Importancia de las MICOTOXINAS en el futuro de la producción avícola

G. Antonissen y S. Croubels

21st Symp. of Poultry Nutrition. Salou/Vila-seca, mayo 2017

Resumen

La avicultura, junto con el sector de la alimentación, se enfrenta a uno de los grandes retos del futuro: la producción de una proteína animal segura y saludable de forma sostenible. Sólo mediante el suministro a las aves de una alimentación de calidad, segura y saludable se podrán mejorar los niveles de salud, bienestar y producción.

La presencia de micotoxinas en el pienso representa una grave amenaza para la salud y el bienestar de las aves y plantea unos importantes retos de investigación en el campo de la toxicología de los alimentos. Los cambios de clima pueden afectar la distribución global de hongos micotoxigénicos y sus micotoxinas.

En la actualidad, es rara una micotoxicosis aguda causada por altas dosis. La ingestión de bajas a moderadas cantidades de micotoxinas es más común y generalmente no produce una intoxicación evidente. Sin embargo, unos niveles de contaminación de bajos a moderados pueden perjudicar la salud intestinal, la función inmunitaria o la susceptibilidad animal a enfermedades infecciosas. Además, la co-presentación de micotoxinas es una característica común. El efecto tóxico de una mezcla de micotoxinas puede ser más severo que cuando se presenta una sola micotoxina.

En el pasado, la investigación se ha centrado principalmente en las micotoxinas legislativamente reguladas, como las aflatoxinas – AFs -, la ocratoxina A – OTA -, el deoxinivalenol – DON -, la toxina T-2, las fumonisinas – FBs -y la zearalenona – ZEN -. En cambio, los datos toxicológicos sobre la frecuencia con que se presentan unas micotoxinas modificadas y otras emergentes son bastante limitados.

Introducción

Entre los mayores riesgos futuros de seguridad para el sector de la alimentación y la de la cadena de suministro de alimentos se hallan las micotoxinas. Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por especies fúngicas toxígenas presentes en multitud de cultivos. Kovalsky y col. – 2016 – han indicado que las concentraciones de micotoxinas promedio para los años 2014 y 2015 a nivel global han aumentado para DON, FBs y ZEN, doblándose sus concentraciones promedio en comparación con 2012 y 2013. Por otra parte, las micotoxinas de *Fusarium* FBs, DON y ZEN a nivel mundial son las contaminaciones más frecuentes en el 88%, 79% y 67% de 1.113 muestras de piensos en el período 2012-2015. Aunque a veces se presenta una elevada contaminación, en la mayor parte de las muestras de pienso se encontró que cumplían con las normas de la Unión Europea y las recomendaciones sobre las concentraciones máximas tolerables de ellas.

El cambio climático y las micotoxinas

Ya que la producción de micotoxinas está muy relacionada con unos factores ambientales como la temperatura y la humedad, es probable que la micotoxicología esté afectada por el cambio climático. La información disponible sugiere que unas concentraciones ligeramente elevadas de CO_2 y las interacciones con la temperatura y la disponibilidad de agua pueden estimular el crecimiento de algunas especies micotoxigénicas, especialmente bajo estrés hídrico.

Por otra parte, debido a los cambios de clima, Elsgaard y col. – 2012 - han predicho un cambio en los patrones de cultivo de maíz y trigo en Europa. La producción de maíz se sugiere que se caracteriza por un aumento en su expansión hacia el norte. El trigo se define por los cambios divergentes en sus cosechas, con aumento en las zonas del norte de Europa y disminución en las meridionales de este continente.

El cambio climático inducirá un cambio en la composición de especies de *Fusarium* que afectan a los cultivos de cereales. Entre las especies de *Fusarium* relacionadas con la fusariosis de la espiga de trigo – FHB -, la prevalencia de *F. graminearum*, el principal productor de DON, ya ha aumentado en Europa central y es probable aumentar en el norte debido a los futuros cambios climáticos que se esperan. El *F. verticillioides*, un productor de FBs, actualmente es la especie más común en el maíz en el sur de Europa. Puesto que las FBs se han relacionado tanto con un clima seco durante la recogida del grano como con las lluvias al final de la temporada, la producción de estas toxinas probablemente aumentará en Europa central y del norte debido al cambio climático.

