimeno, 2005). Después surge la utilización de los anticuerpos monoclonales para la detección de Aflatoxinas. La cromatografía en capa delgada (TLC) es una herramienta valiosa en análisis semi cuantitativos y cuantitativos, adoptándose como método oficial establecido por la Association of Analytical Chemist, que evolucionó hoy en día como la cromatografía de alta precisión (HPLC) y la reacción en cadena de polimerasas (PCR). (Gimeno, 2005).

También se utilizan métodos basados en ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), es recomendable reconfirmar con HPLC o PCR los resultados positivos a ELISA (utiliza anticuerpos policlonales que pueden dar falsos positivos) (Gimeno, 2005). Los métodos para el análisis de la ZEA en granos y alimentos son procedimientos y análisis biológicos simples como las columnas de inmunoafinidad, los principales análisis usados son la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la detección por fluorescencia y triples espectrómetros cuádrupolos de masas.

2.9. Legislación sobre las micotoxinas

Las reglamentaciones varían según las normativas de los países o comunidades de comercialización internacional a las que pertenecen (Unión Europea, Mercosur, etc.), no existe una legislación internacional al respecto y en algunos países ni siquiera existen normativas vigentes para su control. Al menos 99 países tienen reglamentos para las micotoxinas en los alimentos o las raciones, la población total de estos países representa el 87% de los habitantes del mundo (FAO, 2003).

2.10. Prevención

La prevención de la producción de micotoxinas en los cultivos está basada en el control de la biosíntesis de la toxina y el metabolismo de los hongos en el campo. El manejo adecuado de los cultivos se considera el método ideal de control, sin embargo, en la práctica es difícil controlar los factores ambientales como la temperatura y humedad.

2.10.1. Estrategias agronómicas

- Reducir el estrés sufrido por las plantas, para ello es importante evitar sequías prolongadas o inundaciones, regar cuando la planta lo requiera.
- Control de insectos
- Utilización de agentes anti fúngicos
- Eliminación de residuos vegetales y rotación de terrenos
- Desarrollo de variedades de plantas resistentes a la contaminación fúngica

2.10.2. Estrategias post cosecha

- Control medioambiental de conservación: contenido de agua, presión de O₂ y temperatura
- Control de plagas: insectos y roedores
- Separación de granos fracturados y cosechas dañadas antes de su almacenaje
- Uso de agentes anti fúngicos, como el ácido propiónico (Muzaffer y Pérez, 2006).

2.11. Control

Destacan el uso de inhibidores de hongos, incremento de los niveles de proteína, vitaminas y energía en las dietas; la selección genética, los tratamientos físicos, químicos y biológicos de las materias primas (Wyatt, 1991).

La utilización de sustancias descontaminantes naturales o sintéticas conocidas como secuestrantes, las cuales son capaces de inhibir dichos metabolitos, contrarrestando la toxicidad de los mismos. Entre estas se encuentran algunas arcillas, zeolitas de origen volcánico, bentonitas, carbón activado, aluminosilicatos y productos de la pared celular de levaduras (Wyatt, 1991).

El Comité Mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios (JECFA, 2001), quienes han evaluado las micotoxinas por muchos años considera que la presencia de mohos y micotoxinas puede reducirse mediante la aplicación de medidas preventivas, tanto antes como después de la cosecha, como por ejemplo uso de plaguicidas, buenas prácticas de cosecha, secado y almacenamiento.

Los programas de análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC) han sido útiles frente a los riesgos asociados con posible contaminación de productos alimenticios y sustancias químicas tóxicas. El sistema de APPCC identifica, evalúa y controla los peligros para la inocuidad de los alimentos (FAO, 2003).

Se trata de un enfoque estructurado y sistemático para controlar la inocuidad de los alimentos en la totalidad del sistema del producto, desde el campo hasta la mesa. Requiere un buen conocimiento de la relación entre causa y efecto, con objeto de actuar de forma más dinámica, y es un elemento clave de la Gestión de la Calidad Total (GCT). El sistema de APPCC se basa en la existencia de sistemas de gestión de la calidad sólidamente implantados, como las buenas prácticas de fabricación (BPF), las buenas prácticas de higiene (BPH), las buenas prácticas agrícolas (BPA) y las buenas prácticas de almacenamiento (BPAL) (FAO, 2003).

2.12. Métodos de tratamiento para evitar los efectos de las micotoxinas

Las estrategias de detoxificación de las micotoxinas contemplan estrategias que pueden ser divididas en tres, las físicas, químicas y microbiológicas, destinadas a destruir, modificar o adsorber las micotoxinas, y por lo tanto eliminar o disminuir sus efectos tóxicos (Kubena et al., 1998).

Los métodos físicos utilizados son el uso de temperaturas elevadas, rayos UV y rayos X o las irradiaciones con microondas, la limpieza de semillas, el fraccionamiento mediante cribados y la extrusión, sin embargo, estas son poco prácticas y no eficientes en su totalidad, además pueden disminuir el contenido de los micronutrientes en los alimentos (Kubena et al., 1998).

Entre los métodos químicos, se ha utilizado la amonización y nixtamalización. Otros agentes utilizados han sido los agentes oxidantes (peróxido de hidrógeno, ozono, algunos ácidos y álcalis) (Scotte, 1998), sin embargo, son métodos caros y no efectivos en su totalidad para eliminar las micotoxinas, por ejemplo, la amonización puede alcanzar un costo aproximado del 5 al 20% del valor del ingrediente (Coker, 1997).

La descontaminación microbiológica está basada en la utilización de microorganismos como bacterias lácticas o levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) que se utilizan ampliamente en la fermentación de los alimentos (Shetty y Jespersen, 2006), poseen estructuras de pared con capacidad para adherir micotoxinas (Stanley et al., 1993; Yoon y Baeck, 1999; Celik et al., 2003).

Estudios recientes han demostrado que los métodos más efectivos y seguros en la estrategia para el control y tratamiento en la detoxificación y biotransformación de moléculas micotóxicas se encuentran el uso de enzimas y microbios de diferentes cepas (Schatzmayr et al., 2006).

Recientemente los mayores esfuerzos se han dirigido a eliminar o reducir el impacto de las micotoxinas en los animales mediante el uso de diferentes productos adsorbentes (Ramos et al., 1996). En la actualidad; la utilización de adsorbentes de micotoxinas en el contenido digestivo es el método considerado de elección en la protección de los animales frente al consumo de ingredientes contaminados. La forma de acción de los adsorbentes es uniendo las micotoxinas en el tracto gastrointestinal y reduciendo su biodisponibilidad y distribución en la sangre, hígado y otros órganos (Avantaggiato et al., 2005; Phillips et al., 2008).

Los agentes adsorbentes son aquellos compuestos que tienen la finalidad de quelar las micotoxinas, lo cual permite reducir la disponibilidad de las mismas. Los agentes biotransformadores degradan las micotoxinas en metabolitos menos tóxicos. Existen otros compuestos, los cuales tienen la finalidad de proteger contra el daño a nivel celular ocasionado por el consumo de micotoxinas, estos compuestos son clasificados como protectores (Tapia Salazar et al., 2010). Los sustratos más utilizados son los aluminosilicatos (zeolitas naturales, clinoptilolita, aluminosilicatos de sodio y calcio hidratados (HSCAS), bentonitas naturales, montmorillonita), en la figura 15 se presenta la estructura química de éstos; seguidos por el carbón activado o diferentes polímeros especiales (Huwig et al., 2001).

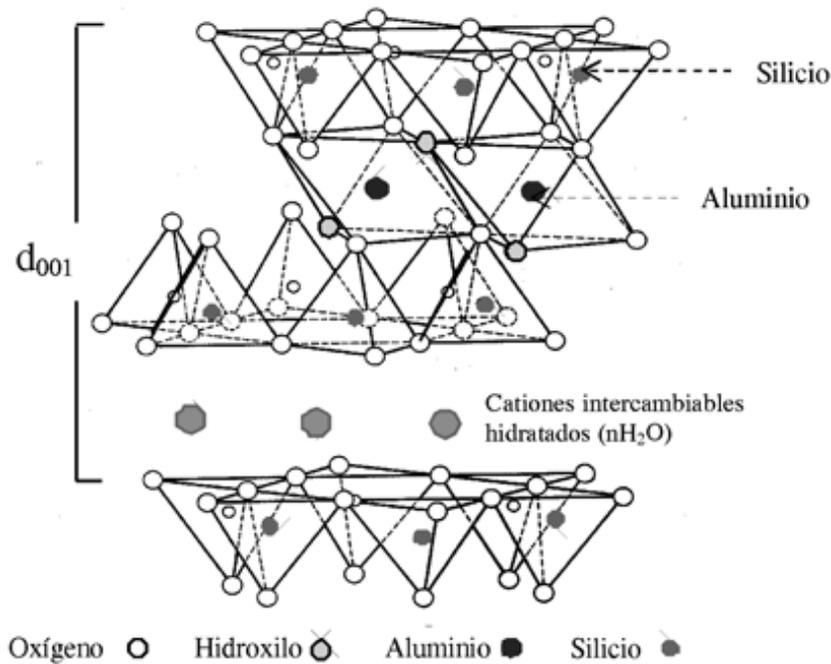


Figura 15. Estructura de un aluminosilicato (Rodríguez et al., 2008).

