

Efectos tóxicos de las micotoxinas en el ser humano

M. Peraica,¹ B. Radić,² A. Lucić³ y M. Pavlović⁴

Las micotoxicosis son enfermedades causadas por micotoxinas, metabolitos secundarios de los mohos. Aunque se producen con más frecuencia en las regiones con clima cálido y húmedo, propicio para el crecimiento de los mohos, también se dan en zonas templadas. La exposición a las micotoxinas se produce sobre todo por ingestión, pero también por contacto cutáneo y por inhalación. A menudo los profesionales de la medicina no reconocen las micotoxicosis, salvo cuando afectan a gran número de personas. En el presente artículo se examinan diversos brotes de micotoxicosis en los que la etiología de la enfermedad se ha visto corroborada por el análisis de la micotoxina o la identificación de los hongos que la producen. Se analizan los hallazgos epidemiológicos, clínicos e histológicos disponibles en relación con brotes de micotoxicosis causados por la exposición a aflatoxinas, cornezuelo del centeno, tricotecenas, ocratoxinas, ácido 3-nitropropiónico, zearalenona y fumonisinas.

Artículo publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (9): 754–766.

Introducción

Las micotoxinas son metabolitos secundarios de los mohos que ejercen efectos tóxicos sobre los animales y los seres humanos. Dichos efectos sobre la salud animal y humana se conocen como micotoxicosis, cuya gravedad depende de la toxicidad de la micotoxina, del grado de exposición, de la edad y el estado nutricional del individuo, y de los posibles efectos sinérgicos de otros agentes químicos a los que esté expuesto. Las micotoxinas tienen estructuras químicas muy diversas, pero todas son compuestos orgánicos de masa molecular relativamente baja.

Los efectos adversos de los mohos y los hongos se conocían ya en la antigüedad (1). En los siglos VIII y VII a.C se instauró el festival de las «Robigalia» en honor del dios Robigus, a quien era necesario propiciar para proteger el grano y los árboles. Se celebraba el 25 de abril, por ser la época del año en la que era más probable que las cosechas resultaran atacadas por las roñas o el mildiú (2).

En la Edad Media, los brotes de ergotismo causados por alcaloides ergóticos de *Claviceps purpurea* alcanzaron proporciones de epidemia, mutilando y matando a miles de personas en Europa. El ergotismo se conocía también como *ignis sacer* (fuego sacro) o fuego de San Antonio, porque a la sazón se creía que una peregrinación al santuario de San

Antonio aliviaría la intensa sensación de quemazón que padecían las personas afectadas. Las víctimas del ergotismo estaban expuestas a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), sustancia alucinógena que se producía durante el horneado del pan elaborado con trigo contaminado por el cornezuelo del centeno, y a otras toxinas y alucinógenos ergóticos, así como a alcaloides de la belladona procedentes del fruto de la mandrágora, utilizado para tratar el ergotismo (3). Aunque éste no tiene ya consecuencias tan importantes para la salud pública, informes recientes indican que hoy por hoy siguen siendo posibles los brotes de micotoxicosis humanas (4).

Algunas micotoxicosis han desaparecido gracias a medidas de higiene más rigurosas. Por ejemplo, hace varias décadas que no se registra ningún caso de beriberi cardíaco agudo maligno por la citreoviridina («enfermedad del arroz amarillo» o *shoshin-kakke* en japonés), tras suprimirse de los mercados el arroz mohoso. La citreoviridina es un producto metabólico de *Penicillium citreonigrum*, que crece rápidamente en el arroz almacenado tras la cosecha (5), sobre todo en las regiones más frías del Japón (6). Otra micotoxicosis de la que no se registran casos desde hace décadas es la aleucia tóxica alimentaria, frecuente en los decenios de 1930 y 1940 en la URSS. Se debía a la acción de las tricotecenas producidas por cepas de *Fusarium* en el grano sin cosechar.

El interés general por las micotoxinas aumentó en 1960, cuando se declaró en animales de granja de Inglaterra una micotoxicosis transmitida por el pienso y denominada enfermedad X del pavo, de la que más tarde se comprobó que era causada por aflatoxinas. Se descubrió ulteriormente que éstas son hepatocarcinogénicas en animales y seres humanos, lo que fomentó la investigación sobre las micotoxinas.

Existe una larga tradición de uso de algunos mohos para producir queso y salami, así como en la

¹ Toxicólogo, Unit of Toxicology, Institute for Medical Research and Occupational Health, Ksaverska cesta 2, POB 291, HR-10001 Zagreb, Croacia.

² Toxicólogo, Head of Unit of Toxicology, Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croacia.

³ Toxicólogo, Unit of Toxicology, Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croacia.

⁴ Neumólogo, Department of Occupational and Environmental Health, Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croacia.

fermentación de cerveza y vino. También se emplean en la fabricación de fármacos (antibióticos). La clasificación de los metabolitos de los mohos como antibióticos o como micotoxinas se basa en su toxicidad o en sus efectos terapéuticos. Algunos metabolitos de los mohos considerados inicialmente como antibióticos (por ejemplo, la citrinina) resultaron luego ser muy tóxicos (7), y en la actualidad se clasifican como toxinas. Todavía hoy se utilizan los alcaloides del cornezuelo del centeno, entre otras aplicaciones terapéuticas, en el parkinsonismo, como inhibidores de la prolactina, en la insuficiencia cerebrovascular, la migraña, la insuficiencia venosa, las trombosis y embolias, como estimulantes del metabolismo cerebral y periférico, como estimulantes uterinos y como agonistas dopaminérgicos (8).

Los efectos tóxicos de las micotoxinas (por ejemplo, las ocratoxinas, las fumonisinas, la zearaleona, etc.) se conocen sobre todo por la veterinaria. Las micotoxicosis, que pueden producirse tanto en los países industrializados como en los países en desarrollo, surgen cuando determinadas condiciones ambientales, sociales y económicas se combinan con condiciones meteorológicas (humedad, temperatura) que favorecen el crecimiento de los mohos.

Debe pensarse en las micotoxinas como agentes causales cuando una enfermedad afecta a varias personas sin que exista una relación evidente con un agente etiológico conocido, como microorganismos. Dadas las características del comercio actual, pueden producirse micotoxicosis por alimentos contaminados, cultivados localmente o importados, tanto en países en desarrollo como desarrollados. Por consiguiente, el control estricto de los alimentos y los piensos, y unas medidas adecuadas de salud pública, desempeñan un papel importante en la reducción de los riesgos para la salud humana y animal.

La presente revisión sólo aborda los efectos nocivos de las micotoxinas en la salud humana, pero, por ser éstos muchas veces inespecíficos, los resultados de las investigaciones en animales ayudan a comprender los posibles efectos en el ser humano. Dada la disponibilidad de artículos de revisión y libros sobre temas concretos tales como la química, los métodos analíticos, el metabolismo y los efectos económicos de las micotoxinas (9-18), no se abordarán aquí estas cuestiones toxicológicas. Por lo general, las micotoxicosis no se tratan con suficiente extensión en los textos médicos ni forman parte del temario de muchas facultades de medicina. El objetivo de este artículo es resumir el estado actual de nuestros conocimientos sobre los aspectos clínicos de las micotoxicosis, principalmente en el ser humano, y subrayar la importancia de este grupo de toxinas de origen natural.

Cornezuelo del centeno

Cornezuelo del centeno es la denominación común de los esclerocios de especies de hongos pertene-

cientes al género *Claviceps*, que producen alcaloides ergóticos. El esclerocio es la masa fúngica dura y de color oscuro que sustituye a la semilla o el grano de una planta tras su infestación. Los alcaloides ergóticos son también metabolitos secundarios de algunas cepas de *Penicillium*, *Aspergillus* y *Rhizopus* spp. (8).

Los casi 40 alcaloides ergóticos aislados de los esclerocios de *Claviceps* pueden dividirse en tres grupos:

- Derivados del ácido lisérgico (como la ergotamina y la ergocristina).
- Derivados del ácido isolisérgico (como la ergotaminina).
- Derivados de la dimetilergolina (clavinas, como la agroclavina) (12).

La procedencia del cornezuelo del centeno influye mucho en el tipo de alcaloides presentes, así como en el cuadro clínico del ergotismo (19).

