



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**“ALTERACIONES BIOQUÍMICAS OCASIONADAS
EN CERDOS EXPUESTOS A FUMONISINA B₁.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

PERLA CONCEPCIÓN RODRÍGUEZ CARDIEL

**ASESORA: DRA. CAROLINA MORENO RAMOS
COASESORA: DRA. SUSANA MENDOZA ELVIRA**

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN:L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Alteraciones bioquímicas ocasionadas en cerdos expuestos
a fumonisina B1.

Que presenta la pasante Perla Concepción Rodríguez Cardiel

Con número de cuenta: 40101505-8 para obtener el título de:

Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 03 de Mayo de 2011.

PRESIDENTE MVZ. Mario Alberto Velasco Jiménez

VOCAL I.A. Juan Carlos Rodríguez Huerta

SECRETARIO Dra. Carolina Moreno Ramos

1er SUPLENTE MVZ. Ranulfo Reyes Gama

2º SUPLENTE MVZ. Elizabeth Araceli Quezada Fraide

DEDICATORIAS.

A mi Mamá:

Ya que te considero la columna vertebral de nuestra familia y que gracias a ti, supe valorar y disfrutar muchas cosas que con mucho esfuerzo y trabajo nos has sabido brindar en todo momento a cambio de nada. Gracias por tu tiempo, amor y sobre todo paciencia para poder guiarme, apoyarme y ayudarme a dar este gran impulso hacia otra etapa de mi vida. Espero te sientas orgullosa de mi. TE AMO. Gracias por todo.

A mi Papá:

Q.E.P.D. Te dedico este trabajo como fruto de un gran esfuerzo por ambos y aunque no pude mostrártelo como tu lo anhelabas, yo se que lo estas compartiendo conmigo. Gracias por todos tus tips mercadotécnicos, administrativos, etc., inclusive hasta médicos que siempre te encargaste de enseñarnos. Te Quiero.

A MIS HERMANOS:

Federico y Betssy:

Aunque con algunos años de diferencia nos puso el destino en el camino, ha logrado que compartamos muchas experiencias buenas y malas entre ellas que logramos una Carrera profesional no importando el tiempo, pero siempre el objetivo fue el mismo para cada uno. Espero que con este trabajo logre retribuirles aunque sea un poco del gran esfuerzo y apoyo que han tenido hacia mí en todo momento y en todos los sentidos. Gracias por todo. LOS QUIERO MUCHO.

A DIEGO:

Te dedico estas líneas sólo para expresarte lo mucho que te quiero y lo importante que eres para mi y nuestra familia. Espero que presumas a tu tía Veterinaria y tú también seas alguien importante y exitoso en este mundo. Esta es una prueba fehaciente de que si se puede. O.k. Te quiero mucho.

A ISMAEL:

Gracias por apoyarme en momentos que han sido difíciles para mí tanto en lo personal como en lo profesional, espero y sirvan de algo las experiencias que hemos logrado juntos para mejorar nuestra vida, entorno social y profesional. P.D. Lo que sigue TÚ LO SABES...

A MIS AMIGOS:

A Liliana: que en todo momento ha estado junto a mí sin necesidad de pedírsele y que gracias a su apoyo y ayuda logre llegar hasta aquí. TQM.

A los cuates de la facultad: que aunque muy cercanos no hemos sido, lograron ganarse mi cariño y afecto, gracias por sus buenos momentos y compartir sus experiencias a lo largo de toda la carrera. Miriam, Esther, Raquel, Claudia (Clavito), Maricel, Liliana (Lilis), Iván, Adrian, los chavos de la banda "gorra" jaja!, Kamsia, Jesús (El pollo), Lalo, chicas de Campo 1 (Edith, Alejandra), entre otros y perdón si me llegue a olvidar de alguien.

A los amigos de vida que nunca han de faltar: Emilio, Margarita, Edgar, Alejandra, Paulo (tú vas incluido con la lista anterior también), Angélica, Claudia (Tiki).

A MIS MASCOTAS:

Yo se que muchas veces fueron materia prima para poder experimentar y aprender, sin embargo lo hago con mucho amor, cariño y sobre todo respeto. Gracias por ser parte de mi vida LOS QUIEROOO... Natalia, Negro, Rina, Merlín, Golf, Keller, Romy, Tilly, Mi hijita Almendrita, Holstein, Mao y los que faltan. ☺♥

AGRADECIMIENTOS.

A Dios:

Gracias por ofrecerme tanto amor y cariño, darme una familia maravillosa, amigos extraordinarios, y sobre todo vida y salud para poder concluir una etapa más en mi destino.

A la U.N.A.M.:

Mi máxima casa de estudios, que me brindó la oportunidad de pertenecer a una de las instituciones con mayor renombre a nivel mundial, y forjarme con una carrera universitaria. Goooya.....

A mi Asesora:

Gracias **Dra. Caro** por darme la oportunidad de pertenecer a un proyecto tan fabuloso e interesante como es el mundo de las micotoxinas, además de darme su apoyo total en el proyecto y en lo personal. Se lo agradezco de todo corazón.

Doc. Abraham Méndez, Doc. Juan Carlos del Río: Gracias por auxiliarme en la elaboración de la tesis con su experiencia y puntos de vista.

A mis compañeros de trabajo de Tesis:

Paty e Ismael que sin ellos no se hubiera podido realizar con mayor agilidad y sobre todo por su desempeño en la investigación. Mil Gracias.

A mis Profesores:

A todos aquellos que fueron parte fundamental en mi formación profesional y sembraron la semilla de la investigación y sed de aprendizaje. Muchas gracias.

Gracias a todos aquellos animalitos:

Que prestaron su físico, inclusive aquellos que dieron hasta su vida de forma involuntaria para poder acrecentar mis conocimientos y experiencias académicas y profesionales a lo largo de mi vida. Los Quiero y Respeto. Todo sea en Honor a la Ciencia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1 La Situación agropecuaria en México.	1
1.2 La Producción porcina en México.	2
1.3 Micotoxinas.	4
1.3.1 Las Micotoxinas a nivel mundial.	6
1.3.2 Género Fusarium.	7
1.3.3 Fumonisina B ₁ .	8
1.3.4 Toxicidad de Fumonisina en cerdos.	12
1.3.5 Patogenia.	17
1.4 Métodos de cuantificación de Micotoxinas.	18
1.4.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).	18
1.4.2 Técnica por cromatografía de capa fina (TLC).	18
1.4.3 Columnas de inmunoafinidad (AFLATEST).	19
1.4.4 Técnica enzimo-inmunoanálisis competitivo.	19
1.5 Regulación del contenido de aflatoxinas en alimentos en México.	21
1.6 Parámetros de pruebas clínicas en cerdos.	22
1.6.1 Transaminasa aspartatoaminotransferasa (AST).	24
1.6.2 Alanina aminotransferasa (ALT ó TGP).	24
1.6.3 Gama glutamil transferasa (GGT).	24
1.6.4 Proteínas.	25
1.6.5 Albúmina.	25
1.6.6 Bilirrubinas.	27
2. OBJETIVOS.	29
2.1 Objetivo General.	29
2.2 Objetivo Particular.	29
3. HIPÓTESIS.	30
4. JUSTIFICACIÓN.	31
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	32
5.1 Metodología.	32
5.1.1 Determinación de Fumonisinas.	32
5.1.2 Fumonisina B ₁ .	32

5.1.3 Lechones.	32
5.1.4 Diseño experimental.	33
5.1.5 Evaluación clínica.	33
5.1.6 Registro de Temperatura.	34
5.1.7 Evaluación de ganancia semanal de peso.	34
5.1.8 Evaluación bioquímica.	34
5.2 Análisis estadístico.	37
6. RESULTADOS.	38
6.1 Evaluación de la concentración de aflatoxinas y fumonisinas B ₁ en el alimento.	38
6.2 Registro de Temperatura.	38
6.3 Evaluación Clínica.	39
6.4 Evaluación de la ganancia de peso.	42
6.5 Evaluación Bioquímica.	43
6.5.1 AST.	43
6.5.2 ALT.	44
6.5.3 GGT.	45
6.5.4 Proteínas.	45
6.5.5 Albúmina.	46
7. DISCUSIÓN.	47
8. CONCLUSIONES.	52
9. REFERENCIAS CITADAS.	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La Situación agropecuaria en México.

El sector agropecuario mexicano ha enfrentado transformaciones profundas durante las tres últimas décadas. El continuo proceso de urbanización, el intenso proceso de globalización y las transformaciones demográficas han configurado un nuevo entorno para el sector agropecuario, el cual se caracteriza por cambios tecnológicos que redundan en mejoras de la productividad, nuevos cultivos que se ajustan a las exigencias de un mercado internacional, modificaciones genéticas que mejoran las variedades de los productos, nuevos esquemas organizacionales que dinamicen las formas de comercialización y modifican los métodos de inserción en el mercado mundial e incluso, el surgimiento de nuevos esquemas de desarrollo rural. Por su parte, la ganadería que es la segunda actividad en importancia, si bien ha mostrado signos de recuperación no se ha consolidado como la base de la producción en el medio rural.⁷

La composición del consumo de carnes se ha mantenido sin cambios significativos, dentro de la cual el porcino ha seguido su participación en torno al 25%, la del bovino en 26.5% y la del pollo en 43.5%, el 5% restante es aportado por las carnes de ovino, caprino y guajolote. Esto va relacionado en conjunto con las preferencias del consumidor en torno a las carnes y los productos sucedáneos, ya que el precio es un factor fundamental que determina la demanda en la mayor parte de la población de México y que muestra una importante sensibilidad a cambios tanto en el precio de los cárnicos, así como en el nivel de ingreso. La carne de porcino, en el contexto de la producción nacional de carnes ha venido cediendo terreno frente a la de pollo, la que ha experimentado un crecimiento permanente y de mayor medida que el resto de las producciones cárnicas del país. De ésta forma, la carne de porcino aportó el 21% de la producción nacional de carnes.¹²

Así, la expansión registrada en la producción pecuaria en los últimos quince años ha estado sostenida básicamente por la producción de carne de pollo y huevo, en tanto que los productos tradicionales como la carne de bovino, de cerdo y leche de vaca presentan una tendencia claramente descendente. Cabe destacar, que a nivel internacional la producción pecuaria pasa cada vez más de los bovinos y otros rumiantes que se alimentan de pasto y forrajes, a los cerdos y a las aves de corral, criados con concentrados balanceados. El centro de gravedad de la producción pecuaria se ha trasladado de las comunidades agrícolas rurales hacia las afueras de los principales centros urbanos. De este modo, la producción se concentra en empresas industriales avícolas y porcinas localizadas en y alrededor de los principales centros urbanos, donde los productores tienen fácil acceso tanto a insumos y concentrados balanceados baratos como a mercados dinámicos para la carne y los huevos⁷.

1.2 La Producción porcina en México

La producción porcícola mexicana no ha mostrado una tendencia específica en el último trienio, ya que si bien se determina un crecimiento de 3.9% en 2007, este es el resultado de la despoblación de granjas por falta de rentabilidad, población que se evidencia en 2008 con una práctica de estabilización de producción en el orden de 1,160,677 toneladas.

Por su parte, las exportaciones de carne mexicana de porcino mantuvieron una importante tendencia de crecimiento, situación debida a la especificidad del mercado que atienden en el Japón, Corea y los EUA. Las ventas mexicanas de carne y productos porcinos en 2008 fueron del orden de las 67,800 toneladas.

El Consumo Nacional Aparente (CNA) de carne y productos porcinos en México fue de 1,741, 996 toneladas en 2008, manteniéndose una participación del 25% dentro del consumo general de carnes en el país.

El incremento del CNA de productos porcícolas permitió que la disponibilidad per cápita en México creciera y se ubicara en 16.3 kilogramos por habitante al año, lo que significó un crecimiento de más de medio kilogramo en solamente dos años.

La concentración de la producción es cada día más evidente y de hecho, dos entidades, Sonora y Jalisco, concentran alrededor del 40% de la producción nacional.

Es importante señalar la dicotomía que se determina en las dos principales entidades productoras, ya que mientras Sonora muestra una clara orientación a los procesos de exportación, Jalisco se enfoca al abasto nacional. ¹² (ver figura 1).

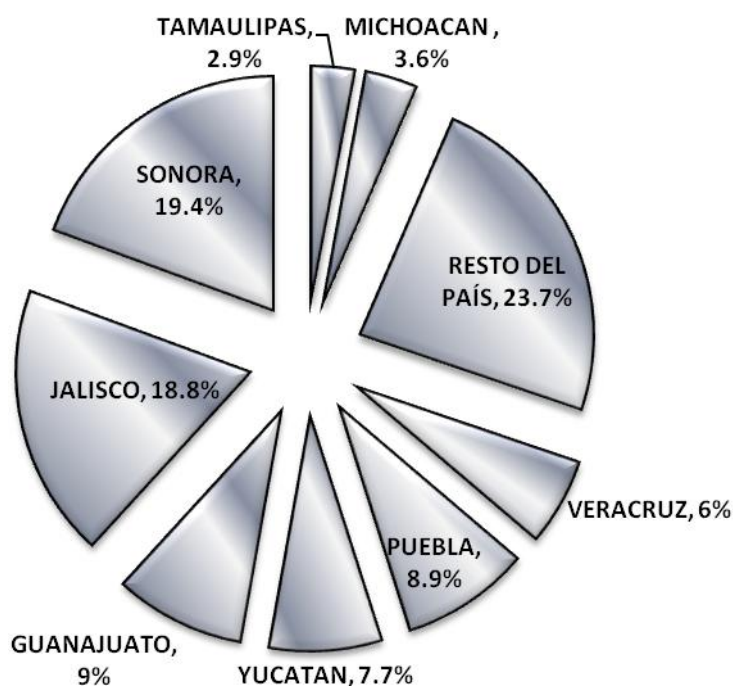


Fig.1 Principales Entidades Productoras de Carne de Porcino en 2008
Fuente 12,42

Si bien la preponderancia de la porcicultura en la zona centro del país se mantiene, esta pierde representatividad por el bajo ritmo de crecimiento, cediendo participación a entidades como Sonora, Yucatán y Tamaulipas.

La porcicultura al igual que el resto de las actividades ganaderas intensivas, continúa siendo una fuerte actividad demandante de granos forrajeros y aunque en algunos sistemas productivos se busco su sustitución, principalmente con productos de destilería inclusive con forrajes, esto impacto en forma poco significativa sobre la demanda global por granos forrajeros.

Desde finales de 2006 se observó un incremento pronunciado del precio del maíz, el cual arrastro a la alza los precios de otros granos como el sorgo, impactando sensiblemente los costos de producción en todas las ramas de ganadería intensiva tanto en México, como a nivel mundial.

Para el 2008, las estimaciones de demanda de granos forrajeros por parte de la porcicultura se ubican en 4.5 millones de toneladas, volumen que resulta 2.2% superior al estimado para el año 2007, mismo que a su vez fue 2.5% mayor al del 2006. Este crecimiento sustento el aumento de la producción porcícola del país.¹²

El consumo de granos en la dieta diaria de los porcinos en sus diferentes etapas de producción es muy importante, además, de que se considera una de las principales fuentes de contaminación del alimento por el mal manejo de los granos, almacenaje y conservación de los mismos.