La eficacia de los adsorbentes depende principalmente de la estructura química del adsorbente y la toxina. Así, muchos de estos adsorbentes tienen capacidad de adsorción para un pequeño grupo de micotoxinas, pero no para todas. Estos compuestos pueden ser polímeros inorgánicos u orgánicos de gran peso molecular que al añadirse a los alimentos son capaces de formar complejos irreversibles con las micotoxinas en la luz intestinal disminuyendo su absorción para luego ser excretadas en las heces (Díaz y Smith, 2008).

Entre los secuestrantes inorgánicos se encuentran los aluminosilicatos hidratados de calcio y sodio, entre los orgánicos los glucomananos esterificados (EGM) y un tercer tipo denominado multimodular (MM). Estos aditivos se activan al ponerse en contacto con los jugos digestivos, formando complejos insolubles y estables con las micotoxinas, no permitiendo que se absorban en el tracto gastrointestinal (Díaz y Smith, 2008). Los HSCAS consisten básicamente en arcillas de aluminio y silicio combinados con otros minerales en arreglos tridimensionales, este arreglo forma estructuras con amplia superficie de contacto y porosidad denominadas aluminosilicatos (García et al., 2004).

Pueden encontrarse de forma natural o ser obtenidos mediante el tratamiento térmico de arcillas de calcio, que contienen moléculas de agua adheridas a un metal central o cristalizado con un metal complejo permitiendo un mayor secuestro de micotoxinas (Wang et al., 2008). Por ejemplo, el HSCAS tiene capacidad de reducir los efectos negativos de la AFB1, pero no es efectiva frente a las Fusarotoxinas (Patterson y Yong, 1993). La bentonita puede ligar AFB1 y toxina T-2 pero no actúa sobre ZEA o el Nivalenol (Ramos et al., 1996).

Los glucomananos esterificados se obtienen a partir de la esterilización de la pared celular de las levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, las micotoxinas son atrapadas en la matriz del glucomanano en el tracto gastrointestinal, lo que impedirá su posterior absorción, esta capacidad de absorción se ve favorecida por la disposición tridimensional de los polisacáridos y su naturaleza porosa, por lo que son efectivas para Aflatoxina, Zearalenona y Ocratoxina (Yiannikouris et al., 2004). Estos adsorbentes se enlazan a la toxina en sitios de unión sin que estén relacionados directamente con cargas electrostáticas y corresponden en general al derivado de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae* (β -d-glucanos). Estos productos tienen acción secuestrante contra Aflatoxinas, Ocratoxina A, Fumonisinias y Zearalenonas (Bueno, 2011). La manera en que las micotoxinas se pueden adherir a estos compuestos es por medio de una adsorción física (interacciones débiles de Van der Waals y enlaces de hidrógeno, este proceso es fácilmente reversible) y adsorción química (interacciones fuertes mediante enlace iónico o covalente, es un proceso irreversible ocasionado por un cambio químico en la sustancia original) (Tapia Salazar et al., 2010).

Los Multimodular están formados por minerales, microorganismos, sustancias fitogénicas y constituyentes ficolíticos. La fracción mineral actúa en la adsorción selectiva y estable de Aflatoxinas y Fumonisinias cuando se dan condiciones de pH ácido (Gargees y Shareef, 2008). La fracción biológica está compuesta por enzimas que son capaces de inactivar micotoxinas poco polares como las toxinas del género *Fusarium*, degradando sus grupos funcionales (como el 12-13 epoxi de los Tricotecenos) o hidrolizando enlaces éster como el de la Zearalenona, convirtiéndolos en metabolitos inactivos y no tóxicos.

La fracción microbiana incluye microorganismos que tienen la capacidad de proliferar rápidamente en el tracto gastrointestinal y producir un sistema enzimático que neutraliza e inactiva las micotoxinas por biotransformación (Dänicke et al., 2004; Díaz y Smith, 2008).

El carbón activado se obtenido mediante pirolisis de materiales orgánicos (descomposición química de materia orgánica a altas temperaturas en ausencia de oxígeno), que se caracteriza por ser muy poroso, insoluble y por tener una gran superficie de contacto (más de 500m²/g). En ensayos con cabras se ha demostrado que altas dosis de carbón activado son benéficas en una intoxicación aguda provocada por la ingesta de altas cantidades de Aflatoxinas. De igual manera en soluciones acuosas pueden adsorben micotoxinas eficientemente (Huwig et al., 2001).

Fibras micronizadas, estas son obtenidas a partir de diferentes materiales vegetales, como cereales (trigo, cebada, avena, etc.), cascarilla de chícharo, manzana, bambú, etc. Estas fibras están constituidas principalmente de hemicelulosa, celulosa y lignina. Las bacterias utilizadas principalmente como secuestrantes de micotoxinas son: Lactobacillus y Streptococcus, el mecanismo empleado para secuestrar micotoxinas es mediante enlaces hidrofóbicos donde las micotoxinas se unen a la superficie bacteriana. Polímeros, dentro de estos compuestos tenemos a la colestiramina y polibinilpirrolidona. La colestiramina es una resina insoluble de intercambio aniónico de aminocuaternario, el cual puede atrapar fuertemente compuestos aniónicos (Tapia Salazar et al., 2010).

La adsorción de micotoxinas mediante aluminosilicatos está más enfocada al uso de silicatos de aluminio, principalmente zeolitas y de arcillas que contienen además de los silicatos de aluminio algunos iones intercambiables, principalmente metales alcalinos y iones de estos mismos. Su característica principal de adsorción radica en la estructura física del adsorbente, la carga total y la carga de distribución, el tamaño de los poros y el área superficial accesible (Huwig et al., 2001).

Su capacidad de adsorción se explica por la deficiencia de cationes y aniones que forman un enlace químico para estabilizar la estructura, tal deficiencia determina un comportamiento intercambiador de interacción entre partículas polares y con carga positiva. Por lo que el arreglo laminar en capas permite la exposición de una gran superficie específica que incrementa su capacidad de adsorción debida a la presencia de las cargas disponibles del material (Huwig et al., 2001).

El uso de las zeolitas y bentonitas que son materiales microporosos con diámetro de poro $< 2\text{nm}$, cristalinos constituidos principalmente de átomos de Si y Al cada uno de los cuales está unido de forma tetraédrica a los átomos de oxígeno (Figura 16), con fórmula química $(\text{AlSi}_3\text{O}_8)^-$, presentan distribuciones de tamaño de poro estrechas que gracias a estas características estructurales presentan muchas aplicaciones donde el tamaño y la selectividad son indispensables, tales como catálisis, intercambio iónico y adsorción (Corona et al., 2009).

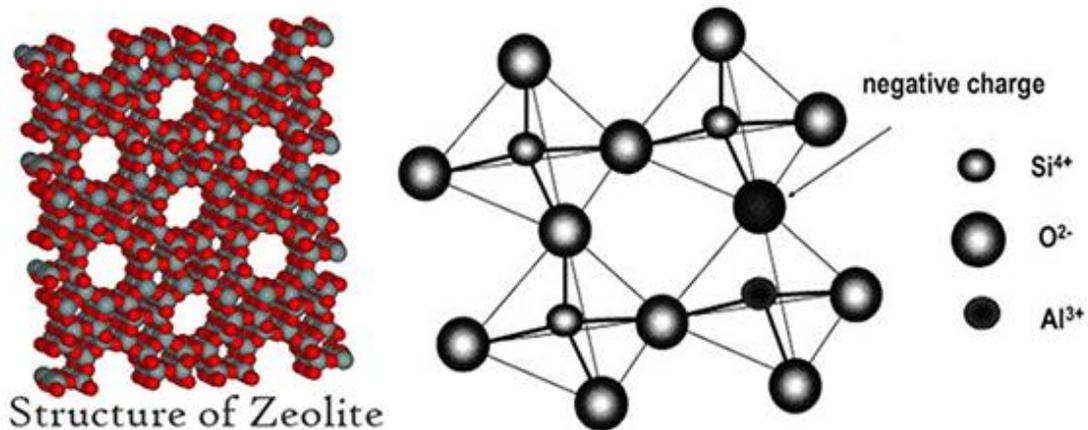


Figura 16. Estructura de una zeolita (PanaChlor, 2017).