Claviceps purpurea produce alcaloides ergotámicos-ergocristínicos, causantes de la forma gangrenosa del ergotismo debido a su actividad vasoconstrictora. Los síntomas iniciales consisten en edema de las extremidades inferiores, acompañado de intensos dolores. Las parestesias van seguidas de gangrena tendinosa, con demarcación indolora de las zonas lesionadas. El último brote registrado de ergotismo gangrenoso se produjo en Etiopía en 1977-1978; afectó a 140 personas y la mortalidad fue elevada (34%) (20).

La otra forma de ergotismo, que cursa con convulsiones y es debida a la intoxicación por los alcaloides clavínicos de *Claviceps fusiformis*, se observó por última vez el año 1975 en la India, cuando resultaron afectadas 78 personas (21, 22). El cuadro clínico se caracterizaba por síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y mareos), seguidos de efectos sobre el sistema nervioso central (sopor, somnolencia prolongada, fasciculaciones, convulsiones, ceguera y parálisis). Los síntomas se iniciaban entre 1 y 48 horas después de la exposición, y no hubo defunciones.

En la actualidad, el ergotismo es sumamente infrecuente, debido sobre todo a que los procesos normales de limpieza y molido del grano eliminan la mayor parte del cornezuelo del centeno, y en las harinas resultantes quedan niveles muy bajos de alcaloides. Además, los alcaloides causantes del ergotismo son relativamente lábiles y por lo general se destruyen durante el horneado y el cocinado.

Aflatoxinas

Las aflatoxinas se producen en los frutos secos, los cereales y el arroz en condiciones de humedad y temperatura elevadas, y constituyen un riesgo para la salud humana que no está suficientemente reconocido. Las dos especies más importantes de *Aspergillus* productoras de aflatoxinas son *A. flavus*, que sólo produce aflatoxinas B, y *A. parasiticus*, que produce aflatoxinas B y G. Las aflatoxinas M₁ y M₂ son

metabolitos oxidativos de las aflatoxinas B₁ y B₂ producidos por los animales tras la ingestión de éstas, aparecen en la leche materna (tanto animal como humana), la orina y las heces. El aflatoxicol es un metabolito reductivo de la aflatoxina B₁.

Las aflatoxinas son compuestos con efectos tóxicos inmediatos, además de inmunosupresores, mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. El principal órgano diana de los efectos tóxicos y carcinogénicos es el hígado. La evaluación de los resultados epidemiológicos y de laboratorio llevada a cabo en 1987 por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) determinó que existen suficientes datos demostrativos del efecto carcinogénico de mezclas naturales de aflatoxinas en el ser humano, las cuales se clasifican por ello como carcinógenos del Grupo 1, salvo en el caso de la

aflatoxina M₁, que se considera posiblemente carcinogénica para el hombre (Grupo 2B) (23).

Se han registrado varios brotes de aflatoxicosis en países tropicales, la mayoría entre adultos de poblaciones rurales con una nutrición deficiente y cuyo alimento básico es el maíz (tabla 1). El cuadro clínico llevaba a sospechar una intoxicación hepática aguda, que se confirmó por las alteraciones morfológicas observadas en las muestras de la necropsia hepática, indicativas de hepatitis tóxica (27). Las tasas de mortalidad en la fase aguda eran del 10%–60%. Transcurrido un año, los supervivientes no presentaban ictericia y la mayoría se habían recuperado clínicamente (26).

La bibliografía recoge un caso de intento de suicidio con aflatoxina B₁ purificada en Estados Unidos, en el año 1966 (29). Una mujer joven ingirió

Tabla 1. Brotes de aflatoxicosis

País	Nº de sujetos	Síntomas y signos	Exposición			Material analizado	Toxina	Histopatología hepática	Referencia
			Origen	Duración	Toxina				
Uganda	1; ^a	Dolor abdominal, edema de las extremidades inferiores, hígado palpable, prolongación del intervalo P-R del ECG, bloqueo de rama derecha	Mandioca	5–30 días	Aflatoxina 1,7 ppm	–	–	Necrosis centrolobulillar, infiltración de polimorfonucleares y fibrina en los sinusoides, degeneración grasa en la zona media	24
India	397; 106	Episodio febril breve, vómitos, anorexia, ictericia, ascitis, edema de las extremidades inferiores, hemorragia gastrointestinal masiva	Maíz	Varias semanas	Aflatoxina B ₁ (5/5) ^b 6,25–15,6 ppm	Suero	Aflatoxina B ₁ (2/7)	Proliferación de los conductos biliares, con fibrosis periductal, células gigantes multinucleadas, citoplasma espumoso, estasis biliar en los conductos biliares, dilatación de los canalículos	25
			Maíz	–	Aflatoxina B ₁ (7/7) ^c < 0,1 ppm	–	–		26
India	994; 97	Fiebre, vómitos, edema pedio, ictericia, hepatomegalia, ascitis, esplenomegalia	Maíz	–	Aflatoxina B ₁ (13/14) 0,01–1,1 ppm	–	–	Proliferación de los colangioliolos, colagenosis perivenosa, obliteración luminal, fibrosis extensa, transformación de los hepatocitos en células gigantes y colestasis moderada o grave	27
Kenya	20; 12	Episodio febril breve, vómitos, molestias abdominales, anorexia, ictericia, edema de las extremidades inferiores, ascitis, taquicardia, dolor a la palpación del hígado (pocas veces hay hepatomegalia), melenas, hemorragias gastrointestinales	Maíz	Varias semanas	Aflatoxina B ₁ (2/2) 3,2–12 ppm, aflatoxina B ₂ (2/2) 1,6–2,7 ppm	Hígado (autopsia)	Aflatoxina B ₁ (2/2)	Necrosis centrolobulillar considerable, ligera infiltración grasa y ausencia de proliferación de los conductos biliares	28
EE.UU.	1; 0	Erupción macular no pruriginosa, náuseas, cefaleas Náuseas	Aflatoxina B ₁ purificada	2 días	Aflatoxina B ₁ 5,5 mg ^d	–	–	Normal	29
			Aflatoxina B ₁ purificada	2 semanas	Aflatoxina B ₁ 35 mg ^d	Orina	Aflatoxina M ₁ (0/1) ^e	Normal	

^a Las cifras en negrita corresponden al número de defunciones.

^b Las cifras entre paréntesis representan el número de casos positivos/número de casos analizados.

^c Muestras de maíz tomadas de las familias afectadas un año después del brote.

^d Dosis total.

^e Tres días después de la ingestión de aflatoxina B₁ purificada.

5,5 mg de aflatoxina B₁ a lo largo de dos días, y seis meses después, un total de 35 mg a lo largo de dos semanas. Después de la primera exposición, ingresó en el hospital con una erupción macular transitoria y no pruriginosa, náuseas y cefalea; la segunda vez sólo refirió náuseas. En ambas ocasiones, tanto la exploración física y radiológica como las pruebas de laboratorio resultaron normales, al igual que la microscopía óptica de las biopsias hepáticas. Un estudio de seguimiento 14 años después no reveló ningún signo o síntoma de enfermedad o de lesiones. Estos hallazgos indican que la hepatotoxicidad de la aflatoxina B₁ podría ser menor en personas bien nutridas que en animales de experimentación, o que el periodo de latencia para el desarrollo de tumores puede superar los 14 años.

En países de África se han detectado aflatoxinas en la sangre de mujeres gestantes y del cordón umbilical de neonatos, así como en la leche materna, con variaciones estacionales significativas (30–32). Las concentraciones de aflatoxinas halladas en algunas muestras de sangre del cordón umbilical se encuentran entre las más altas jamás medidas en tejidos y fluidos de origen humano.

Se ha señalado a las aflatoxinas como posibles factores etiológicos de un cuadro de encefalopatía y degeneración grasa visceral similar al síndrome de Reye, y frecuente en países de clima cálido y húmedo (33). Cursa con degeneración grasa, palidez y aumento de tamaño del hígado y los riñones, unidos a edema cerebral grave. Se han detectado aflatoxinas en sangre durante la fase aguda de la enfermedad, y en el hígado de los niños afectados (tabla 2). También se

sospecha, no obstante, que el tratamiento con aspirina o fenotiacinas puede estar involucrado en la etiología de la enfermedad (41).