Evaluación de riesgos de salud acumulativos de las micotoxinas coexistentes

Los hongos micotoxigénicos generalmente son capaces de producir más de una micotoxina, y las materias primas suelen estar infectados con varias especies a la vez. Los piensos compuestos son especialmente vulnerables a la contaminación por micotoxinas múltiples ya que contienen una mezcla de varias materias primas. Aunque la coincidencia de micotoxinas es la regla y no la excepción, la legislación vigente no va dirigida a la co-contaminación y los riesgos asociados. Durante muchos años la investigación toxicológica sobre micotoxinas se realizó sobre todo en estudios sobre una sola

molécula, lo que permite su comprensión, en dependencia o no de la potencia del sistema de las diferentes micotoxinas. La respuesta de los animales a la exposición a más de una micotoxina puede ser la misma que la respuesta para cada toxina individual - efecto aditivo -, más que a la suma prevista de las de cada micotoxina sola –sinérgico – y más raramente, menos que la prevista para cada toxina individualmente – antagónicos -. Sin embargo, los datos *in vivo* muestran que los efectos de la coincidencia de micotoxinas son muy limitados. Por ejemplo, una interacción aditiva de AFs y OTA ha sido observada por sus efectos sobre la producción de huevos y el índice de conversión las ponedoras y Tessari y col. – 2006 - han demostrado una disminución sinérgica de los títulos de anticuerpos contra la enfermedad de Newcastle después de la exposición simultánea a AFs y FBs.

Micotoxinas modificadas

En ocasiones, la manifestación de unos síntomas clínicos debido a la ingesta de un pienso contaminado con micotoxinas es significativamente mayor que lo que podría esperarse en función del nivel de contaminación. Esto ha llevado al descubrimiento de micotoxinas enmascaradas o modificadas, que inicialmente debían su nombre a la "capacidad" de no ser detectadas por métodos analíticos de rutina. A nivel de los alimentos y los piensos, las micotoxinas están sujetas a modificaciones biológicas a través de la conjugación por plantas y hongos, o bien por modificación química, térmica o no, por ejemplo, por el procesado de los mismos. El término "micotoxinas enmascaradas" se mantiene por la fracción de las modificadas biológicamente que se conjugan por las plantas, como el glucósido DON-3.

Estas formas modificadas podrían poner en peligro la salud humana y animal ya que posiblemente son hidrolizadas en sus toxinas libres en el tracto digestivo y por lo tanto pueden contribuir a una alta toxicidad no esperada. Como las toxinas modificadas representan un problema emergente, no es una sorpresa que los datos toxicológicos sean escasos o nulos. Broekaert y col. – 2015 - han demostrado que en los broilers, las fracciones absorbidas por vía oral de 3 -acetil- DON - 18% - y sobre todo de 15 -acetil- DON - 42% - son mayores o al menos iguales a la de DON - 11% -. Además, la 3-acetil -DON, que se indica ser menos tóxica que el DON, es completamente hidrolizada presistemicamente a DON, mientras que la 15 -acetil- DON es más tóxica y no se hidroliza completamente. Esto se traduce en un "escenario peor" para los broilers, donde cada mol de 15 -acetil- DON podría ser tan tóxico como 4 moles del DON y donde el menos tóxico 3 -acetil- DON puede considerarse tan tóxico como DON, porque se hidroliza del todo presistemicamente. Además, la hidrólisis de micotoxinas modificadas también pueden ser dependiente de las especias pues, por ejemplo, los broilers no hidrolizan el glucósido DON -3 a DON, en contraste con la completa hidrólisis presistémica de los cerdos.

La ingestión de bajas a moderadas cantidades de micotoxinas es corriente y generalmente no produce una intoxicación obvia

Micotoxinas emergentes

El grupo de micotoxinas "emergentes" ni son rutinariamente determinadas ni legislativamente reguladas y han recibido mucha menos atención científica en el pasado en comparación con las AFs, FBs, DON, T-2 T-2, ZEN y OTA. Los miembros comunes de este grupo son precursores de aflatoxinas, alcaloides del cornezuelo del cen-

teno, eniatinas, beauvericina, moniliformin y toxinas de *Alternaria*.

Estudios recientes han mostrado una elevada presentación de eniatinas – por ejemplo, beauvericina, 83-98% -, eniatina B – ENNB, 71-92% - y eniatina B1 – ENN B1, 69-92% -, moniliformina -76-79% -, alternariol - 80% -, alternariol metil éter - 82% - y ácido tenuazónico - 65% -. Por el contrario, la mayoría de precursores de la aflatoxina y alcaloides del cornezuelo de centeno, se presenrtan con menos frecuencia y en niveles de baja contaminación, por ejemplo, la ergocristine - 4-11% - y la esterigmatocistina – 2,3-8% -. Aunque el ganado se expone con frecuencia, poco se sabe sobre la toxicidad y la toxicocinética, incluyendo la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción – procesos ADME - de las micotoxinas emergentes en el ser humanos y los animales. Esta información es esencial para evaluar el riesgo para la salud en los animales y los seres humanos afectados y también para estimar el posible remanente de estas micotoxinas en los productos y tejidos de origen animal.