1.3 Micotoxinas

Las micotoxinas son moléculas relativamente pequeñas con una estructura química y una actividad biológica muy diversa. Aunque suelen ser genotípicamente específicas para un grupo de especies, la misma toxina puede también ser producida por hongos pertenecientes a distintos géneros. La mayoría de las micotoxinas son producidas por especies de géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*.^{1,48,59.}

Son metabolitos secundarios fúngicos capaces de desencadenar diversas alteraciones y cuadros patológicos en el hombre y los animales además de que puede contaminar el alimento para los ya mencionados incluyendo todos los estadios de alimento procesado (fig. 2) ^{3,21,48,60}.

Algunas micotoxinas son conocidas como causantes de enfermedad para los animales, pero pueden también ser fitotóxicas, y ser sospechosas como agentes causales de algunas enfermedades en humanos, incluyendo cáncer.^{30,38}.

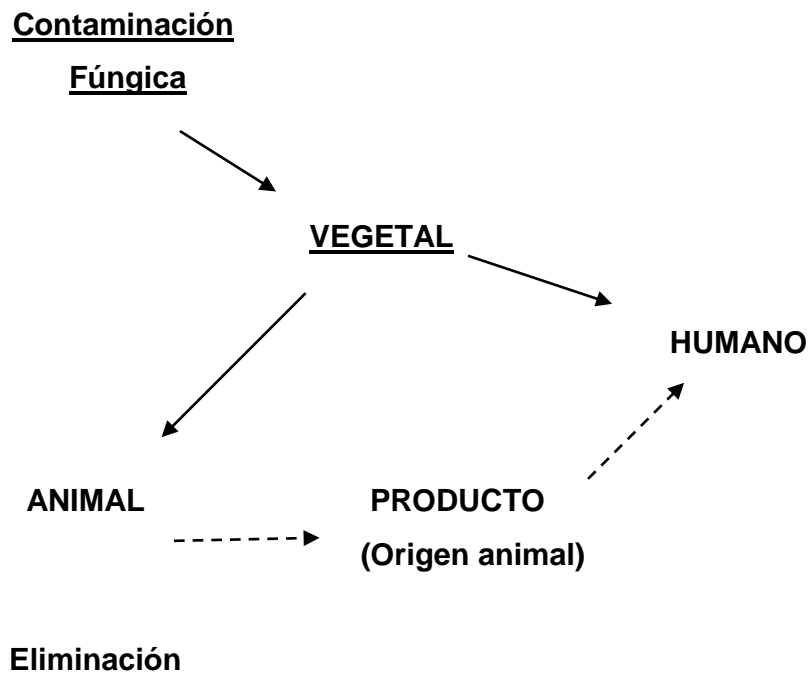


Fig. 2 Micotoxinas en la cadena alimenticia
Fuente 63

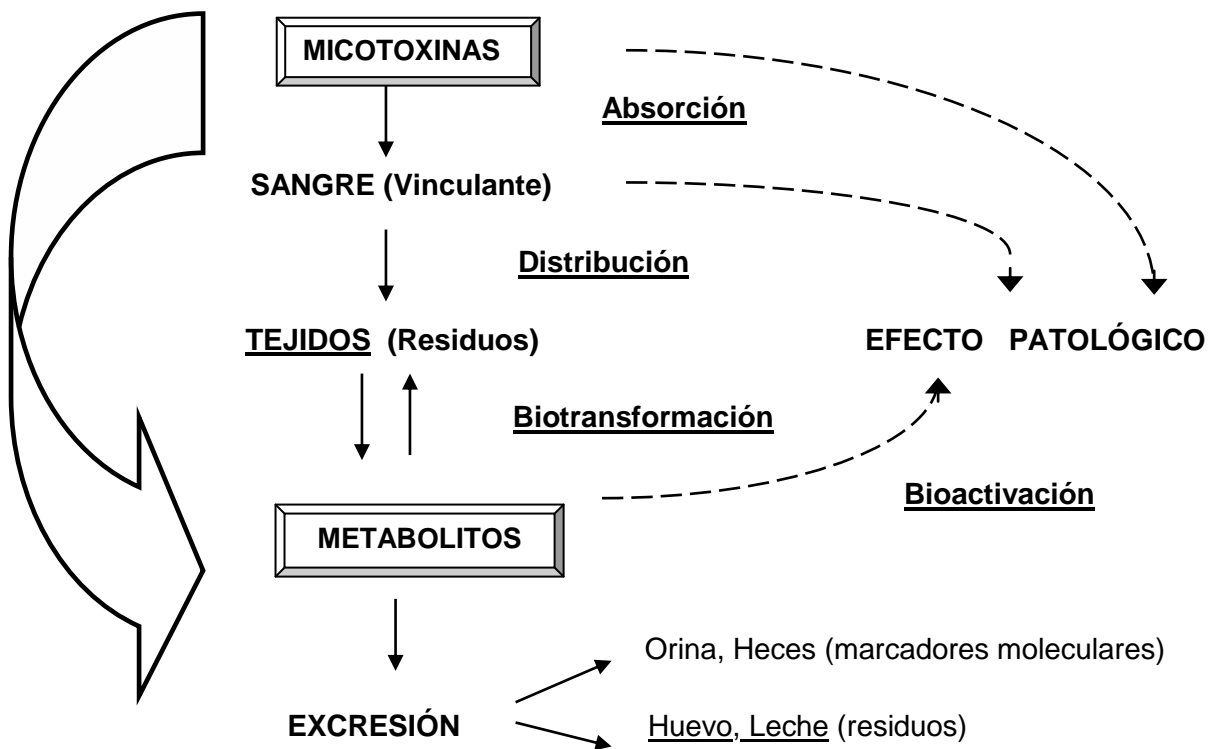


Fig. 3 Efecto de las Micotoxinas
Fuente 63.

Las enfermedades que son inducidas por micotoxicosis provocan toxicidad aguda, crónica y subcrónica, la cual depende de diferentes factores como lo son la especie animal, edad, sexo, cepa, dosificación, tiempo de exposición y vía de administración. (fig. 3).^{6,28,50,58,60.}

1.3.1 Las micotoxinas a nivel mundial

A nivel mundial aproximadamente el 25% de las cosechas de cereales producidas son afectadas por micotoxinas, y estos representan un mayor riesgo afectando la salud animal y humana.^{3,21,48.}

En 1988 reportaron que las fumonisinas, son una nueva clase de micotoxinas, han sido identificadas en cultivos de *Fusarium moniliforme*, estas toxinas tienen una actividad promotora de cáncer.^{15,30.}

Este reporte representa el mayor parte aguas del siglo en la investigación dentro de las enfermedades animales y humanas asociadas con el consumo de maíz contaminado con *F. moniliforme*. Esto también ha sido el punto de inicio en los esfuerzos mundiales para describir la estructura, propiedades y toxicología de este nuevo grupo de toxinas además, de que el reporte es de interés en el área de fitopatología de los más notorios patógenos del maíz.³⁴ Estas micotoxinas han sido encontradas alrededor del mundo, principalmente en el maíz. Hasta el momento han sido aislados y catalogados 10 tipos de fumonisinas.⁵¹

1.3.2 Genero Fusarium

Fusarium verticillioides es una especie de amplia distribución geográfica que colonizan importantes cultivos, cereales entre otros, y productos derivados que forman la base de las dietas humana y animal. La capacidad de muchas de esas cepas de producir toxinas, principalmente fumonisinas B₁ y B₂, representa un riesgo grave para la salud humana y animal y tiene repercusiones económicas y medioambientales de primer orden.^{18,54.}

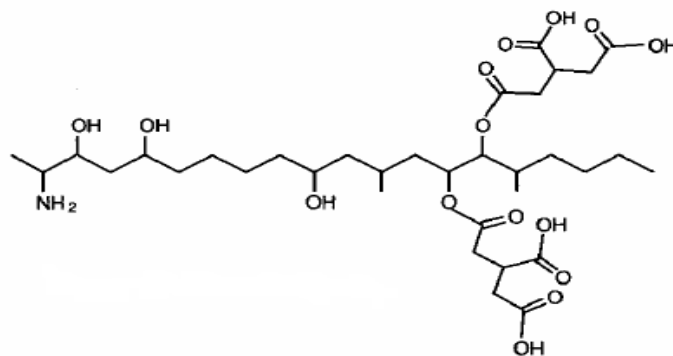
El maíz es uno de los más importantes productos, que se distribuye ampliamente en diversos países, debido a que este es uno de los mejores ingredientes para las dietas de los animales. El maíz destinado para la alimentación humana es utilizado en diversas regiones de África, Asia, América central y del Sur, en Norteamérica y Europa, los productos del maíz son importantes componentes para una gran diversidad de alimentos procesados, incluyendo cereales para el desayuno, botanas y bebidas ligeras y cerveza. Las fumonisinas no son destruidas por muchos de los métodos usados para el proceso de estos alimentos.

Así, la tecnología aún no puede avalar para asegurar que todo el alimento basado en el maíz tanto para humanos como animales está completamente libre de fumonisinas.

Aunque las fumonisinas son contaminantes naturales del maíz, éstas tampoco son compuestos inherentes del maíz, y son así consideradas como sustancias añadidas para el criterio de la Administración de Drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA).^{34,47}.

1.3.3 Fumonisina B1

Las fumonisinas, son producidas por diversas especies de *Fusarium*, y son frecuentemente contaminantes del maíz y en dietas basadas en el mismo.^{32,37,48}. Fumonisina B₁ (FB₁), es una micotoxina producida por *Fusarium verticillioides*, que puede contaminar el alimento para consumo humano y animal.^{4,32,48} (Fig. 4).



ig. 4 Fumonisina B₁
Fuente 54.

La FB₁, es un miembro predominante de una familia de metabolitos tóxicos producidas por diversas especies de *Fusarium* y es comúnmente encontrado en el maíz. Es el primer agente descubierto que inhibe la síntesis de ceramida (esfingonina (Sa) y esfingosina (So) (*N*-acyltransferasa)), el cual cataliza la conversión de esfingonina ó esfingosina a ceramida.^{9,10,26,37}

Los esfingolípidos son compuestos similares a los fosfoglicéridos los cuales son ésteres de glicerol que contienen ácido fosfórico, los cuales poseen propiedades análogas, por lo que se suelen agrupar bajo el nombre de fosfolípidos y se consideran los lípidos más abundantes en las células.^{13,14} En ellos, los ácidos grasos se esterifican con un alcohol distinto del glicerol. Se trata de un aminoalcohol de cadena larga denominado esfingosina. El ácido graso se une a la esfingosina por el grupo amino formando un enlace tipo amida. El compuesto más importante de este grupo es la ceramida, de la que derivan los demás esfingolípidos.¹³

El catabolismo de los esfingolípidos se produce en los lisosomas, por la acción de una familia de enzimas hidrolíticas, que se sintetizan a partir de la ceramida, es decir el ceramido, que se forma por acilación de la esfingosina, y la adición sucesiva de azúcares mediante acción sucesiva de glucosiltransferasas y que actúan sobre los azúcares ligados a nucleótidos. Los esfingolípidos y especialmente la esfingomielina, son componentes abundantes de la vaina de mielina que protege y aísla de las células del sistema nervioso central, y también de manera importante se encuentran en hígado y médula ósea.¹⁴

Las fumonisinas son estructuralmente similares a estas bases esfingoides, y se diferencian principalmente por la presencia del lado de las cadenas del ácido tricarbóxico (Fig.5).

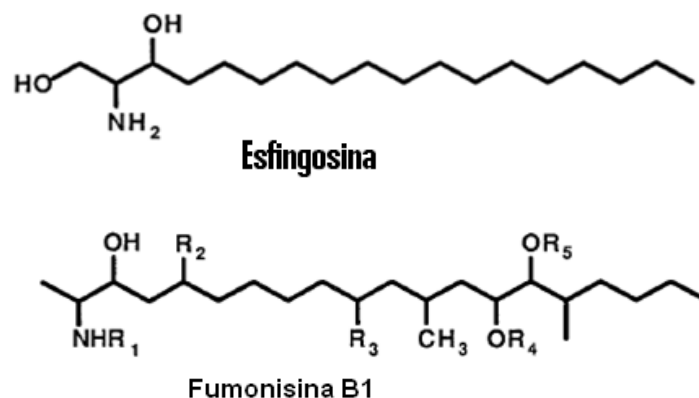


Fig. 5 Diferencia entre fumonisina B1 y Esfingosina
Fuente 37.

El resultado de la acumulación de las bases libres de esfingoides y la destrucción del metabolismo de esfingolípidos, se cree que es el mecanismo de toxicidad de las fumonisinas, esto se debe a que los esfingolípidos son muy importantes en los componentes de la membrana celular ya que los fosfolípidos contienen ácidos grasos como su principal componente de la bicapa estructural. Normalmente, la ceramida es convertida al complejo de esfingolípidos, incluyendo esfingomielina y glicoesfingolípidos, la inhibición de la síntesis de ceramida provocada por FB₁ rompe el metabolismo de los esfingolípidos, provocando una elevación de los niveles libres intracelulares de Sa y So, aumentando en cantidad los productos de la degradación de las bases esfingoides como esfingonina-1-fosfato, disminución del complejo esfingolípido, y disminuyendo la biosíntesis de fosfatiletanolamina.^{9,10,26,37} En cerdos, la relación Sa/So ha sido estudiada en diferentes órganos pero no en el intestino ni en su epitelio.^{3,19}

Los ácidos grasos esenciales (AGES) son normalmente unidos ó ligados a las dos posiciones del glicerol de la principal columna de los fosfolípidos y algunas veces también para la primera posición. El colesterol libre es asociado con los ácidos grasos y desde aquí es un importante mecanismo en la determinación de la permeabilidad de la membrana fluida^{15,38}. (Fig.6)

De acuerdo a esto, para identificar la presencia de fumonisinas en el transcurso de una enfermedad se emplea la determinación de la presencia y cantidad de esfingosina/esfingonina ya que pueden alterar la membrana celular y por lo tanto los esfingolípidos son utilizados como biomarcadores de las Fumonisin.

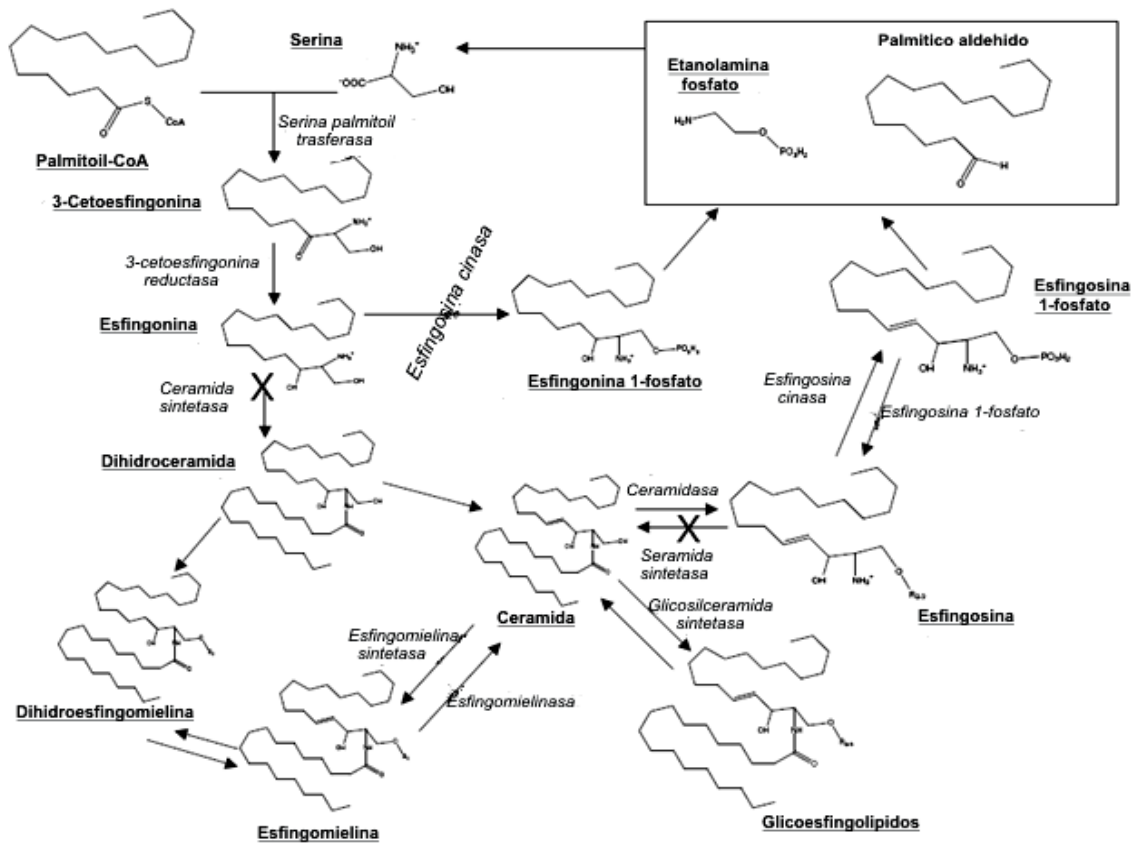


Fig.6 Sitios de bloqueo de la fumonisina en la síntesis de esfingolípidos.
Fuente 46.