En los países tropicales es frecuente la ictericia clínica durante el periodo neonatal. En Nigeria, una amplia investigación realizada en 327 niños con ictericia y 80 controles comparables mostró que la combinación de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y presencia de aflatoxinas en suero constituye un factor de riesgo significativo de ictericia neonatal (42).

La prevalencia geográfica y estacional de las aflatoxinas en los alimentos y del kwashiorkor son notablemente similares (43). En varios países tropicales se han detectado aflatoxinas con más frecuencia, y en concentraciones más elevadas, en las muestras hepáticas de niños con kwashiorkor que en los controles (tabla 3). Las investigaciones clínicas sobre la eliminación de aflatoxinas en niños con kwashiorkor y kwashiorkor marasmático, alimentados con dieta sin aflatoxinas, demostraron que en estos pacientes se eliminan lentamente (46). En varios estudios, se halló aflatoxicol en el suero, el hígado, la orina y las heces de niños con kwashiorkor y kwashiorkor marasmático, a diferencia de los niños con marasmo y de los controles, en los que no se detectó. No se sabe con certeza si este hecho guarda relación causal con el kwashiorkor o es consecuencia de la enfermedad.

En estudios recientes se hallaron aflatoxinas en el cerebro y los pulmones de niños fallecidos por kwashiorkor y en niños controles que habían muerto por otras enfermedades (47, 48). Se indicó que la

Tabla 2. Presencia de aflatoxinas en niños con síndrome de Reye

País	Nº de sujetos	Síndrome	Material analizado	Toxina			Referencia
				Nº de muestras positivas/ Nº de muestras analizadas			
				Aflatoxina B ₁	Aflatoxina B ₂	Aflatoxina M ₁	
Checoslovaquia	27; 27^a	Síndrome de Reye	Hígado	26/26 (100) ^b		4/26 (15)	34
	25; 25	Niños controles ^c	Hígado	0/25 (0)		0/25 (0)	35
Nueva Zelandia	2; 2	Síndrome de Reye	Hígado	2/2 (100)			36
Tailandia	23; 23	Síndrome de Reye	Cerebro	13/18 (72)	1/18 (6)	0/18 (0)	37
			Hígado	17/19 (89)	2/19 (11)	0/19 (0)	
			Riñón	11/14 (79)	0/14 (0)	0/14 (0)	
	15; 15	Niños controles ^c	Heces	7/17 (41)	4/17 (24)	0/17 (0)	
			Cerebro	7/13 (54)	1/13 (8)	0/13 (0)	
			Hígado	8/13 (62)	0/13 (0)	0/13 (0)	
			Riñón	6/11 (55)	1/11 (9)	0/11 (0)	
Heces	3/5 (60)	0/5 (0)	0/5 (0)				
EE.UU.	2; 2	Síndrome de Reye	Sangre	2/2 (100)			38
EE.UU.	12; 12	Síndrome de Reye	Hígado	12/12 (100)			39
EE.UU.	8; 8	Síndrome de Reye	Sangre	2/5 (40)			40
			Hígado	6/7 (86)			
	10; 10	Niños controles ^c	Hígado	1/12 (8)			

^a Las cifras en negrita representan el número de defunciones.

^b Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

^c Niños controles fallecidos por enfermedades distintas del síndrome de Reye.

Tabla 3. Presencia de aflatoxinas en tejidos de niños con kwashiorkor

País	Nº de sujetos	Síndrome	Material analizado ^a	Aflatoxina							Referencia	
				Nº de muestras positivas / Nº de muestras analizadas								
				Aflatoxinas	B ₁	B ₂	G ₁	G ₂	M ₁	M ₂		Aflatoxicol
Ghana	22; 22 ^b	Kwashiorkor	Hígado (a)	20/22 (91) ^c							44	
Ghana, Kenya, Liberia, Sudán, Transkei, Zimbabwe ^d		Kwashiorkor	Suero	136/340 (40)							45	
			Orina	79/239 (33)								
			Hígado (a)	46/47 (98)								
			Hígado (b)	5/16 (31)								
		Kwashiorkor marasmático	Suero	42/141 (30)								
			Orina	47/116 (41)								
			Hígado (a)	1/7 (14)								
			Hígado (b)	5/7 (71)								
		Marasmo	Suero	1/1								
			Orina	0/175 (0)								
			Hígado (a)	0/4 (0)								
			Hígado (b)	0/10 (0)								
		Controles ^e	Suero	51/202 (25)								
			Orina	98/336 (29)								
			Hígado (a)	6/18 (33)								
			Hígado (b)	0/27 (0)								
Kenya ^f	5; 2	Kwashiorkor	Orina	2/25 (8)		0/25 (0)		2/25 (8)		1/25 (4)		46
			Heces	6/26 (23)		0/26 (0)		2/26 (8)		5/26 (19)		
			Hígado (a)	0/2 (0)								
		Kwashiorkor marasmático	Orina	4/26 (15)		1/26 (4)		2/26 (8)		4/26 (15)		
			Heces	2/30 (7)		0/30 (0)		3/30 (10)		7/30 (23)		
			Hígado (a)	1/2								
Nigeria	18; 18	Kwashiorkor	Cerebro (a)	4/18 (22)		1/18 (5)		4/18 (22)		2/18 (11)		47
	19; 19	Controles ^g	Cerebro (a)	1/19 (5)		2/19 (10)		5/19 (26)		2/19 (10)		
Nigeria	20; 20	Kwashiorkor	Pulmones (a)	0/20 (0)		0/20 (0)		3/20 (15)		3/20 (15)		48
	20; 20	Controles ^g	Pulmones (a)	0/20 (0)		0/20 (0)		6/20 (30)		3/20 (15)		
Sudán	44	Kwashiorkor	Suero	16/44 (36)							49	
			Orina	14/42 (33)								
	32	Kwashiorkor marasmático	Suero	7/32 (22)								
			Orina	8/32 (25)								
	70	Marasmo	Suero	11/57 (19)								
			Orina	8/70 (26)								
	106	Controles ^e	Suero	7/44 (16)								
			Orina	21/106 (20)								

^a Hígado (a), muestra de autopsia; hígado (b), muestra de biopsia.

^b Las cifras en negrita representan el número de defunciones.

^c Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

^d No se indica el número de niños afectados (y de defunciones).

^e Niños bien nutridos, ingresados por enfermedades intercurrentes leves o para intervenciones quirúrgicas.

^f Niños que recibieron alimentos sin aflatoxinas.

^g Niños fallecidos por enfermedades distintas del kwashiorkor.

presencia de aflatoxinas en el cerebro de los niños controles podría deberse a un desequilibrio metabólico o al fracaso de los mecanismos excretorios en los niños con enfermedades como sarampión (que precede al kwashiorkor en el 25% de los casos), insuficiencia renal, estenosis pilórica o gastroenteritis. Se detectaron aflatoxinas en los pulmones de todos los niños diagnosticados de neumonía, independientemente de que padecieran o no kwashiorkor. Esto podría obedecer a una menor capacidad de depuración pulmonar en las neumopatías, o a la exposición por vía respiratoria. En un estudio llevado a cabo en Filipinas no pudo demostrarse una correlación entre la presencia de aflatoxina en el suero y la orina de los niños, y la evolución de la infección aguda de las vías respiratorias bajas (50). Sin embargo, se detectó aflatoxina B₁ en los pulmones de un trabajador de la industria textil y de dos agricultores, fallecidos por fibrosis pulmonar intersticial (51); es probable que,

por su trabajo, los tres hubieran inhalado aflatoxina B₁. También se detectó esta micotoxina en el tejido pulmonar de un ingeniero químico que había trabajado durante tres meses en un método para esterilizar cacahuete brasileño contaminado con *Aspergillus flavus*, y que murió por un carcinoma de células alveolares (52).

En el Reino Unido se comprobó que los sujetos que se inyectaban heroína podían quedar expuestos a la aflatoxina B₁ presente en las muestras de droga a la venta (53). Al utilizarse la vía intravenosa, la aflatoxina B₁ elude los mecanismos hepáticos de detoxificación, lo que conduce a una exposición sistémica directa. En el Reino Unido y los Países Bajos, el análisis de 121 muestras de orina obtenidas de individuos adictos a la heroína mostró una proporción mayor de muestras contaminadas con aflatoxinas B₁, B₂, M₁ y M₂ y con aflatoxicol (20%) que entre los voluntarios adultos normales (2%) (54).