En las zeolitas y montmorillonitas algunos de los silicios tetravalentes son remplazados por aluminios trivalentes, dando un aumento en la deficiencia de la carga positiva, la cual es balanceada por la presencia de aniones tales como el cloro (Daković et al., 2003).

En las bentonitas todos los sitios de intercambio de cationes son igualmente disponibles para el intercambio iónico de cationes orgánicos con largas cadenas, mientras en las clinoptiolitas los cationes orgánicos también son largos para entrar en los canales de la zeolita y solo ocupan las posiciones externas de intercambio catiónico, así que las superficies de las zeolitas pueden ser modificadas con muy bajas cantidades de fase orgánica, esta característica es muy importante para la aplicación práctica de estos minerales modificados como aditivos adsorbentes de micotoxinas, en la Figura 17 se presenta la estructura química de las bentonitas (Franco, 2012).

La arcilla conocida como bentonita contiene, 50% de montmorillonita y el resto otros materiales⁴.

Estructura Química:
-filosicato
tipo 2:1 ó tetraédrica-octaédrica-tetraédrica, "tot"⁵

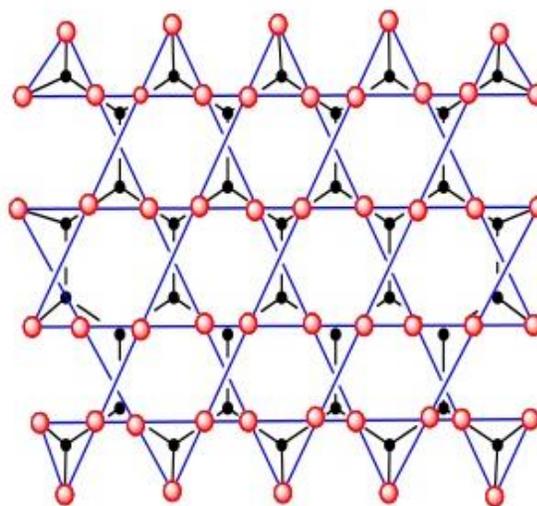


Figura 17. Estructura de una bentonita (Ramírez, 2015).

Las características de un adsorbente de micotoxinas son una baja tasa de inclusión efectiva, debe ser estable a través de una amplia gama de pH (esto es necesario para que la micotoxina se mantenga adherida al adsorbente a lo largo de todo el intestino y sea excretada) (Karl et al., 2001).

Debe tener alta afinidad para adsorber bajas concentraciones de micotoxinas, alta capacidad para adsorber altas concentraciones de la misma, capacidad de actuar con rapidez antes de que sea adsorbida por el torrente sanguíneo y por último debe ser un 100% biodegradable (De María et al., 2008).

El uso de adsorbentes causa una reducción en la densidad de nutrientes, promueven una capacidad de adsorción excesiva que puede conducir una disminución en la disponibilidad de micro elementos importantes (Karl et al., 2001).

Los agentes biotransformadores incluyen bacterias, levaduras, hongos y enzimas. Estos pueden estar constituidos de estos microorganismos o de la extracción de las enzimas de algunos de ellos. Para el caso de las bacterias se pueden emplear bacterias anaeróbicas gram-positivas, bacterias aeróbicas gram-positivas y bacterias aeróbicas gram-negativas (Tapia Salazar et al., 2010).

Los ensayos *in vitro* proporcionan una buena idea de la afinidad y capacidad de unión de los secuestrantes a las micotoxinas, por lo que se ha utilizado como un método para seleccionar tipos de secuestrantes (Sabater-Vilar et al., 2007; Thieu et al., 2008; Marroquín-Cardona et al., 2009; Kong et al., 2014).

Sin embargo, debemos destacar también el riesgo de que algunos adsorbentes pueden fijar algunos micronutrientes, y reducir la biodisponibilidad de algunos minerales y vitaminas (Yiannikouris y Jouany, 2002). En consecuencia, para la certificación de nuevos adsorbentes pasan por su evaluación experimental con especial atención a su efectividad y seguridad en animales sensibles, y a la posible interacción con diferentes micronutrientes.

Los ensilados destinados a la alimentación de los rumiantes son una de las principales fuentes de contaminación con micotoxinas en la cadena alimentaria especialmente de la leche. La incorporación de adsorbentes en la ración del ganado lechero representa una estrategia adecuada para reducir la transferencia de micotoxinas de los alimentos a la leche (Muzaffer y Pérez, 2006).

En el cuadro 15 se muestra la capacidad de adsorción que tienen los diferentes tipos de secuestrantes de micotoxinas manejados en la actualidad para el control de la AFB1 en los alimentos y controlar con estos la contaminación de los productos finales destinados para el consumo humano como son la leche, carne y huevo.

Cuadro 15. Eficacia *in vitro* de diferentes secuestrantes comerciales sobre el control de la AFB1 (Pan et al., 2016).

Modo de acción	Composición	AFB1 libre (µg/ml)	Habilidad de unión a la AFB1 (%)
Control		5	0
EGM	Extractos de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3.9 ± 1.4	22 ± 1.4 ^a
HSCAS 1	HSCAS Compuestos sulfurados	0.4 ± 0.2	92 ± 5.9 ^b
HSCAS 2	HSCAS	1.2 ± 0.1	76 ± 2.3 ^b
MM	Microorganismos (<i>Trichosporon mycotoxinivorans</i>) HSCAS Extracto de plantas y algas Enzimas	0.6 ± 0.5	89 ± 4.9 ^b

Las fuentes de intoxicación para el hombre son los alimentos de origen vegetal y animal, dentro de estos últimos se encuentra la leche y sus derivados como importantes vehículos de aflatoxina M1, los cuales representan un riesgo importante para la salud pública, en las poblaciones humanas los niños son los más afectados por ser grandes consumidores de leche (Shundo et al., 2009). Debido a que las micotoxinas, se encuentran en pequeñas cantidades y no tienen una distribución homogénea, tanto el muestreo como el análisis de los diferentes sustratos son claves a la hora de su control.

Las legislaciones son estrictas pues es necesario detectar niveles más bajos con métodos cada vez más sensibles. Históricamente las técnicas más utilizadas son las cromatográficas, siendo en la actualidad los inmunoensayos competitivos los de mayor relevancia diagnóstica. Se realizó una comparación entre la performance de la técnica de ELISA y la de HPLC, concluyendo que el ELISA es un método analítico fiable.

Ésta técnica tiene un costo relativamente bajo, es de fácil aplicación, rápida y altamente específica. Las desventajas que presenta son los pocillos descartables encareciendo los costos cuando el número de muestras es elevado. Por otro lado, el rango de detección es limitado pues, el anticuerpo necesita una molécula portadora, generalmente una proteína, para lograr la inmunogenicidad (Turner et al., 2009).

El mecanismo de acción más conocido para contra restar los efectos negativos de las micotoxinas incluye el uso de adsorbentes que cuentan con la capacidad de adsorber (secuestrar) básicamente a las micotoxinas con polaridad (aflatoxinas) en el tracto gastrointestinal de los animales y por lo tanto reducir su biodisponibilidad (Starkl, 2008).

Los agentes adsorbentes son aquellos compuestos que tienen la finalidad de quelar las micotoxinas, lo cual permite reducir la disponibilidad de las mismas. Los agentes biotransformadores degradan las micotoxinas en metabolitos menos tóxicos. Existen otros compuestos, los cuales tienen la finalidad de proteger contra el daño a nivel celular ocasionado por el consumo de micotoxinas, estos compuestos son clasificados como protectores (Tapia Salazar et al., 2010).

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivos generales

- Recopilar información actual sobre las micotoxinas que afectan al ganado lechero y los adsorbentes utilizados para controlar sus efectos negativos en la salud y producción de estos animales.
- Documentar el impacto que tienen las micotoxinas en la salud pública y su importancia económica en los diferentes sistemas de producción animal.

IV. RECOMENDACIONES Y SOLUCIONES

Controlar la producción de micotoxinas es un proceso en el que se debe trabajar de manera constante para mantenerlo bajo control, esto debido a los cambios climáticos que se presentan actualmente en el mundo, los cuales se encuentran fuera del alcance del hombre. Tratar de evitar que las condiciones climáticas adversas afecten la producción de granos, forrajes y otros insumos producidos en los campos para la alimentación humana y animal es una tarea prácticamente imposible. Sin embargo, podemos mejorar los sistemas de producción en el campo para disminuir el desarrollo de hongos que afectan los cultivos mediante el control de los diversos factores que favorecen la producción de micotoxinas por estos agentes biológicos desfavorables.