Otros efectos de FB₁ el cual ha sido notado es que tiene como afinidad la destrucción del metabolismo de los esfingolípidos, incluyendo la inhibición de la proliferación celular y el incremento de la muerte celular, disminuyendo las barreras de defensa del endotelio celular así dejando “escapar” la albúmina a través de la membrana estimulando la síntesis de DNA.^{15,37}

Un número de análogos estructurales de FB₁ han sido descubiertos y esto es tan bien conocidas que se incluyen fumonisinas B₁, B₂, B₃ y B₁ hidrolizada, como parte de la habilidad para inhibir la síntesis de ceramidas.⁵⁰ La FB₁, es la más prevalente y más tóxica de diversos análogos que ocurren naturalmente, que han sido demostrados como causantes de enfermedades fatales del ganado y equinos, el caballo es conocido como la especie más sensible a las

fumonisinias, produciendo leucoencefalomalasia que es caracterizada por una necrosis licuefactiva de los hemisferios cerebrales; edema pulmonar en cerdos, hepato y nefrotoxicidad en ratas, ratones, conejos y corderos y en uno de los estudios carcinoma con hepatocelularidad. Esta toxina también ha sido reportada como un factor que contribuye a la presencia de cáncer de esófago en humanos en diversos países como China, Sudáfrica, Italia, Guatemala donde el maíz es consumido como materia prima.^{3,24,29,38,48,50,60.}

1.3.4 Toxicidad de Fumonisinias en cerdos

La fumonisinina B₁ (FB₁), presenta efectos toxicológicos en el laboratorio y animales domésticos incluyendo los cerdos, provocando edema pulmonar, falla hepática y toxicidad cardiovascular. También se le conoce por ser citotóxica en diferentes líneas celulares incluyendo las células epiteliales, ya que el tracto gastrointestinal representa la primera barrera de defensa contra los agentes químicos ingeridos, alimentos contaminados y toxinas naturales. Seguida de la ingesta de alimento tanto para humanos y animales, las células del epitelio intestinal pueden ser expuestas a altas concentraciones de toxinas. Se considera que el tracto gastrointestinal del cerdo y su fisiología digestiva son muy similares a la del humano, por ello el cerdo puede ser considerado un buen modelo de extrapolación al humano. Una consecuencia de la disminución de la función de la barrera intestinal por FB₁ puede ser el incremento de la translocación bacteriana atravesando la luz del intestino. Además, porque los esfingolípidos y glicoesfingolípidos pueden actuar modificando la membrana de los receptores para las bacterias y la destrucción del metabolismo de esfingolípidos por FB₁ en la superficie de las células epiteliales. Pero este efecto puede contribuir a un aumento de la colonización del tracto intestinal por bacterias patógenas. En estudios recientes indican que, en lechones, la administración oral de FB₁ por 7 días incrementan significativamente la colonización del intestino delgado y grueso por patógenos como *E. coli* y aumentando la translocación bacteriana a órganos extraintestinales.^{3,40}

La mayor ruta de eliminación de FB₁ es por bilis y la circulación enterohepática, probablemente disminuyendo la exposición de las células intestinales a estas micotoxinas. Los mecanismos de toxicidad para fumonisinas son complejos y pueden involucrar diversos sitios moleculares^{3,19}.

La toxicosis por fumonisinas en cerdos es caracterizada por daño en el pulmón, hígado, sistema cardiovascular, y sistema inmunológico así como la rápida, alteración del metabolismo de esfingolípidos y efectos en los niveles de crecimiento y composición ósea.^{22,23,49,56} Los cerdos desarrollan edema pulmonar letal dentro de 4-7 días posteriores alimentados con FB₁ o cultivos materiales con concentraciones de ≥ 92 ppm o ≥ 16 mg/kg peso vivo/día (4, 15, 16, 29, 30). En contraste con otros estudios en el cual el edema pulmonar es observado en cerdos solamente durante la primera semana de alta dosificación con FB₁ ingeridas, éste aumenta severamente cuando se identifica por tomografía computarizada y exámenes patológicos en cerdos destetados alimentados con bajas dosis de FB₁ en material de cultivo (10-40ppm) por 4 semanas. Sin embargo, hubo cerdos que no demostraron signología clínica de toxicidad. El edema pulmonar también fue observado en lechones de dos cerdas alimentadas con 300ppm con material de cultivo conteniendo FB₁ por 14 días, del día 107 de gestación hasta 7 días posteriores al parto. Clínicamente, la inactividad, disminución frecuencia respiratoria, y la disminución de frecuencia cardiaca ocurre aproximadamente 12 horas después del desarrollo del edema pulmonar y antes de la muerte. El distress respiratorio, es manifestado como un aumento de la frecuencia respiratoria, con esfuerzo abdominal y respiración por boqueo, ocurriendo así días antes de la muerte; el vómito y diarrea también pueden ser observados. Cerdos que ingirieron fumonisina desarrollan daño hepático el cual es dosis dependiente y puede ser detectado como una elevación de los niveles séricos en la actividad de las enzimas hepáticas y alteraciones morfológicas. Los cambios bioquímicos en el suero indican una necrosis hepática, colestasis, y disminución en la función hepática. Clínicamente, los cerdos con una enfermedad severa del hígado presentan anorexia e ictericia, disminución de peso, signos de encefalopatía y agonía.^{22,23}

El sistema inmunológico es primariamente responsable de la defensa contra los invasores del organismo ya sea parasitarios o células extrañas. Este sistema es altamente desarrollado en los mamíferos. En éstos, el sistema consiste de células especializadas encontradas en todas las partes del cuerpo, estas células son localizadas en altas cantidades en ciertos órganos, como el timo, bazo y nódulos linfáticos. Las células del sistema inmune y las células del sistema hematopoyético se originan en la médula ósea. En la médula ósea se diferencian las células madre para ejecutar su función de especialización. Los linfocitos y macrófagos son las unidades celulares del sistema inmunológico. Los dos grandes tipos de linfocitos son las células T y B, las cuales se diferencian en el timo e hígado en la etapa fetal respectivamente. Los efectos de diversas micotoxinas durante la respuesta inmunológica ha sido investigada sin embargo muchos datos son concernientes a los animales de laboratorio. Poca información existe de cómo las micotoxinas producen inmunotoxicidad. Diversas micotoxinas son citotóxicas para los linfocitos in Vitro, talvez porque los efectos en las membranas (incluyendo esa envoltura de los receptores de linfocitos) interfieren con la síntesis macromolecular y su función. Las micotoxinas pueden influenciar indirectamente las funciones inmunológicas. Algunos de los componentes son neurotóxicos o causan alguna otra patología en otros órganos, y estos compuestos pueden activar los mecanismos endócrinos. El estrés inducido relacionado a corticosteroides inhibe las funciones inmunes. Dado que el sistema inmunológico interactúa con otros sistemas y es profundamente influenciado por el sistema nervioso central, ambos directamente por la vía de la inervación de órganos linfáticos e indirectamente por la influencia de la vía neuroendocrina. Las células del sistema inmune producen factores que influncian al sistema nervioso. Hormonas similares a la somatotropina y timosina (factor de maduración tímica), estimulan la respuesta inmune, mientras que los esteroides, incluyendo las hormonas sexuales, generalmente suprimen la respuesta inmune.⁴⁴

Las dietas tanto en animales como en humanos pueden ser contaminadas con altos niveles de fumonisinas, produciendo micotoxicosis crónica que puede alterar mecanismos inmunológicos. Los modelos experimentales usados como

datos de estudio de efectos de las micotoxinas en animales de laboratorio son basados mediante la producción micotoxicosis aguda, sin embargo, las alteraciones en los niveles inmunológicos han sido estudiados en pocos casos. La exposición en la dieta de varias micotoxinas resulta en una disminución de la producción de anticuerpos, una respuesta proliferativa de Linfocitos-T, acción citotóxica de linfocitos-T. Estas son algunas evidencias recientes que sugieren que FB₁ u otra fumonisina estructuralmente relacionada son capaces de modular la función inmunológica.^{23,50}

Los efectos variables por fumonisinas en el alimento y en su consumo han sido reportados; aunque la disminución en el consumo de alimento a menudo se observa con el maíz contaminado naturalmente, presumiblemente debido a problemas de palatabilidad, observados con FB₁, en componentes puros o en cultivos materiales, han sido diversos; ningún efecto ha sido reportado en el incremento o disminución en el consumo de alimento en relación con la conversión alimenticia. La disminución de la eficiencia del alimento puede causar un incremento en el consumo de oxígeno y de la variabilidad en la calidad ósea, esto ha sido reportado con la ingestión de FB₁ a 1 ppm.²³

Tabla 1. Resumen de los niveles recomendados de fumonisinas totales (FB₁+FB₂+FB₃) en el maíz, subproductos del maíz y la ración total en diferentes especies animales

Animal o clase	Niveles de recomendación máxima o total de Fumonisinas en el maíz y subproductos del maíz (ppm) ¹	Factores de alimentación	Recomendación máxima de niveles de fumonisina total en la ración total (ppm) ¹
Caballos ³	5	0.2	1
Conejos	5	0.2	1
Bagre	20	0.5	10
Cerdos	20	0.5	10
Rumiantes ⁴	60	0.5	30
Visón ⁵	60	0.5	30
Aves de corral ⁶	100	0.5	50
Rumiantes, aves y visones para reproducción ⁷	30	0.5	15
Otros ⁸	10	0.5	5

¹ Fumonisinas totales= FB₁+FB₂+FB₃.

² Fracciones de maíz o subproductos mezclados dentro de la ración total.

³ Incluyendo asnos, cebras y onagros (burro salvaje).

⁴ Ganado, borregos, cabras y otros rumiantes que son ≥3 meses de edad y destinados para el Consumo.

⁵ Alimentados para la producción de piel.

⁶ Pavos, pollos, patos y otras aves de corral destinados para el consumo.

⁷ Incluye gallinas ponedoras, gallos, vacas lecheras y de carne.

⁸ Incluye perros y gatos.

Fuente 52.

En la tabla 1, el bagre y los cerdos fueron agrupados juntos y fueron sensibilizados con fumonisinas. El maíz y subproductos del maíz utilizados

para alimentarlos, contienen niveles menores de 20ppm de FB1+FB2+FB3 y no incluye más del 50% de humedad de la ración total. La ración total puede contener menos de 10ppm de FB1+FB2+FB3 (0.5 x 60 ppm de FB1+FB2+FB3=30ppm de FB1+FB2+FB3).⁵²

1.3.5 Patogenia

Fisiológicamente, las dos posibles causas de edema pulmonar son incremento en la presión hidrostática capilar pulmonar (por ej. falla cardiaca del ventrículo izquierdo), y el incremento en la permeabilidad capilar. De este modo se lesiona el endotelio capilar alveolar pulmonar y/o su epitelio. Los cambios estructurales pueden ser ausentes en otros casos. Otra posible causa, es la patogénesis por fumonisinas ya que inducen edema pulmonar en cerdos, pero hay que tomar en cuenta las lesiones específicas para otras especies ya que el edema pulmonar ha sido documentado sólo en cerdos.^{23,45.}

El Centro Nacional de Investigaciones Toxicológicas (NCTR en Jefferson, AR) recientemente completo un experimento de dietas con purificados de FB₁. Este estudio demostró una clara evidencia de tumores renales en ratones machos y tumores hepáticos en ratones hembras en dietas con niveles de 50 ppm y por encima de estos valores. Si los niveles totales recomendados de fumonisina en la ración total de una especie está por debajo de 15 ppm, y opinan que los sementales de dicha especie no necesitan de una protección adicional para que puedan presentar un posible efecto carcinogénico.⁵⁰ La literatura menciona en un resumen de estudio piloto en cerdos que treinta cerdos machos castrados, libre de patógenos específicos (SPF) de 6-13kg, destetados, fueron utilizados durante 14 días con la dieta. Seis dietas experimentales nutricionalmente balanceadas fueron preparadas. Dietas de la 1 a la 5 contienen 60, 30, 15, 7.5 y 0% del maíz seleccionado “contaminado” respectivamente. Las dietas 2-5 contienen maíz seleccionado lo suficientemente “limpio” para formular la dieta total con el 60% del maíz de la dieta. La dieta 6 contiene sólo maíz quebrado. Las concentraciones de

FB₁+FB₂ en la dieta 1 a la 6 tienen 175, 101,39, 23, 5 y <1 ppm (por debajo de los límites detectados), respectivamente.

Este estudio tuvo 5 replicas de 6 cerdos cada uno, con un animal en cada replica y designados al azar para 1 de las 6 dietas experimentales. Tres de cinco cerdos alimentados con la dieta 1 desarrollaron signos clínicos de distress respiratorio en el día 4 al 6 los cuales fueron eutanaciados demostrando así el daño metabólico inducido por micotoxicosis.⁵²

1.4 Métodos de cuantificación de Micotoxinas

Las fumonisinas se pueden determinar y cuantificar por el método de columna por inmunoadinidad así como por el método de ELISA.

1.4.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)

Un método empleado en el análisis de aflatoxinas es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección de fluorescencia. En este caso se emplea una columna de fase inversa, seguida de la separación por una reacción que provee a la Aflatoxina de la fluorescencia necesaria para poder cuantificarse.

La técnica de análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), es cada vez más utilizada y ya se aplica en muchos métodos oficiales.

Son rápidas y de alto costo (sobre todo por las columnas), en especial cuando hay que analizar muchas muestras y varias micotoxinas, que se deben realizar por separado, ya que estas técnicas no permiten la multidetección. Las purificaciones que se consiguen son muy buenas, ya que el método no permite purificaciones deficientes; además es muy sensible, debido a que determina cantidades muy pequeñas.

1.4.2. Técnica por cromatografía de capa fina (TLC)

Las muestras que se pueden analizar son: Cereales, alimentos balanceados, leche y sus derivados, oleaginosas y especias. Para visualizar las aflatoxinas

se usa como revelador la lámpara de luz U.V. de longitud larga, fluoresciendo color azul y verde. Para su cuantificación se emplea un densitómetro auxiliado con un software que cuantifica las aflatoxinas. La cromatografía de capa fina es un método de multidetección por el que pueden determinarse la mayoría de la micotoxinas de interés.