Además, las concentraciones de aflatoxina B₁ eran muy inferiores en este segundo grupo.

Ácido 3-nitropropiónico

El ácido 3-nitropropiónico (3-NPA) es un metabolito secundario de *Arthrinium* sp., género de hongos considerados causantes de una forma de intoxicación alimentaria aguda denominada «intoxicación por la caña de azúcar mohosa» (55). El problema surgió durante el invierno (meses de febrero y marzo) en 13 provincias de China septentrional, como consecuencia de la ingestión de caña de azúcar que había permanecido almacenada al menos dos meses y estaba parasitada por *Arthrinium* sp. Durante el periodo 1972–1988, resultaron afectadas por los brotes 884 personas y se produjeron 88 (10%) defunciones (56). El principal dato epidemiológico es el reducido número de personas en cada brote (entre una y cinco), siendo las víctimas en su mayoría niños y jóvenes (56). El periodo de incubación suele ser de entre dos y tres horas a partir de la ingestión de la caña de azúcar mohosa, y cursa principalmente con vómitos, distonía, desviación unilateral de la mirada, convulsiones, espasmo carpopedal y coma. Entre el 10% y el 50% de los pacientes se ven afectados por un cuadro de distonía tardía, consecuencia de la necrosis simétrica y bilateral de los núcleos basales. La presencia de anomalías de estas estructuras en la tomografía craneal computarizada (TC) permite pronosticar la aparición de síntomas tardíos (57). En el adulto, el 3-NPA causa síntomas gastrointestinales; no son frecuentes los signos de encefalopatía grave (58).

Ocratoxinas

Las ocratoxinas son metabolitos secundarios de cepas de *Aspergillus* y *Penicillium* presentes en los cereales, el café y el pan, así como en todo tipo de productos alimenticios de origen animal en muchos países (59). La más frecuente es la ocratoxina A, que también es la más tóxica. Se ha comprobado que tiene efectos nefrotóxicos, inmunosupresores, carcinogénicos y teratogénicos en todos los animales de experimentación estudiados hasta el momento (12).

Se registró en Italia un caso de insuficiencia renal aguda debido posiblemente a la inhalación de ocratoxina A en un granero que había permanecido cerrado durante dos años (60). Los síntomas aparecieron al cabo de 24 horas, durante las cuales el paciente refirió tensión epigástrica transitoria, dificultad respiratoria y pirosis retroesternal. La biopsia mostró una necrosis tubular aguda, pero no se investigó la presencia de ocratoxina A en sangre. La cromatografía en capa fina demostró cualitativamente la presencia de la micotoxina en el trigo del granero.

Debido a la similitud morfológica y funcional entre las lesiones renales de la nefropatía porcina provocada por la ocratoxina A y las de la nefropatía

endémica, se ha sugerido que esta micotoxina podría ser el agente causal de la nefropatía endémica (61), aunque los datos a favor de esta hipótesis no son sólidos. Esta nefropatía mortal afecta a poblaciones rurales de Croacia, Bosnia-Herzegovina, Yugoslavia, Bulgaria y Rumania, en donde se calcula que unas 20 000 personas sufren la enfermedad o se sospecha que la padecen (62). No existe fase aguda; los primeros signos y síntomas son inespecíficos, y consisten en cansancio, cefaleas, pérdida de peso y palidez. A lo largo de varios años va instaurándose una proteinuria leve de proteínas de bajo peso molecular, sin hipertensión, pero con anemia aplásica o normocrómica. La nefropatía endémica se caracteriza por lesiones bilaterales y fundamentalmente crónicas de la corteza renal (degeneración tubular, fibrosis intersticial e hialinización glomerular). En fases avanzadas de la enfermedad disminuye mucho el peso y el tamaño de los riñones, que muestran una fibrosis cortical difusa, por lo general sin signos de inflamación (63–65).

La ocratoxina A se detecta con mayor frecuencia, y en concentraciones más elevadas, en la sangre de los habitantes de regiones endémicas que en los de las regiones de control (66, 67). Muchas muestras de alimentos locales recogidas en dichas áreas endémicas contenían ocratoxina A (68). Conviene señalar que el grano analizado había permanecido almacenado durante muchos meses en despensas familiares que no reunían las condiciones adecuadas.

En Túnez, se detectaron altas concentraciones de ocratoxina A en la sangre y los alimentos de pacientes con trastornos renales de causa desconocida (69, 70). También se han observado en otros países, tanto en los alimentos y los piensos (59) como en seres humanos (tabla 4). Hasta el momento, no se han registrado casos de nefropatía endémica en estos países.

En las regiones endémicas de Croacia, Bulgaria y Yugoslavia, la incidencia de tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter, en general poco frecuentes, es 50, 90 y 100 veces mayor, respectivamente, que en las regiones no endémicas (87–89). Se ha sugerido que la ocratoxina A podría ser el agente causal tanto de la nefropatía endémica como de los tumores uroteliales (90). El CIIC clasificó la ocratoxina A como un compuesto posiblemente carcinogénico para el ser humano (Grupo 2B) (23).

Tricotecenas

Las tricotecenas son micotoxinas producidas sobre todo por miembros del género *Fusarium*, aunque también las sintetizan hongos de otros géneros (como *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Myrothecium* y *Stachybotrys*). Hasta la fecha se han aislado 148 tricotecenas, pero sólo unas pocas se han detectado como contaminantes de los alimentos. De ellas, las más frecuentes son el desoxinivalenol (DON), conocido también como vomitoxina, el nivalenol (NIV) y el

Tabla 4. Presencia de ocratoxina A en muestras de sangre humana^a

País	Año	Incidencia de muestras positivas	Concentración media (ng/ml)	Rango de concentraciones de las muestras positivas (ng/ml)	Referencia
Bulgaria	1984–1990	9/125 (7) ^b		1,0–10,0	67
Canadá	1994	144/144 (100)	0,88	0,29–2,37	71
Croacia	1997				72
Zagreb		29/50 (58)	0,26	0,20–1,28	
Rijeka		18/50 (36)	0,17	0,20–0,82	
Osijek		50/50 (100)	0,68	0,20–1,65	
Split		27/49 (55)	0,25	0,20–1,39	
Varazdin		24/50 (48)	0,59	0,20–15,9	
Checoslovaquia	1990	35/143 (24)	0,14	0,10–12,6	73
República Checa	1994	734/809 (91)	0,23	0,10–13,7	74
	1995	404/413 (98)	0,24	0,10–1,9	
Dinamarca	1986–1988	78/144 (54)	1,8	0,10–13,2	75
Francia	1991–1992				76
Alsacia		97/500 (19)		0,10–12	
Aquitania		385/2055 (19)		0,10–160	
Ródano-Alpes		75/515 (15)		0,10–4	
República Federal de Alemania	1977	84/164 (51)	0,4	0,1–4	77
	1985	89/141 (63)	0,3	0,1–2	77
	1988	142/208 (68)	0,75	0,1–8	78
Hungría	1995	291/355 (82)		0,2–10	79
	1997	213/277 (77)		0,1–1,4	80
Italia	1992	65/65 (100)	0,5	0,1–2	81
Japón, Tokio	1992–1996	156/184 (85)	0,068 ^c	0,004–0,278	82
Polonia	1983–1984	25/397 (6)	0,2	1–13	83
	1984–1985	52/668 (8)	0,3	1–40	
Sierra Leona	1996	12/36 (33) ^d		1,5–18	84
Suecia	1989				85
Visby		29/99 (29)	0,26	0,3–7	
Upsala		3/99 (3)	0,02	0,3–0,8	
Ostersund		6/99 (6)	0,03	0,3–0,8	
Suiza	1992–1993				86
Norte de los Alpes		251/252 (100)		0,06–2,14	
Sur de los Alpes		116/116 (100)		0,11–0,75	
Túnez	1993–1995	73/140 (52)		0,1–8,8	69, 70

^a Se calcularon los valores medios para todas las muestras analizadas, incluidas las que no presentaban concentraciones detectables (consideradas de valor cero).