El establecimiento de los hongos y la producción de micotoxinas se dan desde la preparación de los suelos, la germinación de las semillas, el crecimiento de las plantas y la maduración fisiológica de las mismas, además de la cosecha, conservación, procesamiento y almacenamiento de los granos y forrajes producidos. Controlar los principales vectores y factores benéficos para el desarrollo de hongos y sus metabolitos es la mejor estrategia para obtener materias primas e insumos de buena calidad para el consumo humano y animal. Los vectores biológicos principales que controlar son la presencia de plagas (polilla de la harina, polilla bandeada, etc.) e insectos que causan alteraciones físicas en las plantas y los granos (gorgojos, paloma de los cereales, taladrillo, escarabajo castaño, etc.) lo cual favorece el desarrollo fúngico en estas materias primas. Dentro de los manejos más utilizados para el control de plagas de insectos se encuentran la aplicación de aire caliente a 60°C a alta velocidad durante 3 minutos, la inyección de aire frío por horas, días o semanas, dependiendo del tamaño del silo o bodega, dos aplicaciones de ozono en dosis bajas o bien el uso de agentes químicos espolvoreados o asperjados sobre los granos y almacenes, el más utilizado es el fosforo de magnesio. Los factores ambientales más importantes de controlar son la humedad, temperatura, actividad agua y pH en los lugares donde serán almacenados estos insumos, hasta el momento de su utilización.

Los almacenes de granos deberán cumplir con las características mínimas para su propósito, deben ser de superficie lisa, que permita una adecuada limpieza y desinfección, bien ventilados y libres de humedad, la ventilación puede ser natural (entradas y salidas de aire en la estructura) o bien mecánicas (uso de extractores y ventiladores) que logren mantener una temperatura óptima.

Las mejores estrategias a implementarse en la producción agrícola están basadas fundamentalmente en una adecuada preparación del suelo, donde es de suma importancia hacer una rotación de cultivos en los suelos destinados a la producción de granos y forrajes, evitando dispersar residuos o deshechos de los ensilados contaminados con hongos, henificados en estas mismas condiciones y sobrantes de raciones contaminadas que fueron utilizadas para la alimentación animal en las unidades de producción, de lo contrario estaremos contaminando los suelos con hongos que invadirán los cultivos próximos a establecerse en ellos.

Los llamados sistemas de labranza cero, son manejos que contaminan potencialmente los suelos donde serán establecidos los nuevos cultivos (técnica que consiste en hacer una nueva siembra donde se acaba de realizar una cosecha, sin retirar los esquilmos residuales, ni aflojar el suelo, promoviendo con esto una conservación de vectores biológicos como insectos y hongos que afectaron el cultivo anterior).

Es de suma importancia elegir semillas genéticamente resistentes contra la presentación de plagas y hongos, en el desarrollo de la planta es importante evitar sequias prolongadas que generen estrés en las plantas y que favorezcan el establecimiento de plagas sobre todo en lugares donde las temperaturas son altas, además es importante evitar inundaciones en los cultivos que están en desarrollo, lo cual podemos evitar con un adecuado manejo en el sistema de riego. Otro manejo que da excelentes resultados es el uso de fungicidas para controlar el desarrollo y crecimiento de hongos una vez que se han establecido.

El manejo que brinda mejores resultados durante la cosecha de forrajes que serán conservados como ensilados o henificados es manejar materias secas ideales para lograr una buena fermentación y conservación, con esto evitar el establecimiento y desarrollo de hongos.

En los ensilados el objetivo principal es tratar de mantener las características nutricionales y la ausencia de contaminantes en los materiales manejados, para ello es indispensable cosechar el forraje en su estado idóneo de maduración y lograr fermentaciones adecuadas en condiciones de anaerobiosis para evitar el deterioro de la materia prima, lo cual se consigue obteniendo un tamaño de partícula adecuado que permita un correcto llenado, apisonado y sellado del silo elaborado.

Para la elaboración de henificados es indispensable manejar la materia seca óptima en cada forraje y evitar conservar materiales con exceso de humedad que permitan el desarrollo de hongos y la producción de sus toxinas. El almacenamiento de estos materiales deberá ser en ambientes donde se pueda controlar la temperatura y humedad ambiental, permitiendo que haya la circulación de aire en el sitio de almacenamiento.

Los granos deberán ser procesados y almacenados con la menor cantidad de humedad posible y el máximo de materia seca, el manejo ideal sería excluir los granos que presenten daño físico como fragmentaciones, grietas o cualquier otra alteración, para evitar el establecimiento de plagas o el desarrollo de hongos. Los depósitos y almacenamientos para estas materias primas deberán tener un control estricto de temperatura y humedad.

Antes de utilizar los granos y forrajes para alimentar los animales es importante realizar un análisis toxicológico que nos permita conocer los grados de contaminación de cada uno de ellos, conociendo los resultados de los análisis realizados podremos determinar las estrategias y manejos a seguir para evitar que impacte de manera negativa la salud y la eficiencia productiva de la especie que lo consumirá.

Cuando de manera inevitable se tengan que usar materias primas contaminadas con micotoxinas en la alimentación animal es importante considerar los factores de riesgo y el impacto que podrán generar en los animales que los consumirán, es recomendable desechar las partes que muestren una contaminación evidente por hongos (ensilados y henificados), además el uso de aditivos como adsorbentes de micotoxinas adicionados en las raciones terminadas capturarán las micotoxinas ingeridas por el animal, evitando de manera importante la absorción y almacenamiento en los órganos blanco y preservando la salud animal de una mejor manera.

Otros elementos que logran disminuir la toxicidad de las micotoxinas son el uso de forrajes con altos niveles de proteína y digestibilidad, de igual manera el uso de sustancias buffer como amortiguadores del pH ruminal disminuirán los efectos negativos de estas.

V. CONCLUSIONES

Al ser imposible obtener materias primas libres de contaminantes micotoxicológicos para la alimentación humana y animal, es necesario hacer cumplir estrictamente los niveles máximos permisibles en cada una de las materias primas que se destinaran para el consumo en las diferentes especies, con el objetivo de preservar en primer lugar la salud pública y animal.

Evitar considerar a los agentes adsorbentes de micotoxinas como una solución definitiva en los procesos de intoxicación en los sistemas de producción animal. Tomar como mejor alternativa la prevención de la contaminación de las materias primas que se utilizaran para la alimentación de las diferentes especies.

Las medidas preventivas estarán dirigidas a la producción de granos y forrajes con el menor grado de contaminación posible por hongos y micotoxinas, un adecuado manejo en los procesos de conservación y almacenamiento hasta el momento de ser utilizados. Es indispensable realizar análisis toxicológicos de laboratorio de cada ingrediente antes de elaborar las dietas que consumirá la especie manejada, repitiendo este procedimiento en cada embarque recibido de las distintas materias primas.

Cuando los resultados de laboratorio reporten niveles por arriba de los máximos permisibles en las diferentes materias primas y/o en las raciones terminadas, las estrategias que mejores resultados reportan son: Realizar diluciones de la materia prima contaminada con otra de la misma naturaleza pero con niveles mínimos de contaminación, hasta conseguir grados de contaminación moderados o bajos, esto se verá reflejado en la ración final de manera directa, otro método que ayudará a disminuir el impacto de la contaminación micotoxicológica en la salud del ganado y en sus parámetros productivos es el uso de aditivos buferizantes y la utilización de forrajes altamente digestibles con valores importantes de proteína cruda (alfalfa, rye grass, etc.), y finalmente la adición de un adsorbente de micotoxinas de buena calidad evitará pérdidas económicas importantes en la unidad de producción.

VI. LITERATURA CITADA

1. Applebaum, R.S., Brackett R.E., Wiseman, D.W., Marth, E.H., 1982. Responses of dairy cows to dietary aflatoxin: Feed intake and yield, toxin content and quality of milk of cows treated with pure and impure aflatoxin. *J. Dairy Science*. 65(8): 1503-1508.
2. Araguas, C., Gonzalez-Penas, E. y De Cerain, A.L., 2005. *Food Chemistry* 92:459-464.
3. Aranguren, E., Argüelles, M., 2009. Detección de aflatoxina M1 en quesos frescos comercializados en el municipio de Yopal, Casanare, mediante la técnica de ELISA. Tesis Universidad Javeriana, Bogotá. 25 p.
4. Avantiaggiato, G., Solfrizzo, M., Visconti, A., 2005. Recent advances on the use of adsorbent materials for detoxification of *Fusarium* mycotoxins. *Food Addit Contam.* 29(6):507-515.
5. Battacone, G., Nudda, A., Palomba, M., Pascale, M., Niccolusi, P., Pulina, G., 2005. Transfer of aflatoxin B1 from feed to milk and from milk to curd and whey in dairy sheep feed artificially contaminated concentrates. *J. Dairy Science*. 88(9):3063-3069.
6. Bauzá, R., 2007. Las micotoxinas, una amenaza constante en la alimentación animal. (en línea). s.n.t. pp.21-28. Consultado 30 de abril 2017. Disponible en http://www.fagro.edu.uy/suinos/apoyo_prod/alimentacion/Bauza,2007_Micotoxinas.pdf.
7. Bentancort, C.M.E. y Hugo, B.M.A. 2012. Alternativa Técnica Para la Reducción de la Presencia de Aflatoxina M1 en Leche. Tesis. Facultad de Agronomía, Universidad de la República. Uruguay. 1-76.
8. Bezuidenhout, S.C., Gelderblom, W.C.A., Gorst-Allman, C.P., Horak, R.M., Marasas, W.F.O., Spiteller, G. and Vleggaar, R., 1988. Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*. *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications* 743-745.