Recientemente, Fraeyman y col. – 2016 - han demostrado que tanto ENN B1 como B ENN se absorben mal por los broilers después de su administración oral, al revés que lo que ocurre con ENN B1 en los cerdos. Como resultado una baja exposición sistémica a estas micotoxinas se observaron unas biodisponibilidades orales absolutas del 5% y del 11% para ENNs B1 y B, respectivamente. En consecuencia, los efectos adversos sistémicos debido al consumo de alimentos contaminados probablemente son limitados. Sin embargo, las concentraciones de ENNs en el tracto gastrointestinal pueden ser elevadas y en estudios *in vitro* se ha demostrado la citotoxicidad de ENNs en diferentes tipos celulares. La ENN B fue más citotóxica en comparación con el nivalenol, DON y ZEN en células Caco-2. Además, debe investigarse el impacto de ENNs en la microbiota gastrointestinal. Por lo tanto, se requiere más investigación para examinar los efectos locales adversos de ENNs sobre la salud en el intestino de pollos.

Niveles sub-clínicos de micotoxinas afectando a la salud intestinal

En la actualidad, las micotoxicosis agudas causada por altas dosis son raras. La ingestión de bajas a moderadas cantidades de micotoxinas es más corriente y generalmente no produce una intoxicación obvia. Sin embargo, estos bajos niveles de contaminación moderados pueden perjudicar la salud intestinal, la función inmunitaria o la susceptibilidad animal a enfermedades infecciosas.

Las micotoxinas impactan negativamente sobre el componente intrínseco de la barrera intestinal a través de la modulación de la integridad epitelial intestinal y reparación y renovación de la célula epitelial. Midiendo la resistencia eléctrica transepitelial – TEER -, varios estudios *in vitro* y *ex vivo* indican que las micotoxinas como DON y FB1 son capaces de aumentar la permeabilidad de la capa epitelial intestinal del ser humano, el cerdo y las aves. También la viabilidad y proliferación de las células epiteliales intestinales de los animales y el ser humano pueden ser afectados negativamente por micotoxinas. La barrera extrínseca consiste en las secreciones y sustancias que no son físicamente parte del epitelio, pero que afectan la función de barrera de las células epiteliales, como la capa de moco, la secreción de péptidos antimicrobianos, quimiocinas, citoquinas y especies reactivas del oxígeno – ROS -. Se observó que el suministro de una dieta contaminada con DON o FBs, a unos niveles cercanos a los máximos orientativos de la UE a los pollos resulta afectada la capa mocosa duodenal por una disminución de la expresión génica intestinal de *mucina 2* - *MUC2* - y una alteración de la composición de monosacáridos de la mucina duodenal, es decir, ácido N-acetil neuramínico, N-acetil-galactosamina y galactosa. Varias micotoxinas también pueden modular la producción de citoquinas *in vitro* e *in vivo* y cusar un estrés oxidativo. El suministro de una dieta contaminada a pollos durante 15 días ocasionó una reducción de la diversidad de su microbiota ileal en comparación con la del grupo testigo. La abundancia de la bacteria inmunomoduladora *Candidatus* Savagella disminuyó en pollos alimentados con una dieta contaminados. Los FBs modulan también la presencia de *Lactobacillaceae* en el íleon.

Las micotoxinas tendrán un papel importante en el futuro de la producción avícola

Ya que el tracto intestinal también es una importante puerta de entrada de muchos patógenos entéricos y de sus toxinas, la exposición a micotoxinas podría aumentar la susceptibilidad del animal a los mismos. Girgis y col. – 2008 y 2010 – han demostrado un retraso en la respuesta inmunitaria transmitida por las células contra la coccidiosis de los pollos recibiendo una dieta contaminada naturalmente con micotoxinas de *Fusarium* . Además, Grenier y col. – 2016 - han sugerido una fuerte inflamación intestinal inducida por la exposición de coccidios en aves recibiendo una dieta contaminada con DON, por lo que requirieron más células T reguladoras para controlar la inflamación. Y en los pollos recibiendo una dieta contaminada con DON y/o FBs hubo una más pronunciada presentación y una mayor severidad de lesiones por *Eimeria maxima* y *E. tenella* y un mayor recuento de ooquistes.

Recientemente se ha demostrado también que el suministro de una dieta contaminada con DON o FBs es un factor predisponente para el desarrollo de *Clostridium perfringens,* induciendo una enteritis necrótica en los pollos. Esto coincide con los efectos negativos sobre componentes seleccionados de la barrera intestinal intrínseca y extrínseca del pollo, es decir, la altura de las vellosidades, el moco, el estrés oxidativo y la homeostasis de la microbiota.