^b Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

^c Media de las muestras positivas.

^d Niños no alimentados al pecho (hasta cinco años de edad).

diacetoxiscirpenol (DAS), mientras que la toxina T-2 es menos común (12).

Las manifestaciones habituales de la intoxicación por tricotecenas consisten en inmunodepresión y náuseas, a veces acompañadas de vómitos (tabla 5). La primera micotoxicosis por tricotecenas que se

identificó fue la aleucia tóxica alimentaria, en la URSS el año 1932, con una tasa de mortalidad del 60% (91). En las regiones afectadas, entre el 5% y el 40% de los cultivos de muestras de grano contenían *Fusarium sporotrichoides*, mientras que en las regiones no afectadas este hongo sólo estaba presente en el 2%-

Tabla 5. Brotes de micotoxicosis por tricotecenas resultantes de la exposición por vía oral

País	Año	Nº de sujetos afectados/expuestos	Síntomas y signos clínicos	Comienzo de los síntomas/recuperación	Origen de la exposición	Especie fúngica tóxica	Toxina	Referencia	
URSS	1932–1947	— ^a	«Aleucia tóxica alimentaria»		Cereales	<i>Fusarium sporotrichoides</i>		91	
			1. Hiperemia de la mucosa bucal y faríngea, gastritis, gastroenteritis, sialorrea, dolores abdominales y esofágicos, y diarrea	Unas pocas horas/2–3 días		<i>Fusarium poae</i>		12	
			2. Malestar generalizado, vértigo, sabor desagradable en la boca, leucopenia, granulocitopenia y linfocitosis progresivas	3–4 semanas					
			3. Diátesis hemorrágica y angina de pecho, erupción petequiral, faringitis catarral de tipo diftérico y gangrenosa, laringitis ulcerosa y gangrenosa, afonía, asfixia	Unos días/2 semanas					
Japón	1956	25; 0 ^b	Intoxicación por arroz con fusariosis – náuseas, vómitos, somnolencia		Arroz	<i>Fusarium roseum</i> <i>Fusarium nivele</i>		92	
China	1961–1985	7818 ^c ; 0	Intoxicación por cereal con fusariosis – náuseas, vómitos, abdominalgias, diarrea, mareos, cefaleas		Maíz Trigo	<i>Fusarium sp.</i>	Desoxinivalenol Zearalenona	93	
China	1984–1985	463/600; 0	Náuseas, vómitos, abdominalgias, diarrea, mareos, cefalea	5–30 min	Maíz Trigo	<i>Fusarium sp.</i>	Desoxinivalenol Zearalenona	94	
India	1987	97/224; 0	Dolor abdominal leve o moderado, sensación de plenitud, garganta irritada, diarrea, sangre en heces	15 min–1 hora/ 1–2 días	Trigo	<i>Fusarium sp.</i> <i>Aspergillus flavus</i>	Nivalenol	95	
							Desoxinivalenol T-2 Acetil-desoxinivalenol	96	
China ^d		97/165; 0	Náuseas, vómitos, escalofríos, abdominalgias, congestión torácica, diarrea	0–30 min	Arroz	<i>Fusarium heterosporum</i> <i>Fusarium graminearum</i>	T-2	97	

^a Resultaron afectadas decenas de miles de personas, con una tasa de mortalidad del 60%.

^b Las cifras en negrita representan el número de defunciones.

^c No se indica el número de personas expuestas.

^d No se indica el año del brote.

8% de las muestras. La gravedad de la intoxicación guardaba relación con la duración del consumo de grano tóxico. Desde aquel brote, no se han registrado otras micotoxicosis tan graves por tricotecenas, consecuencia de la ingestión continuada de toxinas.

En varios casos, la micotoxicosis por tricotecenas se debió a una única ingestión de pan elaborado con harina tóxica (95) o de arroz (92, 97).

En los animales de experimentación, las tricotecenas son 40 veces más tóxicas por inhalación que por vía oral (98). Se detectaron tricotecenas en muestras de aire tomadas en las granjas durante los procesos de secado y molienda (99), en los sistemas de ventilación de viviendas (100) y edificios de oficinas (98), y sobre las paredes de casas con alto grado de humedad (100, 101) (tabla 6). Según indican algunos informes, es posible que estas micotoxinas intervengan en el desarrollo del «síndrome del edificio enfermo» (98, 100). Los síntomas de intoxicación transmitida por el aire desaparecieron cuando se limpiaron a fondo los edificios y los sistemas de ventilación (100).

Según algunos informes, puede que las tricotecenas se hayan utilizado como armas químicas en Asia sudoriental (República Democrática Popular Lao y Camboya) (102, 103).

Zearalenona

La zearalenona (antes conocida como F-2) es producida principalmente por *Fusarium graminearum* y especies afines, sobre todo en el trigo y el maíz, pero también en el sorgo, la cebada y los piensos compuestos. La zearalenona y sus derivados tienen efectos estrogénicos en varias especies animales (infertilidad, edema vulvar, prolapso vaginal e hipertrofia mamaria en hembras, y feminización de los machos, con atrofia testicular y aumento de tamaño de las mamas).

En Puerto Rico, se detectó zearalenona en la sangre de niños con pubertad precoz (104) expuestos a alimentos contaminados. También estaba presente, junto con otras micotoxinas de *Fusarium*, en los casos registrados en China de intoxicación por cereales afectados de fusariosis (tabla 5), pero no se sabe con certeza la significación de este hallazgo.

Fumonisin

Las fumonisin son micotoxinas producidas en todo el mundo por *Fusarium moniliforme* y especies afines cuando crecen en el maíz. Tienen importancia toxicológica las fumonisin B₁ y B₂; las demás (B₃,

Tabla 6. Micotoxicosis por tricotecenas resultantes de la inhalación o de la exposición cutánea

País	Año	Nº de sujetos afectados/expuestos	Síntomas y signos clínicos	Origen de la exposición	Especie fúngica tóxica	Toxina	Referencia
EE.UU.	1981–1986	4; 0 ^a	«Síndrome del edificio enfermo» — afecciones recurrentes, síntomas de tipo catarral y gripal, dolor de garganta, diarrea, cefaleas, fatiga, dermatitis, alopecia focal intermitente, malestar general	Planchas de fibra de paredes y techos	<i>Stachybotrys atra</i>	Verrucarol Verrucarinas B y J Satratoxina H Tricoverrininas A y B	100
Canadá ^b			«Síndrome del edificio enfermo» — cefalea, fatiga crónica, síntomas de tipo catarral y gripal, irritación dérmica	Polvo del sistema de ventilación		T-2 Diacetoxiscirpenol Roridin T-2 tetraol	98
República Democrática Popular Lao	1975–1981 ^b	> 6500 ^c	«Lluvia amarilla»				
Camboya	1978–1981 ^b	> 1000	Vómitos, diarrea, hemorragias, disnea, prurito, dolor torácico, irritación cutánea, ampollas en la piel expuesta, náuseas, visión borrosa, cefaleas, fatiga, mareos, vértigo	Plaguicidas foliares fumigados desde aviones	—	T-2 Desoxinivalenol Nivalenol	102 103
				Agua	—	Desoxinivalenol	
				Polvo amarillo-verdoso		T-2 Zearalenona Diacetoxiscirpenol	

^a Las cifras en negrita representan el número de defunciones.

^b No se indica el número de personas afectadas y expuestas.

^c Resultados de la autopsia: necrosis de la mucosa gástrica y del primer tramo del intestino delgado, congestión pulmonar, hepática, esplénica y, en ocasiones, renal.

B₄, A₁ y A₂) aparecen en concentraciones muy bajas y son menos tóxicas.

En la India se informó de un brote único de intoxicación aguda transmitida por los alimentos y causada posiblemente por la fumonisina B₁ (105). En los 27 pueblos afectados, los individuos intoxicados pertenecían a los estratos sociales más pobres y habían consumido maíz y sorgo que, una vez cosechados, habían permanecido en los campos durante lluvias fuera de la estación. La enfermedad se caracterizaba por dolores abdominales, borborismos y diarrea transitorios, que comenzaban entre media hora y una hora después de consumir pan ácimo preparado con sorgo mohoso o maíz mohoso. Los pacientes se recuperaron por completo al suprimir la exposición a la toxina y no se produjeron defunciones. La concentración de fumonisina B₁ era muy superior en el maíz y el sorgo de los hogares afectados que en el de los controles.