9. Bhat, R.V., Vasanthi, S., 1999. Contaminación por micotoxinas y piensos. Tercera Conferencia Internacional FAO/OMS/PMA sobre Micotoxinas, Túnez.
10. Bhatnagar et al., 2003. Mycotoxins: Current issues in U.S.A. Meeting The Mycotoxin Menace Book.
11. Biehl, M.L., Prelusky, D.B., Koritz, G.D., Hartin, K.E., Buck, W.B., Trenholm, H.L., 1993. Biliary excretion and enterohepatic cycling of Zearalenone in mature pigs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 121:152-159.
12. Bolger, M. et al., 2001. Fumonisin. JECFA n°47, Ginebra.
13. Brasil, 2011. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n. 7, de 18 de fevereiro de 2011. Límites máximos tolerados para micotoxinas en alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília.
14. Bueno, D.J. 2011. Utilización de secuestrantes de micotoxinas. (en línea). s.n.t. s.p. Consultado 19 de abril 2017. Disponible en http://www.wattagnet.com/Utilizacion_de_secuestrantes_de_micotoxinas.html.
15. Bullerman, L., Bianchini, A., 2007. Stability of mycotoxins during food processing. *International Journal of Food Microbiology.* 119:140-146.
16. Bünger, J., Westphal, G., Mönnich, A., Hinnendahl, B., Hallier, E. and Müller, M., 2004. Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins. *Toxicology* 202:199-211.
17. Burdaspal, P. 1998. Aflatoxinas en alimentos. *Alimentaria*, 10:20-27.
18. Calnek, B., Barnes, H. C., Beard, W., Reid y Yorder, H. 1995. Enfermedades de las aves. Ed. Manual Moderno, México.
19. Canada, 2012. Health Canada. Canadian Standards (Maximum Levels) for Various Chemical Contaminants in Food.
20. Cantley, D.C., Redmer, D.A., Osweiler, G.D. and Day, B.N., 1982. Effects of zearalenone mycotoxin on luteal function in gilts. *J. Anim. Sci.* 55:104.

21. Carrillo, L y Audisio, M.K., 2007. Manual de microbiología de los alimentos. 1ª. Edición, Impreso por la Asociación Cooperadora de la Facultad de Ciencias Agrarias, Unju, San Salvador de Jojoy, Argentina. Cap. 9, pp. 89-101.
22. Carvajal, M., 2013. Transformación de la Aflatoxina B1 de alimentos, en el cancerígeno humano, aducto AFB1-ADN. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas. 16:109-120.
23. Carvajal, M., Rojo, F., Méndez, I., Bolaños, A., 2003. Aflatoxin B1 and its intercoveterting metabolite aflatoxicol in milk: the situation in Mexico. Food Additives and Contaminants. 20(11):1077-1086.
24. Celik, K., Denli, M. y Savas, T., 2003. Revista Brasileira de Zootecnia 32:615-619.
25. Coker, R.D., 1997. NRI Bulletin 73. Chadham, UK: Natural Resources Institute.
26. Conkova, E., Laciakova, A., Kovac, G., Seidel, H., 2003. Fusarial Toxins and Their Role in Animal Diseases. Elsevier Science. The Veterinary Journal 165:214-220.
27. Coppock, R.W., Chistian, R.R.G., Jacobsen, B.J., 2012. Aflatoxins. En: Gupta, J. Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles. 2do. Ed. Amsterdam, Elsebier, P. 1181-1199.
28. Corona, O.L., Hernandez, M.A., Hernandez, F., Rojas, F., Portillo, R., Lara, B.H., 2009. Propiedades de adsorción en zeolitas con anillos de 8 miembros I. Microporosidad y superficie externa. Revista Materia 14(3): 918-931.
29. Council for Agricultural Science and Technology (CAST), 2003. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal and Human Systems. Instructional Technology Center, Iowa State University, Ames, Iowa, USA. Pp 199.
30. Creppy, E.E. 2002. Toxicology Letters 127:19-28.
31. Chang, K., Kurtz, H.J. and Mirocha, C.J., 1979. Effects of the mycotoxin zearalenone on swine reproduction. Am. J. Vet. Res. 40:1260-1267.
32. Chavarrías, M., 2006. Evaluación y efectos de la ocratoxina A. Revista Eroski Consumer.

33. D' Mello, J.P.F. y Mcdonald, A.M.C.1997. *Animal Feed Sci. Technol.* 69: 155-166.
34. Daković, A., Tomasević-Canović, M., Rottinghaus, G., Dondur, V., Masic, Z., 2003. Adsorption of Ochratoxin A on octadecyldimethyl benzil ammonium exchanged-clinoptilolite-heulandite tuff. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 30:157-165.
35. Dänicke, S., Valenta, H., Doll, M., Ganter, M., Flachousky, G., 2004. On the Effectiveness of Adetoxifying Agent in Preventing Fusario-toxicosis in Fattening Pigs. *Anim. Feed Sci. Technol.* 114:141-157.
36. De la Torre, H. M. E., Sánchez, R. D., Galeana, S. E., Plascencia, D. J., 2013. Fumonisin. Síntesis y función en la interacción *Fusarium verticillioides* – maíz. *Revista Especializada en Ciencias Químico – Biológicas.* Vol. 17, núm. 1.
37. De María, P., Mauris, V., Pose, H., Sabbia, J., 2008. Micotoxinas en ganado lechero; Manual práctico. Montevideo, s.e. pp.8-14.
38. Denli, M. y Pérez, J.F. 2006. Contaminación por micotoxinas en los piensos: Efectos, tratamiento y prevención. *Memorias "XXII Curso de Especialización FEDNA"* Barcelona, España. Pp. 1-15.
39. Dennis, P. and Hsieh, H. 1981. "Metabolism and Transmission of Mycotoxins". *International Symposium and Workshop on Mycotoxins.* September, Cairo, Dokki, Egypt, *Proceedings International Symposium on Mycotoxins.*1983. Pp.151-165.
40. Devegowda, G., Raju, M. V. L., Afzali, N. and Swamy, H.V. 1998. Mycotoxin picture worldwide: novel solutions for their counteraction. In: *Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of the 14th Annual Symposium* (T.P.Lyons and K.A Jacques eds.), Nottingham University Press. Pp. 241-255.
41. Díaz, D. and Smith, T., 2008. Mycotoxin sequestering agents: practical tools for the neutralisation of mycotoxins. En: Díaz, D. *The Mycotoxin blue book.* Nottingham, United Kingdom, Nottingham University Press. Pp 323-339.

42. Díaz, D.E., 2005. The Mycotoxin Blue Book. Edited by Duarte Díaz. Nottingham University Press. Pp. 1-3, 339.
43. Díaz, G. 2005. Micotoxinas y micotoxicosis de importancias en salud humana en Colombia. Memorias IX Congreso Nacional de Avicultura. Federación Nacional de Avicultura. Caracas, Mayo 11-14. CD Rom.
44. Dicostanzo, A., Johnston, L.W.H. and Murphy, M., 1996. A Review of the effects of molds and mycotoxins in ruminants. *Prod. Anim. Sci.* 12:138-150.
45. Ding, X., Kaminsky, L.S., 2003. Human extra hepatic cythochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 43:149-73.
46. Dragacci, S., Grosso, F., 2001. Immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography for determination of aflatoxin M1 in liquid milk. *J of AOAC int.* 84(2):437-443.
47. Edds, G. T. 1979. Aflatoxins. Pp. 80–164. Conference on mycotoxins in animal feeds and grains related to animal health. National Technical Information Service, Springfield, Virginia.
48. Edwards, S.G. et al., 2002. *Mycological Research* 106:1005.
49. European Commission (CE), 2002. Health e Consumer protection directorate general. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol SCF/CS/CNTM/MYC/27 Final.
50. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, 2011. 9(6):2197.
51. Fink, J., 1999. Mycotoxins: their Implications for Human and Animal Health. *The Veterinary Quarterly.* 21:115-120.
52. Fink-Gremmels, J., 2008. Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy milk: A review. *Food Addit Contam.* 25(2):172-180.
53. Flowers, B., Cantley, T. and Day, B.N., 1987. A comparison of the effects of zearalenone and estradiol benzoate on reproduction during the estrous cycle in gilts. *J. Anim. Sci.* 65:1576-1578.