Además, en el cerdo se ha demostrado que los tricotecenos DON y T-2 alteran una infección de *Salmonella*Typhimurium, promoviendo la invasión de *Salmonella* , el pasaje epitelial transintestinal y la captación por macrófagos alveolares. En pollos desafiados expuestos a T-2 se observó una mayor mortalidad o lesiones orgánicas relacionadas con Typhimurium *Salmonella.* Además, la moniliformin y la FB1 retrasaron la limpieza sistémica de *Escherichia coli* – el patógeno aviar *E. coli*, APEC - en broilers y pavos después de una administración intravenosa.

¿Tratamiento de enfermedades infecciosas bajo presión por exposición a micotoxinas?

Las micotoxinas pueden afectar la susceptibilidad de las aves a enfermedades infecciosas. Sin embargo, la exposición a las micotoxinas también puede tener un impacto en farmacoterapia avícola, como sobre la disposición y la farmacocinética de los fármacos administrados por vía oral. Como una droga es activa o pasivamente absorbida desde el lumen intestinal hacia compartimiento sistémico, debe cruzar dos obstáculos principales: la capa mucosa y la mucosa intestinal. En el cerdo, la ruptura *in vitro* de la barrera epitelial intestinal por DON y T-2 promueven el pase transepitelial de los antibióticos doxiciclina y paromomicina, mientras que *in vivo* se ha observado una mayor biodisponibilidad oral de la clortetraciclina después de recibir una dieta contaminada con T-2.

Además, las enzimas metabolizadoras de drogas intestinal - citocromo P450 isoenzimas - y las proteínas transportadoras de drogas ABC - P-glicoproteína o MDR1 y MRP2 - también pueden verse afectadas por una prolongada exposición a micotoxinas. Hallazgos recientes sugieren que la administración concurrente de fármacos con alimentos contaminados de FBs podría alterar las características farmacocinéticas del sustrato de los fármacos CYP1A4 y MDR1, como la enrofloxacina en los pollos.

Conclusiones

Las micotoxinas tendrán un papel importante en el futuro de la producción avícola. En un futuro cercano no hay razón para creer que las tendencias de cambio climático puedan originar unos niveles más altos de ciertas micotoxinas en las cosechas. Los efectos negativos de las micotoxinas sobre la salud de las aves se manifestarán principalmente a un nivel subclínico, afectando negativamente al sistema inmunitario y a la salud intestinal.

Más investigación adicional es necesaria para estudiar la importancia de la coincidencia de micotoxinas, las micotoxinas emergentes y las modificadas y su papel en las enfermedades infecciosas, sobre las vacunaciones y los fallos en la terapia.

Referencias

(Se enviarán a quienes las soliciten)

SALMONELA, sin doble ele y en minúscula

Fundación del Español Urgente

El término ***salmonela***, que alude tanto a unas bacterias como a las enfermedades que estas producen, se escribe en español ***con una sola ele en la última sílaba*** y no con dos, y en ***minúscula***.

En los medios de comunicación puede verse a menudo la grafía *salmonela*, con ll, como en «La *salmonela*, con un tratamiento adecuado, puede mejorar en menos de 48 horas», «Se identificó la presencia de Salmonela en productos vencidos que salieron a la venta» o «Lo que exterminó a los pueblos originarios de México fue la *Salmonela*».

El Diccionario académico recoge la ***voz salmonela*** con dos significados: '***bacteria anaerobia*** que contamina los alimentos, produciendo trastornos intestinales' y '**salmonelosis**', que a su vez es '**infección por bacterias** del género *Salmonela*'.

El nombre científico del género de las bacterias es ***Salmonela, escrito en cursiva y con mayúscula*** inicial, y a partir de él se forma ***el nombre común salmonela, en redonda y adaptado al español***.

El uso ha hecho que el nombre de la bacteria se aplique también a la enfermedad, tal y como se recoge en la obra citada, aunque conforme al *Diccionario de términos médicos*, de la Real Academia Nacional de Medicina de España, en textos especializados lo adecuado es mantener la distinción entre la bacteria (salmonela) y la enfermedad (*salmonelosis*).

Por ello, en los ejemplos anteriores, lo adecuado habría sido «La salmonela, con un tratamiento adecuado, puede mejorar en menos de 48 horas», «Se identificó la presencia de salmonela en productos vencidos que salieron a la venta» y «Lo que exterminó a los pueblos originarios de México fue la salmonela», aunque en el primero habría sido más preciso hablar de *salmonelosis*. •