En el maíz de regiones de Transkei (106, 107), China (108) e Italia nororiental (109) con alta incidencia de cáncer de esófago se detectó fumonisina B₁ con mayor frecuencia y en concentraciones mucho mayores que en el de otras regiones. Se postuló que dicha incidencia guardaba relación con la presencia de la micotoxina en el maíz, alimento básico en estas regiones. Se ha determinado recientemente la incidencia y concentración de aflatoxina B₁, desoxinivalenol y fumonisinas B₁, B₂ y B₃ en muestras de maíz tomadas de una zona de China (Haimen) con alta incidencia de cáncer hepático primario y de otra

área con baja incidencia (Penlai) (110). La concentración de aflatoxina B₁ era baja en casi todas las muestras de maíz de ambas zonas, pero la incidencia y la concentración de desoxinivalenol y de fumonisinas eran muy superiores en las muestras tomadas del área en donde la incidencia de cáncer hepático primario era elevada. Los autores enunciaron la hipótesis de que las fumonisinas, de probado efecto carcinogénico en el hígado de rata (111), y el desoxinivalenol fomentan el desarrollo de la lesión inicial causada por la aflatoxina B₁.

Un grupo de trabajo del CIIC clasificó las toxinas de *F. moniliforme* como posiblemente carcinogénicas para el ser humano (Grupo 2B) (23).

Otras micotoxinas no identificadas

Se ha descrito el impacto de otras micotoxinas en la salud de sujetos expuestos por motivos laborales a grandes cantidades de diversos hongos productores de micotoxinas (granjeros, trabajadores en silos, etc.). En estos casos, la exposición a las esporas a través de las vías respiratorias parece ser muy importante.

Entre 1967 y 1991 se llevó a cabo en Noruega un amplio estudio epidemiológico basado en 192 417 nacimientos (112) y cuya finalidad era probar la hipótesis de que la muerte perinatal guardaba relación con la exposición parental a los plaguicidas, a la infección por *Toxoplasma gondii* transmitida por ovejas o cerdos, o a micotoxinas presentes en los

cereales. La proporción de abortos tardíos (edad gestacional: 16–27 semanas) era más elevada entre las granjeras. El riesgo asociado con el cultivo de cereales era mayor después de la cosecha, en las estaciones con cosechas de mala calidad y en las gestaciones múltiples, lo que lleva a pensar que las micotoxinas presentes en el grano inducen el trabajo del parto en una fase temprana de la gestación.

Se han descrito 10 casos de micotoxicosis pulmonar en personas expuestas a grandes cantidades de hifas y esporas fúngicas durante la limpieza de silos (113). El cuadro clínico comenzaba varias horas después y consistía en una sensación de quemazón en ojos, garganta y pecho, con tos irritativa y fiebre. No se observaron respiración sibilante, cianosis u otros signos de broncoespasmo. En cinco pacientes, la radiografía de tórax mostró imágenes reticulares y nodulares finas, compatibles con una neumonitis intersticial. El estudio histológico de la biopsia pulmonar de un paciente reveló un proceso agudo y multifocal, con lesión primaria de los bronquiolos terminales, que contenían numerosas esporas de diversos tipos. En los cultivos del material de la biopsia pulmonar crecieron al menos cinco especies fúngicas, incluidos un *Fusarium* y un *Penicillium*. Sin embargo, no se investigó la presencia de micotoxinas en muestras de sangre. Al contrario de lo observado en el caso de la neumopatía del granjero, en la serología estos pacientes no dieron positivo a actinomicetos termófilos o a extractos de hongos

obtenidos del forraje o del grano ensilado. Durante un periodo comprendido entre 1 y 10 años se siguió la evolución de los trabajadores afectados; quienes prosiguieron su actividad laboral evitando la reexposición masiva al polvo que contuviera hongos, y durante el periodo de observación no se produjeron más incidentes.

Conclusiones

Las micotoxicosis agudas pueden provocar manifestaciones graves, a veces mortales. Debe sospecharse una intoxicación por micotoxinas cuando una enfermedad aguda afecta a varias personas y no existen signos ni de infección por un agente etiológico conocido, ni de mejoría del cuadro clínico tras el tratamiento. La mayoría de los brotes de micotoxicosis descritos se deben a la ingestión de alimentos contaminados por micotoxinas. Así pues, para evitar estos brotes es necesario un control estricto de la calidad de los alimentos, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. ■

Nota de agradecimiento

Agradecemos al Dr. R. Plestina su supervisión y ayuda en todas las fases de preparación de este artículo.

Referencias

1. Vergilius PM. *Georgike*. Velika Gorica, Papir, 1994.
2. Ovidius PN. *Opera omnia. III Fasti, Tristia, Epistolae ex ponto*. Leipzig, Nova editio stereotypa, 1845.
3. Van Dongen PWJ, De Groot ANJA. History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*, 1995, **60**: 109–116.
4. Schneider DJ et al. First report of field outbreaks of ergotalkaloid toxicity in South Africa. *Onderstepoort journal of veterinary research*, 1996, **63**: 97–108.
5. Uraguchi K. Mycotoxic origin of cardiac beriberi. *Journal of stored products research*, 1969, **5**: 227–236.
6. Ueno Y. The toxicology of mycotoxins. *Critical reviews in toxicology*, 1985, **14**: 99–132.
7. Reiss J. Effects of mycotoxins on higher plants, algae, fungi and bacteria. En: Wyllie T, Morehouse L, eds. *Mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicoses*, vol. 3. Nueva York, Marcel Dekker, 1978: 118–144.
8. Fliieger M, Wurst M, Shelby R. Ergot alkaloids — sources, structures and analytical methods. *Folia microbiologica*, 1997, **42**: 3–30.
9. Purchase IFH. *Mycotoxins in human health*. Edinburgh, MacMillan, 1971.
10. Cole RJ. *Modern methods in the analysis and structural elucidation of mycotoxins*. Orlando, FL, Academic Press, 1986.
11. Kiessling KH. Biochemical mechanism of action of mycotoxins. *Pure and applied chemistry*, 1986, **58**: 327–338.
12. *Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot*. Report of an Expert Committee. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (Criterios de Salud Ambiental N° 105).
13. Scott PM. Mycotoxin methodology. *Food additives and contaminants*, 1995, **12**: 395–403.
14. Van Egmond HP. Mycotoxins: regulations, quality assurance and reference materials. *Food additives and contaminants*, 1995, **12**: 321–330.
15. Dutton MF. Fumonisin, mycotoxins of increasing importance: their nature and their effects. *Pharmacology and therapy*, 1996, **70**: 137–161.
16. Galtier P. Biological fate of mycotoxins in animals. *Revue de médecine vétérinaire*, 1998, **49**: 49–54.
17. Pittet A. Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds — an updated review. *Revue de médecine vétérinaire*, 1998, **49**: 79–92.
18. Steyn PS. The biosynthesis of mycotoxins. *Revue de médecine vétérinaire*, 1998, **49**: 469–478.
19. Burfening PJ. Ergotism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1973, **163**: 1288–1290.
20. King B. Outbreak of ergotism in Wollo, Ethiopia. *Lancet*, 1979, 1411.
21. Krishnamachari KAVR, Bhat RV. Poisoning of ergoty bajra (pearl millet) in man. *Indian journal of medical research*, 1976, **64**: 1624–1628.
22. Tulpule PG, Bhat RV. Food toxins and their implication in human health. *Indian journal of medical research*, 1978, **68** (suppl.): 99–108.
23. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Report of an IARC Expert Committee*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1987 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7).
24. Serck-Hanssen A. Aflatoxin-induced fatal hepatitis? A case report from Uganda. *Archives of environmental health*, 1970, **20**: 729–731.