54. Food and Agriculture Organization (FAO), 2003. Manual sobre la aplicación del Sistema de Análisis de Peligros y de Puntos Críticos de Control (APPCC) en la prevención y control de las micotoxinas. Estudio FAO Alimentación y Nutrición N° 73, Roma. Italia.
55. Food and Drugs Administration (FDA), 2004. Compliance program guidance manual. Chapter 7. Molecular Biology and Natural Toxins. Mycotoxins in domestic foods. P. 4.
56. Franco, V.D.E., 2012. Tesis: Modificación química de la estructura de aluminosilicatos para incrementar la capacidad de adsorción de la Toxina T-2. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Unidad de Biología y Prototipos, Laboratorio de Biogeoquímica, UNAM.
57. Gallego-Fernández, A., 2011. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Madrid: Colección Docencia Universitaria. p. 7-32.
58. García, A., Martínez, R., Ordóñez, J., González, E., 2004. *In vitro* binding ability of Ochratoxin A by Commercial Mycotoxin Binders available in Mexico. *Vet. Mex.* 35: 351-358.
59. Gargees, M. and Shareef, A., 2008. Mycofix ameliorative effect on Newcastle disease antibody production in broiler chickens during aflatoxicosis. *Iraqi J. Vet. Sci.* 22:29-34.
60. Gelderblom, W. C. A., K. Jaskiewicz, W. F. O. Marasas, P. G. Thiel, R. M. Horak, R. Vleggaar, and N. P. J. Kriek. 1988b. Fumonisin: Novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl Environ Microbiol* 54:1806– 1811.
61. Gimeno, A. (2011). El impacto negativo de algunas micotoxinas en el ganado vacuno lechero. En www.engormix.com (Sección Micotoxinas en Español).
62. Gimeno, A. 2005. Aflatoxina M1 en leche. Riesgos para la Salud Pública, Prevención y Control. Disponible en http://www.engormix.com/aflatoxina_m1_leche_riesgos_s_articulos_372_MYC.htm, 8 de Junio, 2014.

63. Gimeno, A. y Martins, M.L. 2003. Micotoxinas y Micotoxicosis en Animales y Humanos. Editado por: Special Nutrients Inc. Miami Florida, U.S.A.
64. Gómez, C. B. y Rivera, R. Ch., 2017. Control de micotoxinas en la alimentación del vacuno lechero. Revista Actualidad Ganadera.
65. Grenier, B., 2016. ¿Pueden los niveles bajos de micotoxinas perjudicar a la industria avícola? Revista BM editores.
66. Groopman, J.D., Kensler, T.W. and Wild, C.P., 2008. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries Annual review of public Health 29:187-203.
67. Guengerich, F.P., Munro, A.W., 2013. Unusual cythochrome P450 enzymes and reactions. J Biol. Chem. 288:17065-73.
68. Guengerich, F.P., Rendic, S., 2010. Update information on drug metabolism systems 2009, part I. Curr Drug Metab. 11:1-3.
69. Guengerich, F.R., 2012. Cytochromes P450. In: Azenbacher P, Zanger UM editors. Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA Weinheim; p. 27-66.
70. Halasz, A., Latsztity, T., Abonyi and Bata A., 2009. Decontamination of Mycotoxin - containing food and feed by biodegradation. Food Reviews International 25:284-298.
71. Hardman, J.G. and Lee, E., 2001. The Pharmacological Bassis of Therapeutics. 10 ed., editors. Goodman & Gilman's. Ed. Mc Graw Hill, New York.
72. Harrison, L.R., Colvin, B.M., Grenne, J.T., Newman, and Cole, J.R., 1990. Pulmonary edema and hydrothorax in swinw produced by fumonisin FB1, a toxic metabolite of Fusarium moniliforme. J. Vet. Diagn. Invest. 2:217-222.
73. Helderblom, W.C., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F., Thiel, P.G., Horak, M., Vleggar, R., and Kriek, N.P., 1988. Fumonisins novel mycotoxins whit cáncer-promoting activity produced by Fusarium moniliforme. Appl. Environ. Microbiol. 54:1806-1811.

74. Hesseltine, C.W., 1976. "Conditions Leading to Mycotoxin Contamination of Foods Feeds" in *Mycotoxins Other Fungal Related Food Problems*. Joseph V. Rodricks (Ed), American Chemical Society, Washington D. C., pp. 1-22.
75. Hussein, H.S. and Brasel, J.M., 2001. Toxicity, metabolism and impact of micotoxins on humans and animals. *Toxicology*. 167:101-134.
76. Huwig, A., Freimund, S., Kappeli, O. y Dutler, H., 2001. *Toxicology Letters*. 122:179-188.
77. International Agency for Research on Cancer (IARC), 1993. 56:245-395.
78. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Summary of data reported and evaluation. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 82., Lyon.
79. Iqbal, S., Asi, M. and Jinap, S., 2013. Variation of aflatoxin M1 contamination in milk and milk products collected during whinter and summer seasons. *Food Control* 34: 714-718.
80. JECFA, 1996. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contamints. WHO Food Additive Series 35. World Health Organisation.
81. JECFA, 2000. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 53 rd Repord. Safety Evaluation of Certain Food Additives. WHO Food Additives Series 44.
82. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001. Aflatoxins B, G and M. Report TRS 906-JECFA 56/8.
83. Karl, A., Dawson, J.E., Kudupoje, M. 2001. Understanding the adsorption characteristics of yeast cell Wall preparations associated with mycotoxin binding. In: *Alltech's Anuall Symposium (17th., 2001, Nottingham)*. Proceedings. Champanelle, s.e. pp.169-181.
84. Klaassen, C.D., 2001. *Toxicology the Bassic Science of Poisons*. 6 ed., editors. Casarett & Doull's. Ed. Mc Graw Hill, New York.

85. Kong, C., Youp-Shin, S., Gyun-Kim, B., 2014. Evaluation of Mycotoxin sequestering agents for Aflatoxin and Deoxynivalenol: An *in vitro* approach. Springer Plus 3: 346-349.
86. Korostelava, S.N., Smith, T.K. and Boermans, H.J., 2007. Effects of feedborne Fusarium mycotoxins on the performance, metabolism and immunity of dairy cows. J. Dairy. Sci. 90:3867-3873.
87. Kubena, L.F., Harvey, R.B., Bailey, R.H., Buckey, S.A. and Rottinghaus, G.E., 1998. Effects of a hydrated sodium calcium aluminosilicate (t-bind) on mycotoxicosis in young broiler chickens. Poultry Sci. 77: 1502-1509.
88. Kuiper-Goodman, T. 1994. Prevention of human mycotoxicoses through risk assessment risk management. En Miller J. D. y H. L. Trenholm (Eds) Mycotoxins in Grain, Compounds other than Aflatoxin. Eagan Press, St. Paul, MN. Pp.439-469.
89. Kuiper-Goodman, T., P. M. Scott and H. Watanabe. 1987. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 7:253-306.
90. Lara, J. 2003. Métodos de Determinación, Identificación y Control de Micotoxinas en Ingredientes para la Nutrición Animal, NUTEK.
91. Lawlor, P.G. y Lynch, P.B., 2001. Peer Review 54:117-120.
92. Lesson, A., Diaz, G. and Summers, J. D. 1995. Poultry Metabolic Disorders and Mycotoxins. Univ. Guelph. Ontario, Canadá.
93. Mallman, C.A., 2017. Micotoxinas, cómo gestionar el riesgo y reducir el problema. Disponible en www.avicultura.info.
94. Marroquin-Cardona, A., Deng, Y., Taylor, J., Hallmark, C., Johnson, N., Phillips, T., 2009. *In vitro* and *in vivo* characterization of mycotoxin-binding additives used for animal feeds in Mexico. Food Addit Contam 26: 733-743.
95. Martins, M.L., 2011. Micotoxinas y micotoxicosis en animales y humanos. (en línea). 3ª. ed. Miami, FL, s.e. Consultado 30 abril 2017. Disponible en <http://specialnutrients.com/pdf/book/3%20edicion%20MICOTOXINAS%20RL%20Secure.pdf>.