La extracción de las micotoxinas se realiza en un único disolvente, utilizando posteriormente disolventes de desarrollo específicos y reacciones de identificación selectivas para cada una de las micotoxinas. Mediante este método de multidetecciones se pueden cuantificar, entre otras, las siguientes micotoxinas: Aflatoxinas, Ocratoxina, Citricina, Zearolenona y Patulina.

1.4.3 Columnas de inmunoafinidad (AFLATEST)

Las columnas de inmunoafinidad, están constituidas con anticuerpos monoclonales que son específicos para la estructura de la Aflatoxina, cuando esta pasa a través de la zona de anticuerpos específicos es retenida por el anticuerpo en la columna.

Para este método se utiliza un fluorómetro para cuantificar las aflatoxinas. Esta técnica se utiliza también como método de limpieza de la muestra contaminada para posteriormente ser aplicada en el HPLC y tener un resultado más específico y preciso.

1.4.4 Técnica enzimo-inmuno análisis competitivo

Las técnicas analíticas para la detección de micotoxinas están en continuo desarrollo. Existen kits comerciales de análisis basados en la técnica enzimo-inmuno análisis competitivo. El principio básico de estos kits es la afinidad de las aflatoxinas por anticuerpos específicos fijados a un soporte. La reacción de competición entre la aflatoxina y un producto enzimo/conjugado (coloreado), que contiene el kit indica la ausencia de aflatoxina, cuando el resultado de la prueba es una señal coloreada, y presencia de las mismas en caso de ausencia de color. Estas técnicas permiten el control de las aflatoxinas *in situ*,

de un modo rápido, fiable y sencillo.¹⁷ En la tabla 2, se muestran las técnicas más utilizadas para la detección de micotoxinas.

Tabla 2. Técnicas más utilizadas para la detección de Micotoxinas

Método	Condiciones de la Técnica	Micotoxina en detección
Cromatografía de capa fina (TLC)	<p>Detección de la cantidad de Micotoxina que produce fluorescencias comparándola con la cantidad mínima de un patrón de AFL B₁ detectable en la misma placa.</p> <p>Disolvente: Metanol (55%)</p>	B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ .
Columnas de Inmunofinidad	<p>Extracción de aflatoxinas con disolvente Metanol (80%).</p> <p>Determinación en columnas de inmunofinidad con anticuerpos monoclonales específicos.</p> <p>Remoción de aflatoxinas con metanol grado HPLC.</p> <p>Cuantificación de aflatoxinas de forma total en un fluorómetro.</p>	B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ .
Cromatografía Líquida de alta resolución (HPLC)	<p>Detección en columna de sílica-gel en tiempo de 7-13 min.</p> <p>Disolvente: Cloroformo-ciclohexano-acetonitrilo.</p> <p>Detección por absorción a 360 nm.</p>	B ₁ , M ₁ , G ₁ .

Fuente 2,53.

1.5 Regulación del contenido de aflatoxinas en alimentos en México.

Está regulado por la Norma Oficial Mexicana NOM-188-SSA1-2002, Productos y Servicios. Control de aflatoxinas en cereales para consumo humano y animal que actualmente se encuentra vigente en nuestro país (Ver tabla 3).

Esta norma define a las aflatoxinas como: Son los metabolitos secundarios producidos por varios mohos, cuya estructura química es heterocíclica, pertenecientes al grupo de las difuranocumarinas. Poseen toxicidad aguda y crónica, así como efectos mutagénicos y carcinogénicos en animales y hombre.³⁷

La Norma establece que los cereales no deben exceder de 20 µg/kg aflatoxinas totales.

Tabla 3. Especificaciones de límite máximo establecido en animales.

Especie / etapa de producción	Límite máximo (ppm)
Aves (excepto pollos de engorda)	100
Cerdos en engorda:	
Entre 25 y 45 kg.	100
Mayores de 45 kg.	200
Maduros destinados a la producción	100
Rumiantes:	
Maduros destinados a reproducción	100
De engorda en etapa de finalización	300

Fuente 43

1.6 Parámetros de pruebas Clínicas en cerdos.

En el plasma existen enzimas, que provienen de la destrucción normal de las células sanguíneas y de otros tejidos. La mayoría de las enzimas no tienen funciones metabólicas en el plasma, a excepción de aquellas que participan en la coagulación sanguínea. Así, la actividad de determinadas enzimas en plasma puede indicar alguna disfunción, tal es el caso de las patologías hepáticas que generan elevaciones de transaminasas ALT y AST, esta última junto con la lactato deshidrogenasa son marcadores de daño cardíaco.¹³

Se pueden realizar diversas pruebas de laboratorio con la finalidad de diagnosticar y comprobar la existencia de un daño hepático correlacionado con la intoxicación por FB₁ de acuerdo con los resultados arrojados por los parámetros bioquímicos del suero sanguíneo, suero de ácidos biliares y analizando la concentración de bilirrubina y aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa, deshidrogenasa láctica y la actividad arginasa los cuales reflejan una toxicidad para el hígado como dosis-dependiente.

Se ha reportado en la literatura que las alteraciones bioquímicas hepáticas en suero se comienzan a presentar con intoxicaciones por FB₁ y FB₂ con niveles por debajo de 12 ppm en la dieta, así como un aumento en las concentraciones de colesterol en suero, ya que puede ser un factor de toxicidad por fumonisina y ha sido reportado con ≥ 1 ppm FB₁. Un ligero incremento de éste reportaron después de 11 semanas en cerdos que son dietados con concentraciones de 1 ppm FB₁, sin embargo el mismo grupo de investigación de cerdos alimentados que su ración contenía 10 ppm, y después 8 semanas observaron que los niveles de colesterol en ambos sexos estuvieron por debajo de los del grupo control. Hipercolesterolemia parece ser el más sensible parámetro en la química sanguínea a la exposición de fumonisina. Los perfiles hematológicos permanecen dentro de los rangos normales en cerdos tratados con fumonisinas. La exposición de fumonisinas en los cerdos causa una elevación dosis dependiente en la concentración de esfingonina libre, y en una menor

medida la esfingosina, con un incremento correspondiente en los valores de esfingonina a esfingosina, a nivel serológico y tisular.

Un incremento en los valores de esfingonina a esfingosina se presentaron en tejidos de cerdos como intestino, hígado y riñón, a ≥ 23 (pero no 5ppm) y en suero de ≥ 5 ppm total fumonisinas de maíz contaminado naturalmente después de 14 días de exposición. Basado en los estudios de farmacocinética, estos son algunos correlacionados junto la magnitud de las alteraciones esfingolípidos en tejidos y la distribución de FB₁, el cual es mayor en hígado y riñón. Los cambios en los niveles de esfingonina a esfingosina generalmente tiene el siguiente orden: riñón, hígado > corazón > intestino >> otros tejidos los cuales son linfonodos y músculo esquelético; sin embargo, en estudio a largo plazo con una baja dosis la magnitud fue pulmón >> riñón, hígado. En general, el riñón, aparentemente puede ser el órgano más sensible a la inducción por fumonisinas debido a las alteraciones en los esfingolípidos en todas las especies examinadas, a pesar de la sensibilidad por daño morfológico y funcional en estas especies. A diferencia en conejos, ovejas y roedores, es el principal órgano dañado; en los cerdos, el daño renal ha sido reportado inconsistentemente. Esto puede ser relacionado para las funciones de células-específicas de esfingolípidos en órganos similares en las diferentes especies. En el suero de animales alimentados con FB₁, un aumento de la actividad de fosfatasa alcalina y Aspartatoamino Transferasa (AST) ($P \leq 0.001$) y una disminución de los niveles de transaminasa glutamica piruvica (ALT) ($P \leq 0.05$) en comparación con ratas control donde no se observaron cambios significativos en los niveles de colesterol y Calcio o en la actividad de ALT, AST y Gamaglutamil Transferasa (GGT). Entre los parámetros estudiados en el perfil bioquímico, se ha encontrado un incremento en la actividad de fosfatasa alcalina. Si bien el hígado es la mayor fuente de esta enzima, en algunos casos en el cual el metabolismo intestinal es estimulado, la isoenzima intestinal puede representar un importante factor. Un efecto similar es obtenido debido las alteraciones celulares del túbulo proximal del riñón. Estos resultados son relacionados a los hallazgos encontrados histopatológicamente en el riñón.⁵⁰

1.6.1 Transaminasa aspartatoaminotransferasa (AST)

Anteriormente denominada TGO (glutamato oxalacetato transaminasa), se ubica en la mitocondria y en el citoplasma. No es una enzima específica de daño hepático. Se distribuye en orden decreciente de frecuencia en el músculo cardíaco, hígado, músculo esquelético y en cantidades menores en el riñón, cerebro y eritrocitos.^{5,25,27,31,57} En las especies animales en las que la ALT (TGP) no se puede utilizar como indicador específico de enfermedades hepáticas son: Caprino, bovino, ovino y porcino, la AST constituye un sustituto fiable de la ALT a AST que se encuentra tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. Por lo que el aumento de sus niveles en el suero sanguíneo delata especialmente necrosis celular y en menor grado daños en la membrana.⁵⁷

1.6.2 Alanina aminotransferasa (ALT ó TGP)

Anteriormente denominada glutamato piruvato transaminasa (TGP ó GPT), no se considera como específica para diagnóstico de daño hepático en los cerdos, ya que se encuentra en mayor proporción en músculo cardíaco seguido del hígado y por último en músculo esquelético.^{31, 57} La ALT se encuentra exclusivamente en el citoplasma; así pues, aumenta ésta en la desintegración de la membrana celular sin que previamente se hayan producido necrosis de los hepatocitos.^{25,57} Un cambio en la permeabilidad de la membrana hepatocelular provocado por un daño o disturbio metabólico puede resultar en una liberación de ésta enzima soluble, subsecuentemente a un daño agudo o difuso, ya que la magnitud del incremento en el suero sanguíneo, se refleja por el número de hepatocitos afectados.³¹

1.6.3 Gama glutamil transferasa (GGT)

Su sinónimo es gamaglutamil transpeptidasa (GGTP). La GGT pertenece a un largo grupo de enzimas conocidas como peptidasas las cuales catalizan la

transferencia del grupo gamaglutamilo del glutatión, hacia otros aminoácidos o péptidos, proceso conocido como transpeptidación externa. Esta enzima se localiza en estructuras de la membrana de una variedad de tejidos. Aunque los tejidos renales tienen los mayores niveles de GGT, la mayor fuente de ésta enzima en suero es de origen hepático, no obstante también se encuentra en páncreas, intestino, músculo cardíaco, músculo esquelético y próstata.^{5,2527,57.} La principal utilidad clínica de su determinación es el estudio de la enfermedad hepatobiliar ya que su actividad en la sangre aumenta en enfermedades del hígado y de los conductos biliares, por lo que es considerada hepatoespecífica.^{5,27}

1.6.4 Proteínas

Las proteínas son sustancias orgánicas nitrogenadas complejas que se hallan en las células animales y vegetales. Son compuestos orgánicos macromoleculares, ampliamente distribuidos en el organismo y son esenciales para la vida. Su misión en el organismo es de dos tipos: una de tipo estructural, formando parte del propio organismo y otra de tipo funcional, por ello no existe un sistema universal para su clasificación, pueden clasificarse atendiendo a su composición, sus propiedades físicas y solubilidad en soluciones salinas acuosas orgánicas, su forma global, su estructura tridimensional o su forma biológica.¹³ Actúan como elementos estructurales y de transporte. Con excepción de las inmunoglobulinas, casi la totalidad de las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado, al igual que casi todos los factores de coagulación (con excepción del factor III y IV). La determinación de la proteína total (y/o sus fracciones) está indicada en deshidratación, diarrea, vómito, pérdida de peso, nefropatías y hepatopatías. En hepatopatías graves se altera esta función de síntesis, produciéndose una disminución de las proteínas.⁵⁷

1.6.5 Albúmina

Es la proteína mayoritaria del plasma, es muy estable, de carácter ácido (pH=4,8) y muy soluble la cual carece de carbohidratos.¹³ Su concentración en

el suero sanguíneo depende del equilibrio entre la síntesis y el catabolismo o la degradación de la misma.⁵⁷

La albúmina tiene dos funciones esenciales, una es contribuir al 80% de la presión osmótica, la cual proporciona una fuerza que mantiene los fluidos en el interior vascular lo que estaría relacionado con su bajo peso molecular y su gran carga neta; y permitir el transporte de ácidos grasos, hormonas esteroides, bilirrubina, catecolaminas, que en forma libre son insolubles en medio acuoso.^{13,57}

Es decir, su función es la de unir los ácidos grasos de cadena larga como el oleico, insolubles en agua, liberados desde triacilglicéridos y fosfolípidos por acción de la lipoproteína lipasa. La interacción entre los ácidos grasos y la albúmina es esencialmente de carácter hidrofóbico. Una molécula de albúmina puede unir hasta 6 ácidos grasos, y en cualquier caso no más de cuatro. La unión de los dos primeros ácidos grasos induce una modificación estructural en la proteína, haciéndola más estable. La albúmina también tiene un sitio de alta afinidad para la bilirrubina. La unión de los dos primeros ácidos grasos a la albúmina hace que aumente su afinidad por la bilirrubina. La albúmina une a la bilirrubina no conjugada formada en los sitios de degradación de hemoglobina como el bazo, y la descarga en el hígado para su conjugación y eliminación por la bilis.¹³

La albúmina se sintetiza en el hígado, en forma de proalbúmina, que tienen un hexapéptido básico en el extremo amino terminal, que es eliminado en el complejo de Golgi, justo antes de la liberación de la albúmina desde la célula. Su catabolismo se produce en los lisosomas de los tejidos activos.^{13,51}

En enfermedades hepáticas crónicas se produce una disminución en la síntesis de albúmina, que de esta manera se ve reflejado como una elevación de sus niveles en el plasma sanguíneo.²⁷

1.6.6 Bilirrubinas

Una importante función excretora del hígado, que está relacionada con la secreción de bilis, es la eliminación de bilirrubina de la sangre. Este pigmento tóxico y de coloración verdosa se origina de la degradación de la hemoglobina contenida en los eritrocitos envejecidos que son eliminados de la circulación por las células de Kupffer hepáticas y por otras células con capacidad fagocitaria del bazo. La bilirrubina, es un producto terminal e importante de la degradación de la hemoglobina; constituye una importante herramienta muy valiosa para el diagnóstico tanto de las enfermedades hemolíticas como de algunas enfermedades del hígado. Una vez que el eritrocito ha alcanzado la plenitud de su vida, la membrana celular se rompe y la hemoglobina liberada la fagocitan los macrófagos tisulares del organismo (sistema reticuloendotelial). La hemoglobina se escinde primero en globina y hemo y el anillo hemo se abre para dar: 1) hierro libre que la transferrina transporta en la sangre, y 2) una cadena recta de cuatro anillos pirrólicos, que constituye el sustrato final de la bilirrubina. La primera sustancia que se forma es la *biliverdina*, aunque en seguida se reduce hacia *bilirrubina libre* o *bilirrubina indirecta*, que va liberándose poco a poco de los macrófagos hacia el plasma. La bilirrubina libre se une de manera inmediata a la albúmina del plasma, que la transporta por la sangre y los líquidos intersticiales. Esta bilirrubina, aún ligada a la albúmina, sigue denominándose bilirrubina libre. En muy pocas horas, la bilirrubina libre se absorbe por la membrana del hepatocito. Al entrar dentro del hepatocito, se desliga de la albúmina y muy pronto se conjuga, en un 80%, con el ácido glucorónico para dar el glucorónido de bilirrubina, en un 10% con el ácido sulfúrico para formar sulfato de bilirrubina y en un 10% final con multitud de otras sustancias. De esta manera la bilirrubina sale del hepatocito a través de un mecanismo de transporte activo y se excreta a los canalículos biliares y, desde aquí, hacia el intestino. De manera que en una afección hepática, la tasa de síntesis de bilirrubina es normal, pero la bilirrubina formada no puede pasar de la sangre al intestino. La bilirrubina libre suele entrar al hepatocito y se conjuga de manera habitual. Esta bilirrubina conjugada regresa luego a la sangre, quizá por la ruptura de los canalículos biliares congestionados o por

modificación del mecanismo de excreción del hepatocito y por el vertido directo de la bilis a la linfa que drena el hígado. Por consiguiente, casi toda la bilirrubina del plasma, presente en una afección hepática es *directa* o *conjugada*, en lugar de *libre* o *indirecta*.^{20,31,}

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

Determinar las alteraciones ocasionadas por fumonisina B₁ a través de los parámetros bioquímicos en el cerdo híbrido.