25. **Krishnamachari KAVR et al.** Hepatitis due to aflatoxicosis. *Lancet*, 1975, 1061–1063.
26. **Bhat RV, Krishnamachari KAVR.** Followup study of aflatoxic hepatitis in parts of western India. *Indian journal of medical research*, 1977, **66**: 55–58.
27. **Tandon BN et al.** Study of an epidemic of jaundice, presumably due to toxic hepatitis, in Northwest India. *Gastroenterology*, 1977, **72**: 488–494.
28. **Ngindu A et al.** Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet*, 1982, 1346–1348.
29. **Willis RM, Mulvihill JJ, Hoofnagle JH.** Attempted suicide with purified aflatoxin. *Lancet*, 1980, 1198–1199.
30. **Coulter JBS et al.** Aflatoxins in human breast milk. *Annals of tropical pediatrics*, 1984, **4**: 61–66.
31. **Lamplugh et al.** Aflatoxins in breast milk, neonatal cord blood, and serum of pregnant women. *British medical journal*, 1988, **296**: 968.
32. **Maxwell SM et al.** Aflatoxin in breast milk, neonatal cord blood and sera of pregnant women. *Toxicology*, 1989, **8**: 19–29.
33. **Olson LC et al.** Encephalopathy and fatty degeneration of viscera in Northeastern Thailand. Clinical syndrome and epidemiology. *Pediatrics*, 1971, **47**: 707–716.
34. **Dvorackova I et al.** Aflatoxin and encephalopathy with fatty degeneration of viscera (Reye). *Annales de la nutrition et de l'alimentation*, 1977, **31**: 977–990.
35. **Dvorackova I, Vesely D, Kusak V.** [Las aflatoxinas como agentes patológicos en los niños pequeños]. *Československa pediatrie*, 1979, **34**: 80–83 (en checo).
36. **Becroft DMO, Webster DR.** Aflatoxins and Reye's disease. *Lancet*, 1972, 117.
37. **Shank RC et al.** Aflatoxins in autopsy specimens from Thai children with an acute disease of unknown aetiology. *Food and cosmetics toxicology*, 1971, **9**: 501–507.
38. **Hogan GR, Ryan NJ, Hayes AW.** Aflatoxin B₁ and Reye's syndrome. *Lancet*, 1978, 561.
39. **Hayes AW.** Aflatoxin B₁ — its role in the etiology of Reye's syndrome. *Chemische Rundschau*, 1979, **32**: G 711.
40. **Ryan NJ et al.** Aflatoxin B₁: its role in the etiology of Reye's syndrome. *Pediatrics*, 1979, **64**: 71–75.
41. **Casteels-Van Daele M, Eggermont E.** Reye's syndrome. *British medical journal*, 1994, **308**: 919–920.
42. **Sodeinde O et al.** Neonatal jaundice, aflatoxins and naphthols: report of a study in Ibadan, Nigeria. *Annals of tropical paediatrics*, 1995, **15**: 107–113.
43. **Hendrickse RG.** Kwashiorkor: the hypothesis that incriminates aflatoxins. *Pediatrics*, 1991, **88**: 376–379.
44. **Apeagyei F et al.** Aflatoxins in the livers of children with kwashiorkor in Ghana. *Tropical and geographical medicine*, 1986, **38**: 273–276.
45. **Hendrickse RG, Maxwell SM.** Aflatoxins and child health in tropics. *Journal of toxicology — toxin reviews*, 1989, **8**: 31–41.
46. **De Vries HR et al.** Aflatoxin excretion in children with kwashiorkor or marasmic kwashiorkor — a clinical investigation. *Mycopathologia*, 1990, **110**: 1–9.
47. **Oyelami OA et al.** Aflatoxins in the autopsy brain tissue of children in Nigeria. *Mycopathologia*, 1995, **132**: 35–38.
48. **Oyelami OA et al.** Aflatoxins in the lungs of children with kwashiorkor and children with miscellaneous diseases in Nigeria. *Journal of toxicology and environmental health*, 1997, **51**: 623–628.
49. **Hendrickse RG et al.** Aflatoxins and kwashiorkor: a study in Sudanese children. *British medical journal*, 1982, **285**: 843–846.
50. **Denning DW et al.** Aflatoxin and outcome from acute lower respiratory infection in children in The Philippines. *Annals of tropical paediatrics*, 1995, **15**: 209–216.
51. **Dvorackova I, Pichova V.** Pulmonary interstitial fibrosis with the evidence of aflatoxin B₁ in lung tissue. *Journal of toxicology and environmental health*, 1986, **18**: 153–157.
52. **Dvorackova I.** Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *British medical journal*, 1976, 691.
53. **Hendrickse RG, Maxwell SM.** Heroin addicts, AIDS, and aflatoxins. *British medical journal*, 1989, **296**: 1257.
54. **Hendrickse RG, Maxwell SM, Young R.** Aflatoxins and heroin. *Toxicology*, 1989, **8**: 89–94.
55. **Liu X et al.** Arthriniium sp. and the deteriorated sugarcane poisoning. En: Aibara et al., eds. *Mycotoxins and phycotoxins. Abstracts of the Seventh International IUPAC Symposium, Tokyo, 16–19 August 1988*. Tokyo, Japanese Association of Mycotoxicology, 1988: 26.
56. **Liu X, Luo X, Hu W.** Studies on epidemiology and etiology of moldy sugarcane poisoning in China. *Biomedical and environmental sciences*, 1992, **5**: 161–177.
57. **Ming L.** Moldy sugarcane poisoning a case report with a brief review. *Clinical toxicology*, 1995, **33**: 363–367.
58. **Ludolph AC et al.** 3-nitropropionic — acid exogenous animal neurotoxin and possible human striatal toxin. *Canadian journal of neurological sciences*, 1991, **18**: 492–498.
59. **Speijers GJA, Van Egmond HP.** Worldwide ochratoxin A levels in food and feeds. En: Creppy EE et al., eds. *Human ochratoxicosis and its pathologies*. Montrouge, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., 1993, **231**: 85–100.
60. **Di Paolo N et al.** Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Nephrology, dialysis and transplantation*, 1994, **9** (suppl. 4): 116–120.
61. **Krogh P.** Mycotoxic porcine nephropathy: a possible model for Balkan endemic nephropathy. En: Puchlev E, ed. *Endemic nephropathy. Proceedings of the Second International Symposium on Endemic Nephropathy, Sofia, 9–11 November 1972*. Sofia, Publishing House of Bulgarian Academy of Sciences, 1974: 266–270.
62. **Pleština R.** Some features of Balkan endemic nephropathy. *Food and chemical toxicology*, 1992, **30**: 177–181.
63. **Radonić M, Radošević Ž, Zupančić V.** Endemic nephropathy in Yugoslavia. En: Mostovi FK, Smith DE, eds. *The kidney*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1966: 503–522.
64. **Heptinstall RH.** *Pathology of the kidney*, vol. 11. Boston, MA, Little Brown & Co, 1974: 828–836.
65. **Vukelić M, Šoštarić B, Belicza M.** Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Food and chemical toxicology*, 1992, **30**: 193–200.
66. **Radić B et al.** Ochratoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicology letters*, 1997, **91**: 105–109.
67. **Petkova-Bocharova T, Castegnaro M.** Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumours in Bulgaria. En: Castegnaro M et al., eds. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1991: 135–137 (IARC Scientific Publications No. 115).
68. **Pavlović M, Pleština R, Krogh P.** Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (Endemic) nephropathy. *Acta pathologica microbiologica scandinavica, section B*, 1979, **87**: 243–246.
69. **Maaroufi K et al.** Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Human and experimental toxicology*, 1995, **14**: 609–615.
70. **Maaroufi K et al.** Foodstuffs and human blood contamination by the mycotoxin ochratoxin A: correlation with chronic interstitial nephropathy in Tunisia. *Archives of toxicology*, 1995, **69**: 552–558.
71. **Scott PM et al.** Survey of Canadian human blood plasma for ochratoxin A. *Food additives and contaminants*, 1998, **15**: 555–562.
72. **Domijan AM et al.** Plasma ochratoxin A levels in population of Croatia. En: *Abstracts of the Third Croatian Congress of Food Technologists, Biotechnologists and Nutritionists, Zagreb, 10–12 June 1998*. Zagreb, University of Zagreb, 1998: 208.
73. **Fukal L, Reisnerova H.** Monitoring of aflatoxins and ochratoxin A in Czechoslovak human sera by immunoassay. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 1990, **44**: 345–349.