96. Masoero, F., Gallo, A., Moschini, M., Piva, G. and Diaz, D., 2007. Carryover of aflatoxin from feed to milk in dairy cows with low or high somatic cell counts. *Animal*; 1(9):1344-1350.
97. Matossian, M. K. 1989. *Poisons of the Past: Molds, Epidemics, and History*. Yale University Press, New Haven, Connecticut. Pp.190.
98. McKinnon, R.A., Sorich, M.J., Ward, M.B., 2008. Cytochrome P450, part I: multiplicity and function. *J Pharm Pract Re*. 38:55-7.
99. Miller, D.M. and Wilson, D.M., 1994. *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary and Agricultural Significance*. Eaton, D.L. and Groopman, J.D. (Eds.) Academic Press. N.Y. pp: 347-364.
100. Mobashar, M., Blank, R. and Sudekum, K.H., 2010. Ochratoxin A in Ruminants – A Review on its Degradation by Gut Microbes and effects on animals. *Toxins* 2:809-839.
101. Mostrom, M.S. and Jacobsen, B.J., 2011. Ruminant Mycotoxicosis. *Veterinary Clinical North America Food Animal Practice*. 27(2):315-344.
102. Murcia, R.H.W., 2010. Micotoxinas y Aflatoxina B1, un problema en salud animal. *Teoría y Praxis investigativa*, Vol 5- No. 2, Julio-Diciembre 2010. Centro de investigación y desarrollo. CID/Fundación Universitaria de área Andina. Bogotá, Colombia.
103. Muzaffer, D. y Pérez, J.F., 2006. XXII Curso de especialización FEDNA, Barcelona, España. 11-12.
104. Norma Oficial Mexicana NOM-188-SSA1-2002. *Productos y Servicios. Control de aflatoxinas en cereales para consumo humano y animal. Especificaciones sanitarias*.
105. Norma Oficial Mexicana NOM-243-SSA1-2010. *Productos y Servicios. Leche, Formula Láctea, Producto Lácteo Combinado y Derivados Lácteos. Disposiciones y Especificaciones Sanitarias. Métodos de prueba*.
106. Omura, T., 2011. Recollection of the early years of the research on cytochrome P450. *Proc Jpn Acad Scr B Phys Biol Sci*. 87:617-40.
107. Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS), 1983. *Micotoxinas. Criterios de la salud ambiental, Publicación Científica* 11:453, Washington, USA.

108. Osuna, O. 1989. Control de las micotoxicosis en el campo avícola. Memorias "Curso de Actualización sobre Micotoxicosis Aviar" ANECA, México. Pp. 82-89.
109. Pan, D., García y Santos, S., Bettucci, L., 2016. *In vitro* evaluation of sequestering agents for Aflatoxins. *Veterinary*. Montevideo. Vol. 52, 201:23-27.
110. Patterson, D.S., Glancy, E.M. and Roberts, B.A. 1980. "The carry-over of aflatoxin M1 into the milk of cows fed rations containing a low concentration of aflatoxin B1". *Food Cosmet. Toxicol.*18: 35-37.
111. Patterson, R. and Young, L.G., 1993. *Can. J. Animal Sci.* 73:615-624.
112. Peña, B.S.D., 2006. *Sociedades Rurales, Producción y Medio Ambiente*, Cap. Micotoxinas y Ficotoxinas, Vol. 6. Departamento de Producción Agrícola y Animal, Laboratorio de Toxicología, UAM-Xochimilco. pp. 75-80.
113. Phillips, T.D., Afriyie-Gyawu, E., Williams, J., Huebner, H., Ankrah, N.A., Ofori-Adjei, D. et al., 2008. Reducing human exposure to aflatoxin through the use of clay: A review. *Food Addit Contam.* 25(2):134-145.
114. Phillips, T.D., Clement, B.A., Kubena, L.F. and Harvey, R.B. 1990. Detection and detoxification of aflatoxins: Prevention of aflatoxicosis and aflatoxin residues with hydrated sodium calcium aluminosilicate. *Vet. Hum. Toxicol.* 32:15-19.
115. Pittet, A., 1998. *Rev. Med. Vet.* 149:479-492.
116. Pompa, G., Montesissa, C., Di Lauroa, F.M. and Fadini, L., 1986. The metabolism of zearalenone in subcellular fractions from rabbit and hen hepatocytes and its estrogenic activity in rabbits. *Toxicology* 42(1):69-75.
117. Prandini, A., Tansini, G., Sigolo, S., Filippi, L., Laporta, M. and Piva, G., 2009. On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products. *Food Chem Toxicol.* 47(5):984-991.
118. Ramírez, S. A. L., 2015. www.es.slideshare.net/almaramirez/arcillas-55418303.
119. Ramos, A.J., Fink-Gremmels, J. and Hernández, E., 1996. *J. Food Prot.* 59:631-641.

120. Reddy, A. R., Reddy, V. R., Rao, P. V. and Yadagri, B. 1982. Effect of experimentally induced aflatoxicosis on the performance of comercial broiler chickens. J. Anim. Sci., 52:405-410.
121. Rendic, S., Guengerich, F.P., 2012. Contributions of human enzymes in carcinogen metabolism. Chem. Res. Toxicol. 25:1316-83.
122. Requena, F., Saume, E., León, A. 2005. Revisión Micotoxinas: Riesgos y prevención. Instituto Nacional de Investigación Agrícola. Zootecnia Tropical 23 (4): 393-410.
123. Ribelin, W.E., Fukushima, K. and Still, P.E., 1978. The toxicity of ochratoxin A to ruminants Can. J. Comp. Med. 42:172-176.
124. Richard, J., 2007. Some major mycotoxins and their micotoxicoses-An overview. International Journal of Food Microbiology 119(1-2):3-10.
125. Riley, R.T., 1998. Mechanistic interactions of mycotoxins: theoretical considerations. In Mycotoxins in Agriculture and Food Safety (Ed. K.K.Sinha and D.Bhatnagar) Marcel Dekker ink; New York, 227-253.
126. Rodríguez, J.C., Carriazo, J., Corredor, P., Molina, R., Moreno, S. 2008. Síntesis de materiales microcompuestos de polianilina/arcilla: Caracterización y evaluación de su actividad como agentes anticorrosivos. Revista Colombiana de Química. Vol. 37, no. 3, Bogotá, Colombia.
127. Rodríguez, S.P., 2011. Importancia de las Aflatoxinas y Fumonisinias en algunos animales domésticos. Conexión Agropecuaria JDC, Vol. 1, No. 1 Julio-Diciembre, Tunja, Boyacá, Colombia. Pp45-56.
128. Ruiz, B., 2016. Va en aumento la incidencia de micotoxinas en el mundo. Disponible en www.wantagnet.com.
129. Sabater-Vilar, M., Malekinejad, H., Selman, M., van der Doelen, M., Fink-Gremmels, J., 2007. *In vitro* assesment of adsorbents aiming to prevent Deoxynivalenol and Zearalenone mycotoxicoses. Mycopathology 163: 81-90.
130. Sanchis, V. et al., 2000. Revista Iberoamericana de Micología. 17:S69.
131. Santos, G., Naherer, K., Encarnacao, P. 2016. Prevalencia de micotoxinas en los ingredientes de alimentos acuícolas. International Aquafeed.
132. Scotte, P.M., 1998. Revista Médica Veterinaria. 149:543-548.

133. Schatzmayr, G., Zehner, F., Taubel, M., Schatzmayr, A., Klimitsch, A., Loibner, P. and Binder, E.M., 2006. Microbiologicals for deactivating mycotoxins. *Mol. Nutr. Food Res.* 50:543-551.
134. Seeling, K., Danicke, S., Valenta, H., Van Egmond, H.P., Schothorst, R.C., Jekel, A.A., Lebzein, P., Schollenberger, M., Razzazi-Fazeli, E. and Flachowsky, G., 2006. Effects of Fusarium toxin contaminated wheat and feed intake level on biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. *Food Addit. Contam.* 23(10):1008-1020.
135. Servior, D.K., Pelkonen, O., Ahokas, J.T., 2012. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem Cell. Biol.* 44:257-61.
136. Sharma, R. P. 1993. Immunotoxicity of mycotoxins. *J. Dairy Sci.*, 76:892-897.
137. Sharma, R. P. 2004. Mycotoxins in the food chain: a look at their impact in immunological responses. *Proc. Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. 20vo Annual Symposium Alltech.* Pp. 306-314.
138. Shetty, P.H. and Jespersen, L., 2006. Trends in Food Science and Technology 17:48-55.
139. Shundo, L., Navas, S.A., Lamardo, L.C.A., Ruvieri, V., Sabino, M. 2009. Estimate of aflatoxin M1 exposure in milk and occurrence in Brazil. *Food Control* 20:655-657.
140. Sieber, R. and Blanc, B. 1978. "Zur Ausscheidung von Aflatoxin M1 in die Milch und dessen Vorkommen in Milch und Milchprodukten – eine Literaturübersicht". *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung un Hygiene*, 69: 477-491.
141. Skrbic, B., Zivancev, J., Durisic-Mladenovic, N. and Godula, M., 2012. Principal mycotoxins in wheat flour from the Serbian market: Levels and assessment of the exposure by wheat-based products. *Food Control.* 25:389-396.
142. Smith, T. K. 1982. Influence of mycotoxins on protein and aminoacid utilization. *Federation Proceedings*, 41:2828-2832.