2.2 Objetivo Particular.

1. Evaluar el efecto sobre el peso corporal en cerdos mestizos con una ingesta de FB₁.
2. Evaluar las alteraciones en transaminasas (ALT y AST), proteínas totales, albúmina y bilirrubinas séricas en cerdos mestizos con ingesta de FB₁.
3. Correlacionar las alteraciones bioquímicas en los cerdos que tuvieron una ingesta de FB₁.

3. HIPÓTESIS.

La ingesta de fumonisina a una concentración de 12ppm (mg/kg peso vivo) diariamente por vía oral, provocará una elevación sérica de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y bilirrubinas, así como una disminución en la concentración de proteínas totales y albúmina.

4. JUSTIFICACIÓN.

En la alimentación de los cerdos a nivel mundial, el maíz constituye el principal grano utilizado en la elaboración de su dieta y también es muy susceptible a la contaminación con diferentes cepas de moho entre ellas *Fusarium* y en la producción de toxinas como las fumonisinas.

Estas micotoxinas han adquirido gran importancia debido a los efectos nocivos que causan al ser ingeridas a través de los alimentos, tanto en el hombre como en los animales, ya que son producidas por hongos que se desarrollan en los granos destinados a la elaboración de alimentos balanceados. Las fumonisinas son consideradas como nocivas para los cerdos, sin embargo también son las menos estudiadas en esta especie, a pesar de su efecto en el aparato respiratorio así como el hígado y el esófago, reportada en diferentes animales y el hombre.

No se tienen datos de la incidencia de fumonisinas en México, así como el comportamiento de estas en presencia de otras enfermedades.

Diversos autores mencionan que la fumonisina presenta especificidad de daño en distintos órganos en las diferentes especies animales como lo son cerdos, equinos, roedores, rumiantes, etc, por lo cual existe una correlación a la presencia de ciertas enfermedades con la intoxicación por FB₁.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 Metodología.

5.1.1 Determinación de Fumonisinias.

La cuantificación de las fumonisinas se llevó a cabo por medio de la técnica de columnas con anticuerpos monoclonales para fumonisinas (Fumonites, VICAM Science Technology, 303 Pleasant St., Watertown, MA, USA). Para ello se realizó la extracción colocando en un vaso de licuadora 50grs de muestra molida, 100ml de metanol al 80%, 5gr de NaCl, se homogenizó en licuadora por 1 min. Posteriormente se filtró a través de papel whatman No.1, se tomaron 10 ml y se llevó a un volumen de 50ml con solución buffer de fosfatos/tween-20 al 0.1%, nuevamente se filtró la solución con filtro de microfibra de 0.1µm., se tomaron 10ml y se pasaron a través de la columna de Fumonitest. Después de pasarlo por la columna se lavó pasando 10ml de solución buffer de fosfatos/tween-20 al 0.1%, se realizó un segundo lavado pasando 10ml de solución buffer de fosfatos. Posteriormente se eluyó pasando 1ml de metanol grado HPLC el cual fue recolectado. Al eluido se le agregó 1ml de revelador se homogenizó y se leyó en el fluorómetro (VICAM) y se obtuvo la lectura 4 minutos después en unidades de ppm (mg/Kg).

5.1.2 Fumonisina B₁.

La toxina empleada fue fumonisina B₁ estándar (F1147.Sigma–Aldrich), con una pureza del 98%. Se preparó una solución a una concentración de 87ppm en agua destilada y se almacenó a una temperatura de 4°C. La administración de la fumonisina B₁ a los cerdos destetados fue de 12 ppm (mg/kg de peso vivo) diario/vía oral empleando una sonda.

5.1.3 Lechones.

Se emplearon 8 cerdos recién destetados de 29 días de edad, con un peso de 4.17 a 7.6 kg, criollos, de ambos sexos. El experimento se llevó a cabo en el laboratorio de Virología y en la Unidad de Investigación en Granos y Semillas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FES-C) de la Universidad

Nacional Autónoma de México, en las instalaciones del Centro Nacional de Servicios de Diagnóstico en Salud Animal (CENASA) ubicada en Tecámac, Estado de México.

5.1.4 Diseño experimental.

El diseño experimental fue con un tratamiento y 4 réplicas por tratamiento. Grupo A: Control negativo. Grupo B: Intoxicados con 12ppm de Fumonisina B₁ (FB₁) a partir del día 0 (inicio del experimento).

Alimento: Los cerdos fueron alimentados utilizando un alimento comercial con una composición de 16% de proteína, 5.50% de grasa, 5.50% de fibra cruda, con una ración de 250 a 300 gr / cerdo /día. El agua se administró *ad libitum* durante todo el periodo experimental. Tuvieron un periodo de adaptación de 5 días, en las instalaciones de CENASA.

Inoculaciones: El trabajo experimental se inició cuando los lechones tenían 27 a 41 días de edad y se les administró FB₁, a una dosis de 12ppm (mg/kg p.v.) diario/vía oral por medio de una sonda por 18 días, al grupo B.

Los grupos se instalaron en unidades en forma individual hasta el final del experimento.

Durante el experimento se llevo a cabo el registro de peso de los animales, se monitoreo su condición clínica y se realizó la toma de muestras sanguíneas. Al término del experimento (18 días), todos los animales fueron sacrificados.

5.1.5 Evaluación clínica.

Los lechones fueron observados diariamente considerando cualquier cambio en su comportamiento como en su apariencia, problemas respiratorios, consistencia del excremento, edema en párpados y lagrimeo, fluido en orificios nasales y apetito.

5.1.6 Registro de Temperatura.

Diariamente se tomó la temperatura corporal vía rectal a cada uno de los cerdos en todos los grupos tratados, antes de proceder al manejo.

5.1.7 Evaluación de ganancia semanal de peso.

A todos los cerdos de los grupos A, B, por la mañana se les registró el peso, durante los días, 5 (aclimatación), día 0 (inicio del experimento), día 8 y día 18 (final del experimento).

5.1.8 Evaluación Bioquímica.

A cada lechón se le colectó una muestra de sangre de 5 ml, directamente de la vena yugular, los días 0, 8, 16 a todos los grupos tratados. Los sueros obtenidos fueron empleados para la detección de la actividad de AST (aspartato-amino transferasa), ALT (alanino-amino transferasa), GGT (gamma glutamil-transferasa), Proteínas. Estas pruebas se realizaron empleando, Kits comerciales marca Stanbio Laboratory, así como un espectrofotómetro marca DU-530 Beckman Coulter.

Los lechones fueron sacrificados al término del periodo experimental. Se sacrificaron por medio de electro-insensibilización, según se indica en la norma NOM-033-ZOO-1995.



Fig. 7 Selección de los cerdos



Fig. 8 Pesaje de los cerdos



Fig. 9 Grupo A (Control)



Fig. 10 Grupo B (Intoxicados con FB₁)

5.2 Análisis Estadístico.

Con el propósito de determinar si había diferencias estadísticas, en la ganancia de peso, el porcentaje de AST, ALT, GGT, Proteínas y Albúmina en los diferentes grupos, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Las medias de los grupos fueron comparadas con la prueba de Tukey, para constatar la existencia de diferencias significativas entre ellos. Los datos se analizaron utilizando el software estadístico Statgraphics Plus versión 5.0 con un nivel de significancia ($P < 0.05$).

Para el análisis del comportamiento de peso de los grupos, se realizó una regresión lineal simple, para los valores promedio de cada variable y grupo, utilizando herramientas de Excel.

Se determinó de la ecuación de predicción, la pendiente (m) que indicó en forma indirecta la velocidad del aumento o pérdida de peso, el coeficiente de determinación (R^2), que indicó la dependencia de las variables a diferencia del coeficiente de correlación (r) que determinó el ajuste de los datos experimentales a la curva de predicción, así como la ganancia diaria en promedio y el porcentaje que representó éste.

6. RESULTADOS

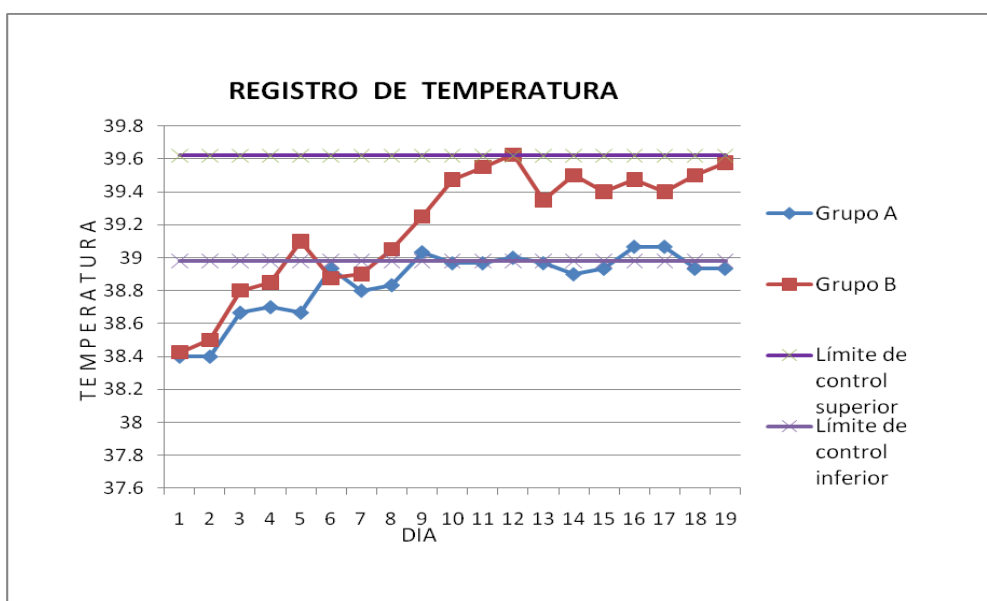
6.1 Evaluación de la concentración de aflatoxinas y fumonisina B₁ en el alimento.

En la evaluación de la concentración de aflatoxinas y fumonisina B₁, en el alimento empleado para el consumo de los cerdos, se encontró, 3ppb (µg/kg) de aflatoxinas y 1ppm (mg/kg) de fumonisina B₁.

6.2 Registro de Temperatura.

Los resultados de la temperatura corporal promedio en los lechones se muestran en la gráfica 1. Los cerdos del grupo A control, mostraron una temperatura promedio de 39°C, a partir del día 6 hasta el final del experimento, a diferencia del grupo B intoxicado con FB₁ manejo un rango ascendente de temperatura alcanzando su máximo pico para el día 12 de 39.6°C y una disminución de milésimas, pero se mantuvo ese comportamiento de 39.5 a 39.6 °C al final del experimento.

Gráfica 1. Registro de Temperatura



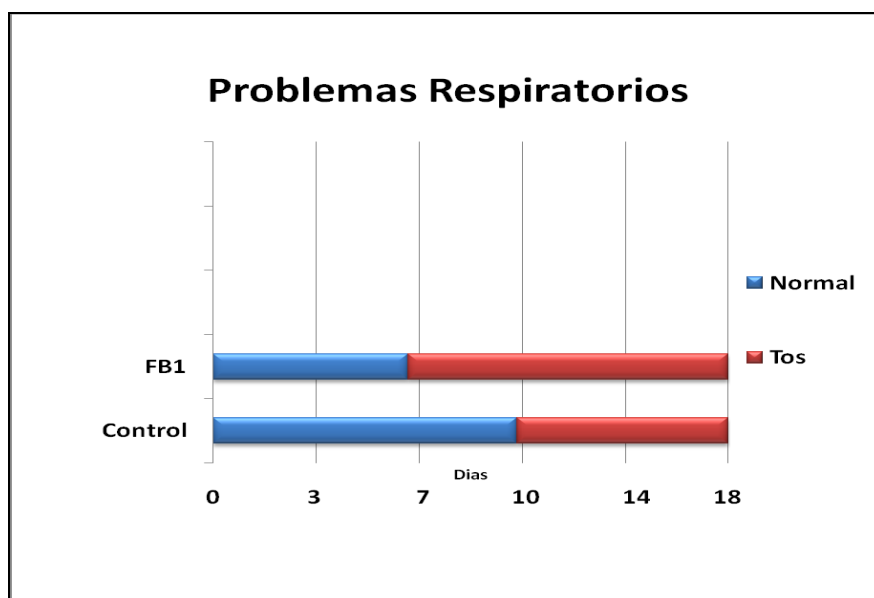
6.3 Evaluación Clínica.

Los lechones fueron evaluados por su apariencia física diariamente, con la finalidad de observar los signos clínicos en cada tratamiento, anotándose en los registros individuales.

Los lechones del grupo A control no mostraron signos clínicos patológicos aparentes en el periodo experimental. Los lechones del grupo B intoxicados con FB₁, mostraron una variación de signología. Los resultados se describen a continuación especificando por separado cada una de las signologías con sus respectivas gráficas.

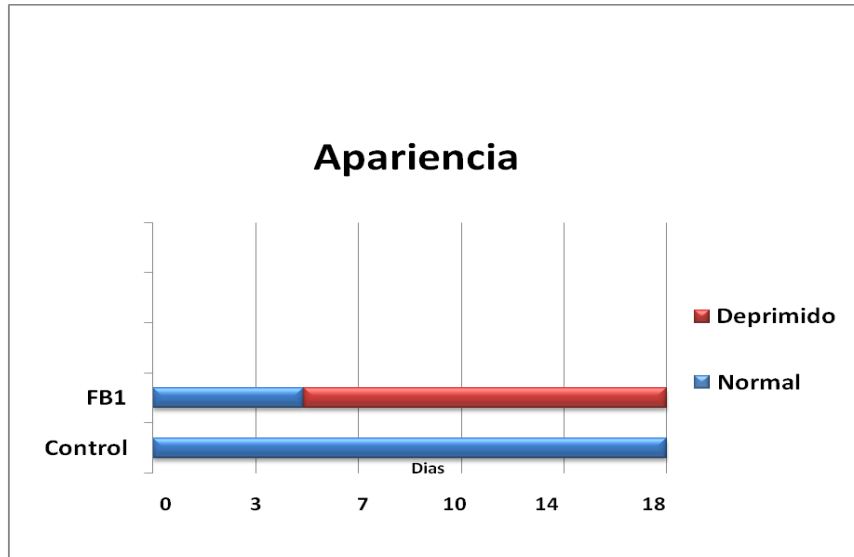
Problemas respiratorios: se mostró en el grupo A una signología normal hasta el día 9, en los siguientes días presentaron una ligera tos (ver gráfica 2), con respecto al grupo B mostró problemas respiratorios con tos acentuada no productiva a partir del día 7 hasta finalizar el experimento.