74. **Malir F et al.** The level of ochratoxin A in blood serum of adults in the Czech Republic. *Revue de médecine vétérinaire*, 1998, **149**: 710.
75. **Hald B.** Ochratoxin A in human blood in European countries. En: Castegnaro M. et al., eds. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1991: 159–164 (IARC Scientific Publications No. 115).
76. **Creppy EE et al.** Etude de l'ochratoxicose humaine dans trois régions de France: Alsace, Aquitaine et région Rhone-Alpes. En: Creppy EE et al., eds. *Human ochratoxicosis and its pathologies*. Montrouge, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., 1993, **231**: 147–158.
77. **Bauer J, Gareis M.** [Ochratoxina A en la cadena alimentaria]. *Journal of veterinary medicine*, B, 1987, **34**: 613–627 (en alemán).
78. **Hadlok RM.** Human ochratoxicosis in Germany updating 1993. En: Creppy EE et al., eds. *Human ochratoxicosis and its pathologies*. Montrouge, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. 1993: **231**, 141–145.
79. **Solti L et al.** Ochratoxin A content of human sera determined by a sensitive ELISA. *Journal of analytical toxicology*, 1997, **21**: 44–48.
80. **Tapai K, Teren J, Mesterhazy, A.** Ochratoxin A in the sera of blood donors and ill persons. *Cereal research communications*, 1997, **25**: 307–308.
81. **Breitholtz-Emanuelsson A et al.** Ochratoxin A in human serum samples collected in southern Italy from healthy individuals and individuals suffering from different kidney disorders. *Natural toxins*, 1994, **2**: 366–370.
82. **Ueno Y et al.** A 4-year study of plasma ochratoxin A in a selected population in Tokyo by immunoassay and immunoaffinity column-linked HPLC. *Food and chemical toxicology*, 1998, **36**: 445–449.
83. **Golinski P.** Ochratoxin A in human organism as a result of food and feed contamination. *Roczniki akademii rolniczej w Poznaniu*, 1987, **168** 1–61.
84. **Jonsyn FE.** The intake of aflatoxins and ochratoxin A by infants in Sierra Leone. En: Miraglia M et al., eds. *Abstracts of the Ninth International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Rome, Italy, 27–31 May 1996*. Roma, Istituto Superiore di Sanita, 1996: 209.
85. **Breitholtz A et al.** Plasma ochratoxin A levels in three Swedish populations surveyed using an ion-pair HPLC technique. *Food additives and contaminants*, 1991, **8**: 183–192.
86. **Zimmerli B, Dick R.** Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by high-performance liquid chromatography with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. *Journal of chromatography B: biomedical applications*, 1995, **666**: 85–99.
87. **Čeović S et al.** Epidemiological aspect of Balkan endemic nephropathy in a typical focus in Yugoslavia. En: Castegnaro M et al., eds. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*, Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1991: 5–10 (IARC Scientific Publications No. 115).
88. **Chernozemsky IN.** Balkan endemic nephropathy and the associated tumours of the urinary system: a summary of epidemiological features in Bulgaria. En: Castegnaro M et al., eds. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*, Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1991: 3–4 (IARC Scientific Publications No. 115).
89. **Radovanović Z.** Epidemiological characteristics of Balkan endemic nephropathy in eastern regions of Yugoslavia. En: Castegnaro M et al., eds. *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1991: 11–20 (IARC Scientific Publications No. 115).
90. **Castegnaro M et al.** Are mycotoxins risk factors for endemic nephropathy and associated urothelial cancers? *Archiv für Geschwulstforschung*, 1990, **60**: 295–303.
91. **Gajdušek DC.** Acute infectious hemorrhagic fevers and mycotoxicoses in the Union of Soviet Socialist Republics. *Medical science publication No. 2*, Walter Reed Army Medical Center, Washington, 1953.
92. **Ueno Y.** Toxicological and biological properties of fusarenon-x, a cytotoxic mycotoxin of *Fusarium nivale* Fn-2B. En: Purchase IH, ed. *Mycotoxins in human health. Proceedings of a Symposium, Pretoria, 2–4 September 1970*. Edinburgh, MacMillan, 1971: 163–178.
93. **Luo XY.** *Fusarium* toxins contamination of cereals in China. En: Aibara et al., eds. *Proceedings of the Seventh International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Tokyo, 16–19 August 1988*. Tokyo, Japanese Association of Mycotoxicology, 1988: 97–98.
94. **Luo X.** Food poisoning associated with *Fusarium* toxins. En: Aibara et al., eds. *Proceedings of the Seventh International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Tokyo, 16–19 August 1988*. Tokyo, Japanese Association of Mycotoxicology, 1988: 93.
95. **Bhat RV et al.** Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat products in Kashmir Valley, India. *Lancet*, 1989, 35–37.
96. **Ramakrishna Y, Bhat RV, Ravindranath V.** Production of deoxynivalenol by *Fusarium* isolates from samples of wheat associated with a human mycotoxicosis outbreak and from sorghum cultivars. *Applied and environmental microbiology*, 1989, **55**: 2619–2620.
97. **Wang ZG, Feng JN, Tong Z.** Human toxicosis caused by mouldy rice contaminated with *Fusarium* and T-2 toxin. *Biomedical and environmental sciences*, 1993, **6**: 65–70.
98. **Smoragiewicz W et al.** Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings. *International archives of occupational and environmental health*, 1993, **65**: 113–117.
99. **Lappalainen S et al.** *Fusarium* toxins and fungi associated with handling of grain on eight Finnish farms. *Atmospheric environment*, 1996, **30**: 3059–3065.
100. **Croft WA et al.** Airborne outbreak of trichothecene toxicosis. *Atmospheric environment*, 1986, **20**: 549–552.
101. **Nikulin M et al.** *Stachybotrys atra* growth and toxin production in some building materials and fodder under different relative humidities. *Applied and environmental microbiology*, 1994, **60**: 3421–3424.
102. **Mirocha CJ et al.** Analysis for *Fusarium* toxins in various samples implicated in biological warfare in Southeast Asia. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 1983, **66**: 1485–1499.
103. **Watson SA, Mirocha CJ, Hayes AW.** Analysis for trichothecenes in samples from Southeast Asia associated with «yellow rain». *Fundamental and applied toxicology*, 1984, **4**: 700–717.
104. **Saenz de Rodriguez CA.** Environmental hormone contamination in Puerto Rico. *New England journal of medicine*, 1984, **310**: 1741–1742.
105. **Bhat RV et al.** A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sorghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Clinical toxicology*, 1997, **35**: 249–255.
106. **Marasas WFO et al.** Mycoflora of corn produced in human oesophageal cancer areas in Transkei, Southern Africa. *Phytopathology*, 1981, **71**: 792–796.
107. **Jaskiewicz K, Marasas WFO, Van der Walt FE.** Oesophageal and other main cancer patterns in four districts of Transkei, 1981–84. *South African medical journal*, 1987, **72**: 27–30.
108. **Chu FS, Li GY.** Simultaneous occurrence of fumonisin B₁ and other mycotoxins in moldy corn collected from People's Republic of China in regions with high incidence of oesophageal cancer. *Applied and environmental microbiology*, 1994, **60**: 847–852.
109. **Pascale M, Doko MB, Visconti A.** Determination of fumonisins in polenta by high performance liquid chromatography. En: Dugo G et al., eds. *Atti Secondo Congresso Nazionale di Chimica degli Alimenti. Messina, La Grafica Editoriale*, 1995: 1067–1071.

Investigación

110. **Ueno Y et al.** Fumonisin as a possible contributory risk factor for primary liver cancer: a 3-year study of corn harvested in Haimen, China, by HPLC and ELISA. *Food and chemical toxicology*, 1997, **35**: 1143–1150.
111. **Gelderblom WCA et al.** Fumonisin: isolation, chemical characterisation and biological effects. *Mycopathologia*, 1992, **117**: 11–16.
112. **Kristensen P et al.** Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967–1991. *American journal of epidemiology*, 1997, **146**: 329–338.
113. **Emanuel DA, Wenzel FJ, Lawton BR.** Pulmonary mycotoxicosis. *Chest*, 1975, **67**: 293–297.