143. Smith, T.K., 2003. Micotoxinas: ¿Cuánto nos está costando producir con ellas y cómo podemos prevenirlas? Actualización sobre Micotoxinas en alimentos para ganado y aves. Jornadas Bovinas Alltech. Noviembre, Querétaro, México.
144. Soriano del Castillo, J.M., 2007. Micotoxinas en alimentos. Barcelona, Días de Santos, 393 p.
145. Sreemannarayana, O., Frohlich, A., Vitty, T.G., Marquadt, R.R. and Abramson, D., 1988. Studies of tolerance and disposition of Ochratoxin A in young calves. J. Anim. Sci. 66:1703-1711.
146. Stanley, V.G., Ojo, R., Woldesenbet, S., Hutchinson, D.H. and Kubena, L.F., 1993. Poultry Sci. 72:1867-1872.
147. Starkl, V. 2008. Biotransformación, adsorción, bioprotección; tres estrategias combinadas garantizan el éxito en el control de micotoxinas. (en línea). s.n.t. s.p. Consultado 19 abr. 2016. Disponible en <http://www.engormix.com/MAMicotoxinas/articulos/biotransformacionadsorcion-bioproteccion-tres-t2110/251-p0.htm>.
148. Sweeney, M.J. and Dobson, D.W., 1998. Int. J. Food Micr. 43.
149. Tapia Salazar, M., García Pérez, O.D., López, M.N., Ricque-Marie, D., Villareal-Cavazos, D., Cruz-Suarez, L.E. 2010. Usos de secuestrantes para disminuir la toxicidad de micotoxinas en alimentos para acuicultura. Programa Maricultura (en línea). México, Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Biológicas. Pp.514-546. Consultado 18 de abril 2017. Disponible en http://www.uanl.mx/utilerias/nutricion_acuicola/X/archivos/20-MireyaTapia.pdf.
150. Thieu, N, Ogle B., Pettersson, H., 2008. Efficacy of bentonite clay in ameliorating aflatoxicosis in piglets fed aflatoxin contaminated diets. Trop Anim Health Prod 40: 649-656.
151. Tiemann, U. and Danike, S., 2007. In vivo and in vitro effects of the mycotoxins zearalenone and deoxynivalenol on different non-reproductive and reproductive organs in female pigs: A Review. Food Addit Contam. 24(3):306-314.

152. Turner, W.N., Subrahmanyam, S. and Piletsky, S.A., 2009. Analytical methods for determination of mycotoxins: A Review. *Analytica Chimica Acta* 632:168-180.
153. Upadhaya, S.D., Park, M.A. and Jong, K.Ha., 2010. Mycotoxins and Their Biotransformation in the Rumen: A Review. Department of Agricultural Biotechnology, Research Institute for Agriculture and Life Science, College of Agriculture and Life Sciences, Seoul National University, Korea. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* Vol. 23, No. 9: 1250-1260.
154. Urrego, J.R. y Díaz, G.L., 2006. Aflatoxinas: Mecanismos de Toxicidad en la Etiología de Cáncer Hepático celular. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colombia* Vol. 54 No. 2.
155. Van Egmond, H.P. 1989. "Aflatoxin M1: Occurrence, Toxicity, Regulation" in *Mycotoxins in Dairy Products*. Hans P. Van Egmond (Ed.) Elsevier Applied Science, London and New York. Chapter 2, pp.11-55.
156. Van Rensburg, S. J. and Altenkirk, B. 1974. *Claviceps purpurea*: Ergotism. Pp. 69–96. In I. F. H. Purchase (Ed.). *Mycotoxins*. Elsevier, New York.
157. Van Rensburg, S.J. and Altenkirk, B., 1974. *Claviceps Purpurea*: Ergotism. pp. 69-96. In I.F.H.Purchase (Ed.). *Mycotoxins* Elsevier, New York.
158. Verma, J., Swain, B.K. and Johri, T.S., 2002. *J. Sci. Food. Agric.* 82:1412-1417.
159. Wang, P., Afriyie-Gyawu, E., Tang, Y., Johnson, N., Xu, L., Tang, L., Huebner, H., Ankrah, N.-A., Ofori-adjai, D., Ellis, R.W., Jolly, P., Williams, J., Wang, J.-S., Phillips, T.D. 2008. Novasil clay intervention in Ghanaians at high risk for aflatoxicosis; II. Reduction in biomarkers of aflatoxin exposure in blood and urine. *F Add. And cont.* 25: 622-634.
160. Wartha, B., Sulyoka, M., Fruhmamb, P., Berthillera, F., Schuhmachera, R., Hamednerb, C., Adamc, G., Fröhlichb, J. and Krskaa, R., 2012. Assessment of human dioxynivalenol exposure using an LC-MS/MS based biomarker method. *Toxicol Lett.* 211:85-90.

161. Whitlow, L. and Hagler, W. 2002. Mycotoxin contamination of feed stuffs. An additional stress factor for dairy cattle. North Carolina State University. Department of Animal Science. Disponible en línea. http://www.cals.ncsu.edu/an_sci/extension/dairy/mycoto-1.pdf. 9 de febrero, 2015.
162. Whitlow, L.W., Hagler. W.M. s.f. An association of mycotoxins with production, health and reproduction dairy cattle and guidelines for prevention and treatment. (en línea). s.n.t. pp.401-419. Consultado 2 mayo. 2017. Disponible en <http://ergomix.com/MA-mycotoxins/articles/association-mycotoxins-production-health-t702/DL%20-p0.htm>.
163. WHO, 1990. Selected Mycotoxins: Ochratoxins, Trichothecenes, Ergot. Environmental Health Criteria 105. Ginebra.
164. Wood, E. 1992. Mycotoxins in food and feeds in the United States. J. Anim. Sci., 70:3941-3949.
165. World Health Organization (WHO), 2002. Global Strategy for Food Safety: safer food for better health. Food Safety Programme. Geneva.
166. www. Altech Spain. Blogspot.mx/p/blog-page_1022.html. Consultado 3 de Agosto del 2017.
167. www. Biomin.net/es/especies/rumiantes/micotoxinas/. Consultado 3 de Agosto del 2017.
168. www. blog.cromlab.es/analisis-de-micotoxinas-en-cereales/2014.
169. www. Panachlor.com/. Consultado el 4 de Agosto del 2017.
170. www. Taper.es/micotoxinas/. Consultado 3 de Agosto del 2017.
171. www.nutricionanimal.info.2015. Existe una alta amenaza de presencia de micotoxinas para el 80 % de la población ganadera.
172. Wyatt, R. 1991. Absorción de las micotoxinas de la dieta mediante compuestos químicos. Avicultura Profesional, 8(4):151-153.
173. Yiannikouris A., André, G., Buleon A., Jeminet, G., Canet, I., Francois, J., Bertin, G., Jouany, J., 2004. Comprehensive conformational study of key interactions involved in Zearalenone complexation with beta-D-glucans, Biomacromolecules 5:2176-2185.

174. Yianninkouris, A. and Jouany, J.P., 2002. *Animal Resource*. 51:81-89.
175. Yianninkouris, A. and Jouany, J.P., 2002. Les mycotoxines dans les aliments des ruminants, leur devenir et leurs effets chez l'animal. (en línea). *INRA Prod. Anim.* 15(1):3-16. Consultado 29 abr. 2017. Disponible en http://www6.inra.fr/...prod_anim_2002_15_1_01.pdf.
176. Yianninkouris, A. and Jouany, J.P., 2002. Mycotoxins in feeds and their fate in animals: A Review. *Anim. Res.* 51:81-99.
177. Yoon, Y. and Baeck, Y.J., 1999. *Korean J. Dairy Sci.* 21:291-298.
178. Zhang, T., Zhao, M., Xie, Z., He, J., Liu, L.A., Wei, D.Q., 2012. Recent progress on bioinformatics, functional genomics and metabolomics research of cytochrome P450 and its impact on drug discovery. *Curr Top Med Chem.* 12:1346-55.