Gráfica 2. Evaluación de los Problemas respiratorios.



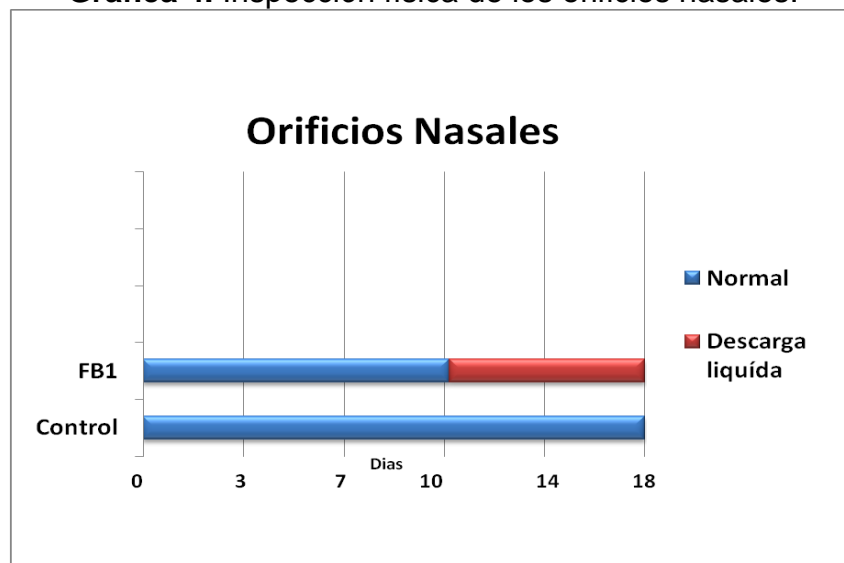
Apariencia: El grupo A se reportó normal durante el desarrollo, el grupo B mostró depresión a partir del día 4 esto puede ser debido a la ingesta de la micotoxina (ver gráfica 3).

Gráfica 3. Apariencia Física presentada durante su evaluación.



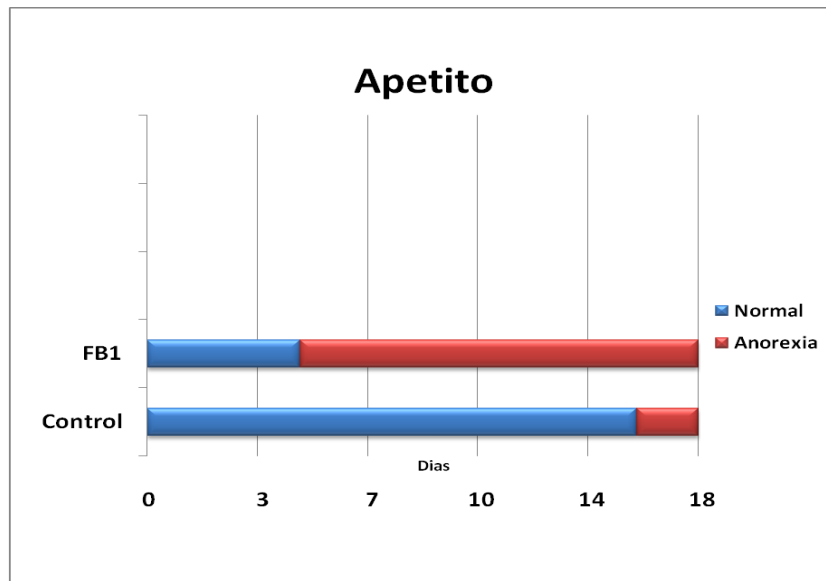
Orificios Nasales: En el grupo A no presento ningún problema en los ollares sin embargo el grupo B, presento a partir del día 10 escurrimiento nasal líquido de apariencia traslucida hasta el final del experimento, esto se puede observar en la gráfica 4.

Gráfica 4. Inspección física de los orificios nasales.



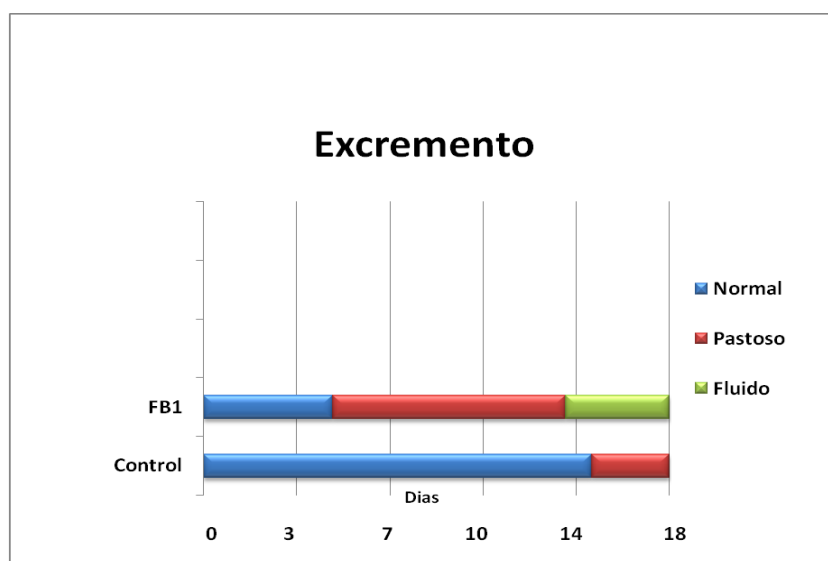
Apetito: La gráfica 5 muestra que en el grupo control no hubo variación en la disminución del apetito únicamente del día 16 al 18, observando una ligera anorexia transitoria, el grupo B presento a partir del día 4 mostró una anorexia marcada durante todo el experimento.

Gráfica 5. Evaluación del apetito durante el experimento.



Excremento: En el grupo A se observa que a lo largo del experimento los cerdos tuvieron unas heces normales hasta el día 15 donde manifestaron una diarrea pastosa hasta el final del experimento. En el grupo B presentaron heces normales hasta el día 5, posteriormente desarrollaron diarrea ligeramente pastosa, pero con el paso de los días se fue haciendo fluida a partir del día 13 hasta el término del experimento el cual se relaciona con la presencia de micotoxicosis por Fumonisina B₁. Esto se observa en la gráfica 6.

Gráfica 6. Presentación del excremento en los lechones.



6.4 Evaluación de ganancia de peso.

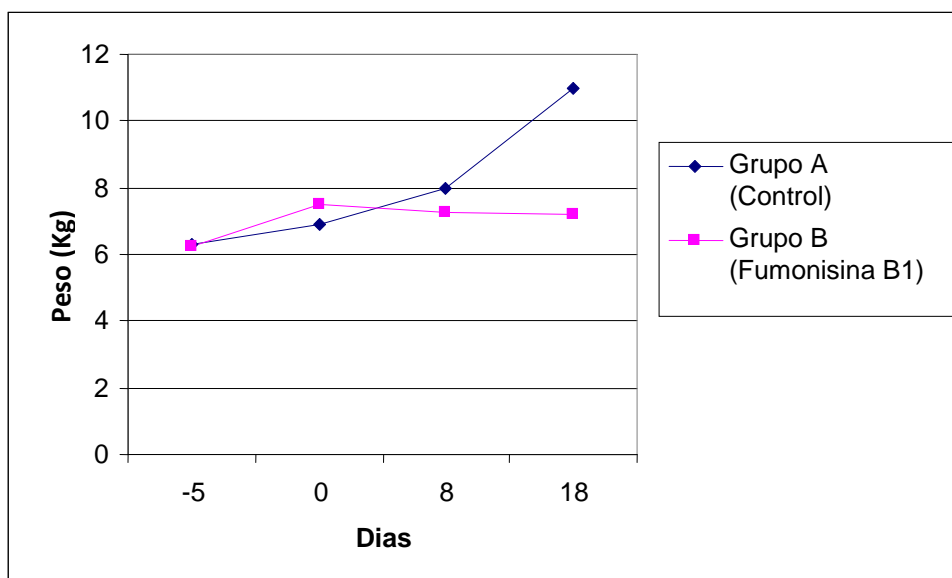
Los resultados se muestran en el cuadro 2, donde se presentó mayor dispersión en el peso de los cerdos en el grupo B, con valores de desviación estándar (SD), hasta de 3.39kg con respecto a los valores del grupo A.

Cuadro 2. Promedio de peso corporal (media +/- desviación estándar) registrados durante el experimento.

Tratamiento	Día -5	Día 0	Día 8	Día 18
Grupo A Control	6.3 ± 0.057	6.93 ± 0.60	8 ± 1.0	11 ± 1.0
Grupo B Fumonisina B ₁	6.25 ± 2.06	7.5 ± 2.38	7.25 ± 3.39	7.17 ± 2.61

El análisis de regresión lineal simple, que se presenta en la gráfica 7, se observa que la mayor ganancia de peso lo tuvo el grupo A control, comparado con el grupo B.

Gráfica 7. Comportamiento del peso corporal en los grupos tratados.

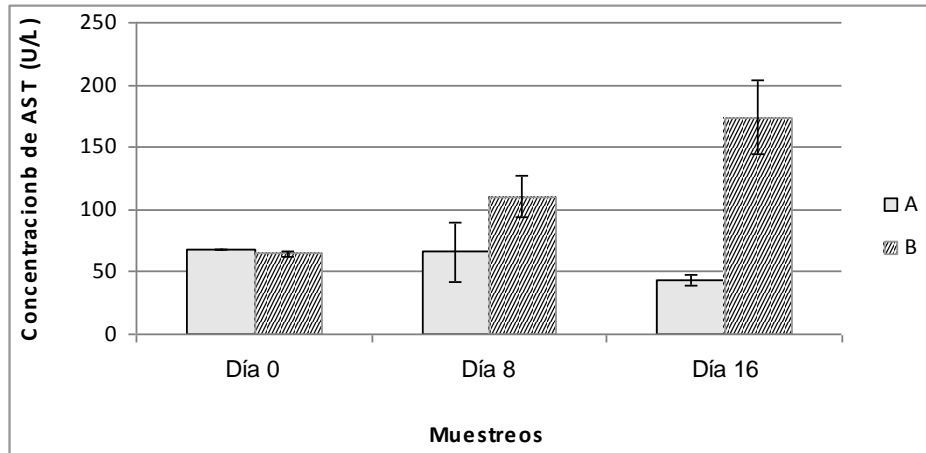


6.5 Evaluación Bioquímica

6.5.1 AST

Los sueros de todos los lechones, fueron analizados para la detección de AST (aspartato-amino transferasa), los resultados se muestran en la gráfica 8. El grupo A control, mostró una disminución en su actividad enzimática durante el experimento. El grupo B tratado con FB₁, presentó valores promedio en los muestreos del día 8 y 16 de 110 a 174 u/l respectivamente.

Gráfica 8. Análisis de AST en suero de cerdos con diferentes tratamientos

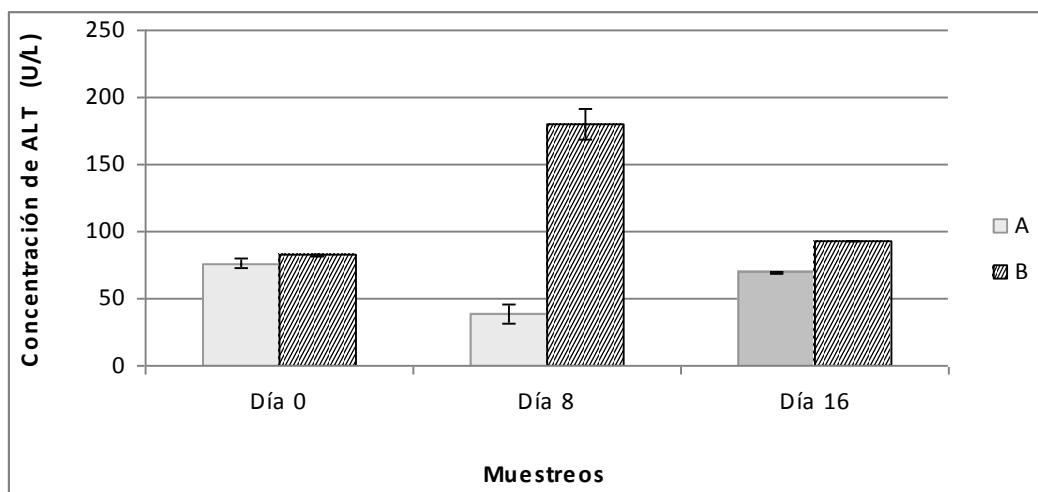


NOTA: Grupo A Control y Grupo B FB₁.

6.5.2 ALT

También se evaluó la presencia de ALT (alanino-amino transferasa) en suero, donde se observó que el grupo A, presentó una baja actividad en el segundo muestreo de 38 u/l, que se observa en la gráfica 9. El grupo B, mostró una elevación de su actividad enzimática en el segundo muestreo con valores de 179.48, 119, 153 y 168 u/l respectivamente. En el tercer muestreo el grupo B, disminuyó su nivel.

Gráfica 9. Análisis de ALT en suero de cerdos con diferentes tratamientos

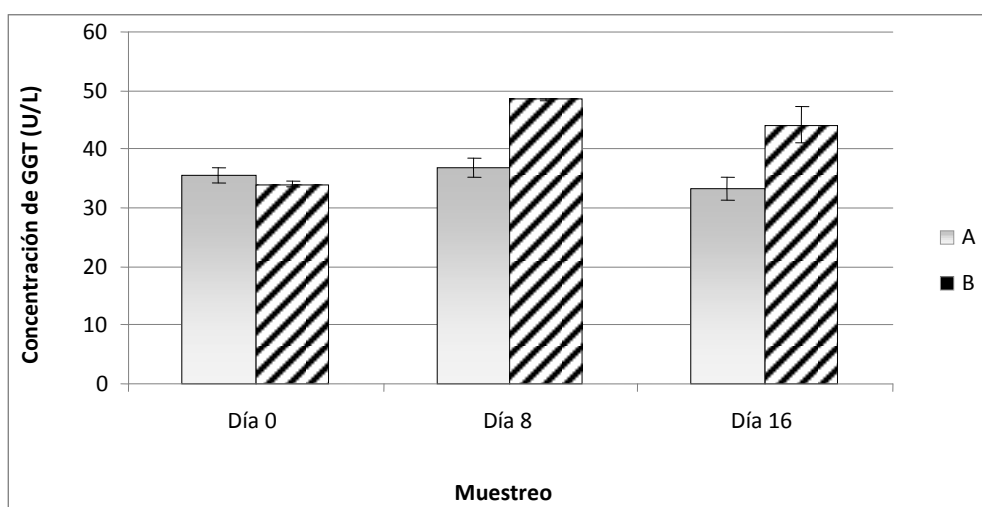


NOTA: Grupo A Control y Grupo B FB₁.

6.5.3 GGT

Los resultados de la presencia GGT (gamma glutamil-transferasa) en suero se muestran en la gráfica 10. El grupo A no presentó un cambio ascendente en los valores. Sin embargo en el grupo B presentó una elevación de 48u/l en el día 8 y en el día 16 un valor de 44u/l durante el experimento.

Gráfica 10. Análisis de GGT en suero de cerdos con diferentes tratamientos

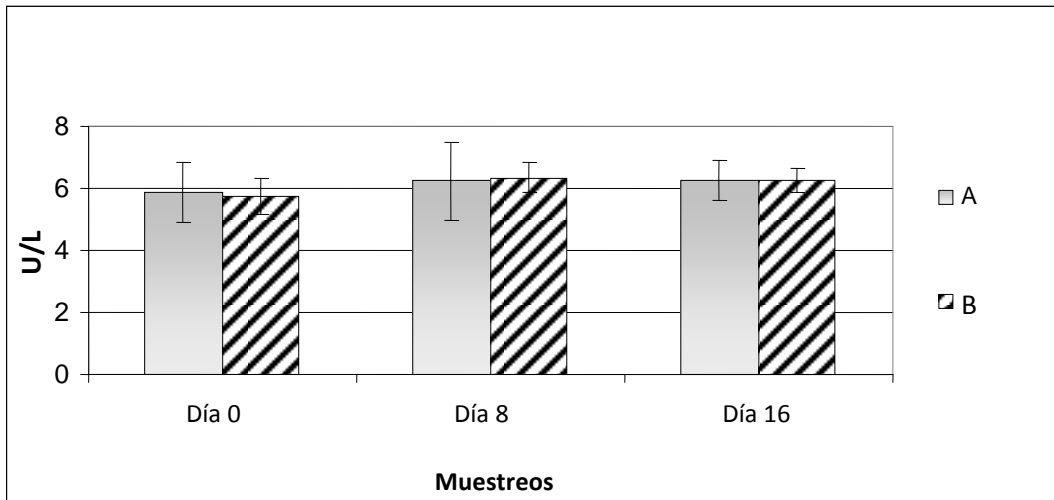


NOTA: Grupo A Control y Grupo B FB₁

6.5.4 PROTEÍNAS

Tanto el grupo A como el grupo B no mostraron cambios significativos en sus niveles de proteínas, ya que se mantuvieron constantes durante todo el experimento (Ver gráfica 11).

Gráfica 11. Análisis de Proteínas en suero de cerdos con diferentes tratamientos.

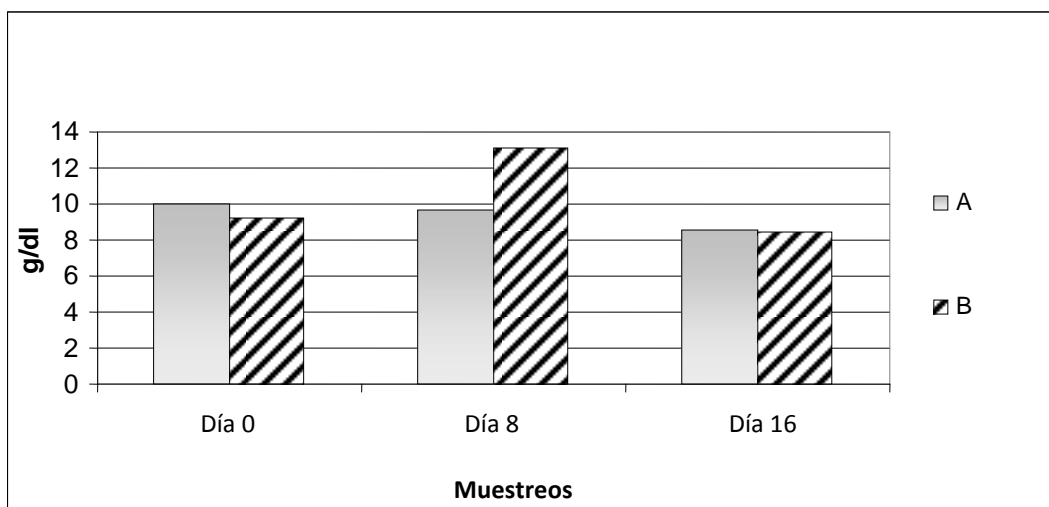


NOTA: Grupo A Control y Grupo B FB₁

6.5.5 ALBÚMINA

En el grupo A no hubo cambios en los niveles de albúmina durante el experimento, el grupo B mostró un aumento en el día 8 el cual disminuyó para el día 16. Esto se observa en la gráfica 12.

Gráfica 12. Análisis de Albúmina



NOTA: Grupo A Control y Grupo B FB₁

7. DISCUSION.

Actualmente las micotoxinas son consideradas de gran importancia en la industria pecuaria, debido a que provocan diferentes tipos de enfermedades. Cada género de moho produce diferentes micotoxinas, las cuales provocan diversos daños en distintas especies animales.

En el ramo agropecuario se puede reflejar una merma económica significativa, generalmente asociada por la morbilidad y mortalidad en el hato debido a que el cuadro clínico de una micotoxicosis se puede confundir con diversas enfermedades (signología), sin embargo, por lo general la evaluación de la presencia de micotoxinas en el alimento no es considerado como un punto clave en el rendimiento económico de la explotación ni en la asociación de enfermedades que posiblemente no son comunes de la región, así el análisis de dichas toxinas y los métodos para su identificación en el laboratorio, son de gran ayuda para la detección precisa de las diferentes cepas que se pueden presentar y son indispensables para la aplicación de tratamientos oportunos y determinantes para evitar los riesgos en la salud pública y animal.

Hay que considerar que el efecto tóxico de FB_1 va a depender de los diferentes grados de contaminación y tiempo de exposición para poder observar las alteraciones patológicas que se presenten en el cerdo.

Dentro de las micotoxinas, las fumonisinas han sido asociadas con edema pulmonar porcino y leucoencefalomalacia equina y nefrotoxicidad en ratas, ratones, conejos y corderos.^{29,48,50.}

Los niveles reportados de FB_1 en México son de 0.67-13.3ppm y de 0.5-6.8ppm¹¹ (mg/kg), mientras que la concentración de aflatoxinas en 21 países se fijó como límite máximo 5ppb y cinco países aceptan hasta 10ppb⁸ ($\mu\text{g}/\text{kg}$). La presencia de estas micotoxinas en los granos es debido a que los hongos toxigénicos, pueden desarrollarse tanto en campo como en el almacén.³³

En este proyecto se realizó la determinación de la concentración de Aflatoxinas (AFB_1) y FB_1 , en el alimento destinado para el consumo de los lechones con la

finalidad de descartar altas concentraciones de AFB₁ y FB₁, y que pudieran influir en las concentraciones externas que se administraron.

Las concentraciones encontradas en el alimento durante el experimento fueron de AFB₁ (3ppb) como de FB₁ (1ppm), esto sin afectar los resultados de los animales experimentales.

Como en el caso del sorgo y el maíz, se han reportado contaminados de forma natural con FB₁, los niveles varían de 0.07 a 8 y de 0.04 a 65 mg/kg respectivamente.⁴¹

Con respecto, al registro de temperatura corporal se mostró que el grupo A control se comportó dentro del rango normal de temperatura, sin embargo el grupo B (FB₁), presentó un ligero aumento en la temperatura corporal fluctuando entre los 39.5 a 39.6°C, siendo que la literatura refiere que el promedio varia de 39.3°C³⁹ y 39.5°C²⁷ aproximadamente, aunque fue mínima su variación, esto puede sugerir el inicio de algún proceso febril relacionado con la presencia de FB₁. Estos resultados coinciden con un estudio previamente reportado, donde cerdos tratados con dosis orales bajas (equivalente de 5-8 ppm) de Fumonisinias contenidas en el material de cultivo durante 20 días, presentaron temperaturas de 39.5-39.8°C.²¹

Durante la evaluación clínica de forma general el grupo control mostró variaciones que en su mayoría son asociadas como estrés por manejo y tipo de alimento. El grupo B, por el contrario mostró una relación directa con la intoxicación por FB₁, ligados a problemas respiratorios con presencia de tos que va de moderada a aguda y fluido nasal. Respecto a la apariencia, ambos grupos se comportaron con una condición normal, sin embargo el grupo B a partir del día cuatro hasta el final del experimento mostró una ligera depresión siendo indicativo de un proceso mórbido por FB₁. En relación con el excremento, presentaron heces de pastosas a fluidas asociadas a la presencia de una micotoxicosis. La FB₁ también es conocida por ser citotóxica en diferentes líneas celulares incluyendo las células epiteliales.

Debido a que el tracto gastrointestinal representa la primera barrera de defensa contra agentes químicos, alimentos contaminados y toxinas naturales,

la ingestión de alimento contaminado con FB₁ entra en contacto con las células gastrointestinales siendo el efecto citotóxico de FB₁ igualmente proporcional a la dosis de micotoxinas administradas a las células del epitelio en diferentes concentraciones, de este modo la FB₁ incrementa los niveles de esfingonina y esfingosina (Sa/So) de las células, alterando el metabolismo de los esfingolípidos contribuyendo a la muerte celular y citoletalidad por FB₁. Esto se observa como inhibición del crecimiento celular y pérdida de la morfología e iniciando la aparición de fibroblastos.³ Una consecuencia de la disminución de la función de la barrera intestinal por FB₁ puede ser el incremento en la translocación de bacterias patógenas a través del intestino como es reportado en la literatura donde indican que durante la administración oral de FB₁ en lechones por 7 días, incrementan significativamente la colonización del intestino delgado y grueso por patógenos como *E. coli*, aumentando la translocación bacteriana a órganos extraintestinales.³⁸ Por lo cual se puede observar una disminución de la absorción de nutrientes, incluso provocar una infección secundaria resultando así en la aparición de diarreas frecuentes.¹³

Con respecto a la evaluación del registro de peso corporal de los animales se pudo observar, una ganancia de peso equivalente a 29.61% en el grupo A, como era de esperarse; en la ecuación de predicción presentó una mayor pendiente ($m= 1.51$), lo que indica una mayor velocidad en el incremento del peso, por el contrario, el grupo B a pesar de que se mantuvo estable su peso durante el experimento, no se observó una ganancia significativa esperada en la etapa de producción en el cual, se encuentran valores que se estima en 340g. al día aproximadamente.⁶⁴ La literatura refiere que a dosis de 1, 5, 10 así como de 20 y 40 ppm (mg/kg de alimento) de FB₁, no se presenta efecto en la ganancia de peso en cerdos con pesos iniciales de 8.5-10kg.^{60,61} Algunos estudios revelan que el aumento en la ganancia de peso en cerdos alimentados con FB₁, fue menor en relación con los cerdos control, la cual se correlacionó con la reducción de consumo de alimento en los cerdos.^{4,17,33} Esto coincide con los resultados del experimento.

En lo que respecta a la evaluación bioquímica los cambios en algunos parámetros bioquímicos en suero, se ha establecido que aparecen elevados, casi siempre en la segunda semana de la presencia del efecto tóxico⁶¹.

En este estudio los resultados de la evaluación de la presencia de AST (aspartato-amino transferasa) en suero, mostraron, en el grupo B, tratado solo con FB₁, presentó un incremento de actividad de 110 a 174 U/L, esto coincide con lo reportado por la literatura,⁶⁰ quienes investigaron el efecto de la dosis de FB₁ con respecto al tiempo, encontrando que AST incrementó su actividad (86-90 U/L) en animales tratados con 10 ppm de FB₁, este incremento se manifiesta mejor en tratamientos con mayor tiempo de exposición a la toxina, y se reflejó un incremento de la actividad de AST por la presencia de FB₁.²³

En este experimento se sugiere que el incremento de actividad de la AST está relacionado con daño hepático, este incremento varía dependiendo de la dosis administrada, tiempo de exposición.^{6,28,57}

En la evaluación de la ALT (alanino-amino transferasa) en suero, se observó un incremento de actividad en el grupo B (179 U/L), posteriormente una baja de ésta, dicho comportamiento coincide con lo reportado ^{23,60,61} de igual manera que AST, va a depender de la dosis y tiempo de exposición. También es un indicador de daño hepático, si bien, no se encontraron lesiones hepáticas, se observó un incremento de la ALT en los grupos donde estuvo presente la FB₁.

En la evaluación del incremento de actividad de la GGT (gamma glutamil-transferasa), el grupo B, mostró un incremento en los niveles, resultado esperado en el análisis.^{23,60,61} Su actividad aumenta solo en afecciones hepáticas y de los conductos biliares.^{5,27,31}

En este perfil enzimático se puede observar que la actividad de las diferentes enzimas no actúan de forma uniforme, en una afección hepática la actividad de AST es diferente a la observada en ALT, por el contrario la GGT reacciona más lento y esta actividad se presentó sin mostrar cambios patológicos, lo que nos sugiere el inicio de una lesión.⁵

El aumento de los niveles de proteínas plasmáticas se reportaron con niveles normales tanto del grupo control como en el de FB₁, sin embargo este resultado puede variar dependiendo del tiempo de exposición en relación con el incremento de los niveles de FB₁, esto se coteja con lo reportado en otras investigaciones donde los datos de proteína total varían entre 53 y 72g/dl, independientemente de la dosis de toxina y teniendo una mejor apreciación de comportamiento pasado 40 días de exposición a la toxina,⁶⁰ manejando valores normales entre 3.5-6 (g/dl).²⁷

El rango de albúmina en el suero de los cerdos se muestra normal en el grupo control sin embargo en el grupo con FB₁, se presenta con una ligera elevación en el día 8 y para el día 16 se reporto como normal, esto se puede relacionar con la concentración en hígado por un mecanismo lento en la eliminación de la fumonisina y así provocar ésta un posible daño hepático y aumento sus niveles séricos al ser transportada por todo el organismo a nivel celular por la eliminación de ésta por bilis y circulación enterohepática^{22,23} así como la diferencia de presión coloidosmótica en aparato respiratorio y gastroentérico al desarrollar edema pulmonar y diarreas asociadas a la presencia de la fumonisina.^{13,22,23,49,56}

Debido a las diferentes pruebas enzimáticas que se llevaron a cabo, las cuales se hicieron por triplicado y al escaso volumen de suero sanguíneo obtenido, no se pudo realizar la determinación de bilirrubina directa e indirecta.

No obstante, a pesar de haber empleado en este estudio, una dosis baja de FB₁ (12 ppm) en un periodo corto de (18 días), se pudo observar la toxicidad por FB₁ en los cerdos tratados.

Basándome en lo reportado por la literatura, los resultados mostrados en este estudio, con una dosis baja de 12 ppm de FB₁ y tiempo corto de exposición, se observaron disminución en la ganancia de peso, presentación clínica de signología respiratoria no complicada, trastornos digestivos como diarreas, y alteraciones bioquímicas en suero sanguíneo relacionadas con la ingesta de la fumonisina B₁. De acuerdo a lo anterior se puede decir que si se cumplieron los objetivos planteados en esta investigación.

8. CONCLUSIONES.

El objetivo del presente trabajo se centró en estudiar las alteraciones bioquímicas en cerdos ocasionadas por FB₁ donde se llegó a lo siguiente:

- ⊙ El registro de temperatura es relevante para el experimento, ya que mostró una relación directa entre la elevación de temperatura y la intoxicación por FB₁.
- ⊙ En la evaluación clínica, se presentaron variaciones de signología entre el grupo A y B, demostrando así que la ingesta de FB₁ influye en la aparición de signos clínicos específicos en los cerdos.
- ⊙ Los cerdos del Grupo B, mostraron una ganancia de peso menor respecto al Grupo A, ya que la intoxicación con FB₁ favorece la presentación de problemas digestivos disminuyendo así la integridad del epitelio intestinal y disminución de la absorción de nutrientes, esto determinado por la dosificación, vía de administración y tiempo de exposición a la micotoxina.
- ⊙ Se observó un aumento a partir del día 8 en los niveles de AST en el suero del grupo B, este incremento fue proporcional a la duración del tratamiento. Con este experimento se sugiere que el incremento de actividad de la AST esta relacionado con daño hepático, debido a la presencia de FB₁, sin embargo no se observaron lesiones patológicas hepáticas.
- ⊙ Se observó un aumento en los niveles de ALT en suero, en el grupo B, de igual manera que AST, también es un indicador de daño hepático.

- ④ Los niveles de GGT en suero se incrementaron en el grupo B, ya que esta enzima se considera hepato-específica la cual demuestra que existe una relación directa con el inicio de daño hepático por FB₁.
- ④ El incremento de enzimas hepáticas como son AST, ALT, GGT, pueden ser empleados como indicadores inespecíficos en la toxicosis por FB₁, aunque este incremento se manifiesta mejor en tratamientos con mayor tiempo de exposición a la FB₁ y en concentraciones más altas.
- ④ La concentración de proteínas se reportaron como normales, sin embargo se pueden considerar como indicativas de daño hepático relacionado a la dosis y tiempo de exposición a la FB₁.
- ④ La albúmina en suero sanguíneo se mostró como normal, aunque en periodos prolongados de exposición por FB₁, ésta puede estar relacionada con la presencia del edema pulmonar, problemas cardiacos y daño gastroenterico por la diferencia de presión coloidosmótica en los cerdos intoxicados por la micotoxina y hay una relación directa en el daño estructural de la esfingonina y esfingosina, ya que éstas son determinantes en la permeabilidad de la membrana fluida, aumentando así sus niveles séricos.

9. REFERENCIAS CITADAS.

1. Abarca, M. L., Bragulat, M. R., Castellé, G., Accensi, F., Cabañes, F. J., 2000, Hongos Productores de micotoxinas emergentes. Revista Iberoamericana de Micología: 17:S63-S68.
2. AOAC. 1990. Official methods of analysis of the Associations of official analytical chemical, 15th cereal Food. 234-247.
3. Bouhet, S., Hourcade, E., Loiseau, N., Fikry, A., Martinez, S., Roselli, M., Galtier, P., Menheri, E., Oswald, I. P. 2003. The mycotoxin fumonisin B₁ alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. Toxicological Sciences 77, 165-171.
4. Bullerman L.B. 2006. Occurrence of Fusarium and fumonisins on food grains and in foods. Department of Food Science and Technology University of Nebraska-Lincoln 68587-0919, USA. 392:27-38.
5. Diaz, Zagoya, Juan C., Hicks, Gómez, Juan José. 1995. Bioquímica, 2^a Edición. Edit. Interamericana Mc Graw-Hill, México. p.p. 728-734.
6. Drive FDA Fumonisin. 2001. Summer Meeting, annual summer, meeting. July 9-13. 2001. Aspen Co.
7. Escalante, S. R .I., Catalán, H. Situación actual del sector agropecuario en México. núm. 350, enero-febrero, 2008. URL:<http://132.248.45.5/publicaciones/econinforma/pdfs/350/01escalante.pdf>
8. FAO. 2004. |Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. FAO Food and Nutrition paper 81. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 2004.
9. Fernandez, S. G., Osweller, G. D., Yaeger, M. J., Rottinghaus, G. E., Hendrich, S., Buckley, L. K., Murphy, P. A. 2005. Fumonisin B-glucose reaction products are less toxic when feed to swine. Journal Agriculture Food Chemical. 53(10):4264-71.
10. Fernandez, S. G., Osweller, G. D., Yaeger, M. J., Hauck, C. C., Hendrich, S., Murphy, P. A. 2004. Glucose reaction with fumonisin B₁ partially reduces its toxicity in swine Agriculture food Chemical. 52(25): 7732-9.
11. Figueroa, G. R. M., Reynoso, M. M., Reyes, V. W. P. 2007. Control del crecimiento y producción de fumonisinas por *Fusarium*

verticillioides usando butilhidroxianisol bajo diferentes condiciones de actividad de agua. Scientia-CUCBA. 9 (1):23-30.

12. Gallardo Nieto José Luis, Situación actual y perspectiva de la producción de carne de porcino en México 2006. URL:<http://sagarpa.gob.mx/Dgg>.
13. Garrido, P.A., Teijón, R. J.M., Villaverde, G.C., Mendoza, O.C., Blanco, G. M.D., Ramírez, R.J. 2003. Fundamentos de Bioquímica Estructural. Edit. Tébar de la casa editora Mares, S.L. Madrid. p.p. 71-75,163-169,362-375.
14. Garrido, P.A., Teijón, R. J.M., Villaverde, G.C., Mendoza, O.C., Blanco, G. M.D., Ramírez, R.J. 2003. Fundamentos de Bioquímica Metabólica. Edit. Tébar de la casa editora Mares, S.L. Madrid. p.p. 117-131.
15. Gelderblam, W. C., Abel, S., Smuts, C. M., Marnewick, J., Marasas, W. F. O., Lemmer, E. R., Ramljak, D. 2001. Fumonisin-induced Hepatocarcinogenesis: Mechanism related cancer initiation and promotion. Environmental Health Perspectives Supplements. Vol.109 No. 52. 291-300.
16. Gimeno, A. 2008. Las fumonisin y sus efectos indeseables en la producción porcina. URL: www.mycotoxin.com ; www.engormix.com
17. Gimeno, A. 1981. Hazelnuts as possible substratum for aflatoxin production. CT-17 LNETI (Laboratorio Nacional de Engenharia e Tecnologia Industrial-Departamento de Tecnologia das Indústrias Alimentares). Junho, Lisboa, p.p. 129-154.
18. Gonzalez, J. M. T. Nuevo Método de detección e identificación de hongos productores de micotoxinas. OTRI. Universidad Computense de Madrid. URL: www.ucm.es/.../fichas/Tec_mTgonzalez1.htm
19. Gumprecht, L. A., Haschek, W. M., Tumbleson, M. E., Parker, H. M., Wollenberg, G. K. 2005. Effects of fumonisins on immune function in swine. University of Illinois at Urbana- Champaign.
20. Guyton, A. C. and Hall, J. E. 2001. Tratado de Fisiología Médica, 10ª Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill, México, p.p. 964-966.
21. Halloy, D. J., Gustin, P. G., Bouhet, S., Oswald, I. P. 2005. Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida*. Toxicology, Junio 2002.
22. Harrison, L. R., Colvin, B. M., Greene, J. T., Newman, L. E., Jr. Cole, J.R. 1990. Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by

fumonisin B₁, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. J. Vet. Diagn. Invest. 2: 217-221.

23. Haschek, W. M., Gumprecht, L. A., Smith, G., Tumbleson, M. E., Constable, P. D. 2001. Fumonisin Toxicosis in Swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. Environmental Health Perspect. 109 (suppl. 2):251-257.
24. He, Q., Riley, R. T., Sharma, R. P. 2002. Pharmacological antagonism of fumonisin B₁ cytotoxicity in porcine renal epithelial cells (LLC-PK₁): A model for reducing fumonisin-induced nephrotoxicity *in vivo*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Volume 90, Number 5, p.p.268-277(10).
25. Hicks, Gómez, Juan José. 2007. Bioquímica, 2ª Edición. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana. México.
26. Hsiao, S. H., Constable, P. D., Smith, G. W., Haschek, W. M. 2005. Effects of exogenous of porcine thoracic aortic and pulmonary arterial ring. Toxicol. Sci 86(1):194-199.
27. Jackson, P.P.G., Crockroft, P.D. Handbook of pig Medicine. 2007. Edit. Saunders Elsevier.
28. Lawlor, P. G., Lynch, B. 2001. Mycotoxins in pigs feed 2: clinical aspects. Irish Veterinary Journal Vol. 54, p.p. 172-176.
29. Marasas, W. F. O., Riley, R. T., Hendricks, K. A., Stevens, V. L., Sadler, T. W., Waes, J. G., Missmer, S. A., Cabrera, J., Torres, O., Gelderblom, W. C. A., Allegood, J., Martínez, C., Madoxx, J., Millar J. D., Starr, L., Sullards, M. C., Roman, A. V., Voss, K. A., Wang, E., Merrill, A. H. Jr. 2004. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and *In Vivo*: A potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisins-contaminated maize. J. Nutr. 134:711-716.
30. Marasas, W. F. 1996. Fumonisin: history, world-wide occurrence and impact. Programme on Mycotoxins and Experimental Carcinogenesis (PROMEC) Medical Research Council, Tygerberg, South Africa 392:1-17.
31. Meyer, J. Denny, Harvey, John W. 1998. Veterinary Laboratory Medicine Interpretation & Diagnosis, 2ª Edición. Edit. W.B. Saunders Company. United States of America. p.p. 18, 160-168.
32. Miller, David J. 2001. Factors that affect the occurrence of Fumonisin. Environmental Health Perspect. Suppl.2:321-324.

33. Moreno, M. E. y Gutiérrez, M. G., 1991. La biología de *Aspergillus flavus* y la producción de aflatoxinas. Primera edición. UNAM, México D.F., pp 1-15.
34. Munkvold, Gary, P., Desjardins, Anne, E. 1997. Fumonisin in Maize Can we reduce their occurrence?. The American Phytopathological Society Plant Disease Vol. 81 No. 6, p.p. 556-565.
35. Naidoo, K., Myburg, R., Chuturgoon, A., Zamborsky-Kobacz, M., Dutton, M. 2005. Investigation of FB₁-protein conjugation in the lung tissue of swine. The FEBS Journal, Budapest, Hungary 2nd-7th july, 2005.
36. National Toxicology Program Technology Rep. Ser. 2001 Dec;(496):1-352.
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&lopt=A...> 13/07/2005
37. Norred, W. P., Platter, R. D, Dombrik-Kurtzman, M. A., Meredith, F. I., Riley, R. T. 1997. Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat liver slices: specificity of the response and structure-activity relationships. Toxicology and applied pharmacology 147, 63-70.
38. Norred, W. P., Wang, E., Yoo, H., Riley, R. T., Merrill, A. H. Jr. 1992. In vitro toxicology of fumonisins and the mechanistic implications. Mycopathologia Entrez Pubmed, 117(1-2):73-8.
39. Oswald, I. P., Desautels, C. Lffitte, J., Fournout, S., Peres, S.Y., Odin M., LeBars, P., LeBars, J., Fairbrother, J.M. 2003. Mycotoxin Fumonisin B₁ increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. Applied and environmental Microbiology. Vol.69. No.10, p.5870-5874.
40. Plonait, H., Bickhardt, K. Manual de las enfermedades del cerdo. 2001. Edit. Acribia S.A. Zaragoza España. 2^a Edición.
41. Prathap Kumar, H. and Bhat R.V. Natural occurrence of fumonisin B₁ and its co-occurrence with aflatoxin B₁ in Indian sorghum, maize and poultry feeds. J. Agric. Food Chem. 1997;45:2170-2173.
42. Rodríguez, Licea Gabriela; Del Moral, Barrera Laura Elena. Perspectivas del sector porcícola mexicano para 2010; recuperación de los efectos de la crisis económica y de la influenza (A) H1/N1. Revista Trimestral de análisis de coyuntura económica Vol. III NÚm. 2 (Abril- Junio 2010), Economía Actual.
URL:http://www.uaemex.mx/feconomia/Publicaciones/Economia%20actual/EA_32/Gabriela.pdf. 11/04/2011

43. Secretaria de Salud. 2002. NOM-188-SSA1-2002. Productos y Servicios. Control de aflatoxinas en cereales para consumo humano y animal. Especificaciones sanitarias.
44. Sharma, Raghubir, P. 1993. Immunotoxicity of micotoxins. Journal of Dairy Science Vol. 76 No. 3:892-897.
45. Smith, G. W., Constable, P. D., Eppley, R. M., Tumbleson, M. E., Gumprecht, L. A., Haschek-Hock, W. M. 2000. Purified Fumonisin B₁ decreases cardiovascular function but does not alter pulmonary capillary permeability in swine. Toxicological Sciences 56,240-249.
46. Soriano, J. M., González, L., Catalá, A. I. 2005 Mechanism of action of sphingolipids and their metabolites in the toxicity of fumonisin B₁. Progress in Lipid Research 44: 345-356
47. Stack, J., Carlson, M. 2003. Fumonisin in corn. Cooperative Extension Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska- Lincoln.
48. Taranu, I., Marin, D. E, Bouhet, S., Pascale, F., Bailly, J. D., Miller, J. D., Pinton, P., Oswald, I. P. 2005. Mycotoxin fumonisin B₁ alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. Toxicological Sciences 84, 301-307.
49. Theumer, M.G., Lopez, A.G., Masih, D.T., Chulze, S.N., Rubinstein, H.R. 2001. Clinical and diagnostic laboratory immunology, Jan. 2002, p.149-155.
50. Tornyos, G., Kovács, M., Rusvai, M., Horn, P., Kovács, F. 2002. Effect of dietary fumonisin B₁, on certain immune parameters of weaned pigs. Acta Vet Hung. 51(2)171-179.
51. U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition. 2000. URL:<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/fumonbg1.html> 21/07/2005.
52. U.S. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. 2000. Background Paper in Support of Fumonisin Levels in Animal Feed. URL:<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/fumonbg2.html> 19/07/2005.
53. Vicam science Technology. 1999. Aflat-B Instrument Manual/ December Watertown, U.S.A. p.p. 23-31.
54. Vincelli, P., Parker, G. 2002. Fumonisin, Vomitoxin, and other Mycotoxins in corn produced by *Fusarium Fungi*. Cooperative extension service, University of Kentucky College of agriculture.

55. Voss, K. A.; Smith, G. W.; Hascheck, W. M. 2007. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology*, 137 (3-4):299-325
56. Whitney, M. 2004. Effect of Mycotoxins in swine. Communication and Educational Technology Service University of Minnesota Extension Service.
57. Wilfried, K., Ulrico, M. D., 2000 *Diagnostico clínico de Laboratorio en veterinaria 4ª*. Edición Editores Médicos, S.A. Madrid España, 112-133, 148-155.
58. Yoshizawa, T., Yamashita, A., Luo Y. 1994. Fumonisin occurrence in corn from High- and Low- Risk Areas for Human Esophageal Cancer in China. *Applied and Environmental Microbiology*. Vol. 60 No. 5 p.p. 1626-1629.
59. Zartman, D., Mahan, D. Tri-state Swine Nutrition Guide, Bulletin 869-98. 1998. URL:http://ohioline.osu.edu/b869/b869_81.html.
60. Zomborszky-Kovács, M., Vetési, F., Horn, P., Repa, I., Kovács, F., 2002. Effects of prolonged exposure to low-dose fumonisin B₁ in pigs. *Journal Vet. Med* B49, 197-201.
61. Zomborszky, K. M., Vetési, F., Repa, I., Kovács, F., Bata, A., Horn, P., Toth, A. 2000. Experiment to Determine Limits of Tolerance for Fumonisin B₁ in Weaned Piglets. *J. Vet. Med. B* (47): 277-286
62. URL:<http://faostat.fao.org/default.aspx>
63. URL:[http://www.inra.fr/internet/centres/toulouse/pharmacologie/inmmunomycotoxicologie/...](http://www.inra.fr/internet/centres/toulouse/pharmacologie/inmmunomycotoxicologie/)
64. URL:http://www.inta.gov.ar/pergamino/info/.../Destete_precoz_06.pdf 18/10/2010.