

Micotoxinas: Papel de las fumonisinas en enfermedades en animales y en humanos

Amaury J. Martínez

Profesor investigador del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela

Correo electrónico: Amaury.martínez@ciens.ucv.ve

RESUMEN:

Las fumonisinas son metabolitos secundarios de *Fusarium verticillioides*, *Fusarium proliferatum* y varios otros *Fusaria* que contaminan comúnmente al maíz. Estas micotoxinas parecen ser los agentes causales de varias toxicosis en animales como resultado de la ingestión de maíz mohoso y piensos a base de maíz. Los síndromes observados varían entre las diferentes especies afectadas e incluyen lesiones en el cerebro de equinos, edema pulmonar en suinos, neurotoxicidad, hepatotoxicidad y carcinoma hepatocelular en ratas. Hay también evidencias de que *F.verticillioides* y las fumonisinas podrían ser responsables de cáncer esofágico en humanos así como también de la aparición de defectos del tubo neural en algunas regiones del mundo donde maíz mohoso es consumido frecuentemente. La fumonisina B1 es un inhibidor de la Sfinganina-N-acyltransferasa por lo que el incremento de la relación esfinganina/esfingosina (Sa/So) es usada como un biomarcador del grado de exposición. Pocos países en el mundo han establecido regulaciones sobre los niveles de fumonisinas en alimentos. En Venezuela, el maíz está generalmente contaminado con *F .verticillioides* y con fumonisinas por lo cual debe prestarse mucha atención en la detección de estas micotoxinas en el maíz y sus derivados.

Papel de fumonisinas en animales y humanos 2

Palabras clave: Fumonisinas, *F.verticillioides*, maíz, cancer, defectos de tubo neural, edema pulmonar

ABSTRACT

Fumonisins are secondary metabolites of *Fusarium verticillioides*, *Fusarium proliferatum* and several other *Fusaria* that commonly contaminate corn. These mycotoxins appear to be the causative agents of several toxicosis in animal that result from ingestion of moldy corn or corn-based feeds. The syndromes observed vary considerably among the different species affected and include brain lesions in equids, lung edema in swine and nephrotoxicity, hepatotoxicity and hepatocellular carcinoma in rats. There is also evidence that suggests that *F. verticillioides* and *fumonisins* may also be responsible for esophageal cancer in humans in some areas of the world where moldy corn is commonly consumed. The fumonisin B1 is an inhibitor of sphinganine N-acyltransferase and the increase in the sphinganine/sphingosine (Sa/So) ratio has been used as biomarker to evaluate exposure to fumonisins. Few countries in the world have established regulations for fumonisins en foods. In Venezuela, corn generally is contaminated with *F. verticillioides* and fumonisins and for these reasons the government must give much attention to the detection of this mycotoxin in corn and its derivates

Key words: Fumonisins, *F. verticillioides*, corn, cancer, neural tube defects, pulmonary edema

INTRODUCCIÓN

La contaminación fúngica de los productos agrícolas muchas veces es inevitable y cada vez más preocupante por la frecuencia con que estos productos agrícolas presentan metabolitos tóxicos conocidos como micotoxinas. La contaminación puede ocurrir en cualquier etapa de la cadena de producción, desde la precosecha hasta su consumo. Dentro de las micotoxinas más relevantes para los países con climas húmedos donde tenemos elevada humedad relativa y temperaturas ambientales altas tenemos a las aflatoxinas, ocratoxinas y a las fumonisinas. Estas últimas fueron descubierta más recientemente por Gelderblom y col en 1988. Las fumomisininas son metabolitos secundarios de *Fusarium verticillioides* (anteriormente conocido como *Fusarium moniliforme*), *Fusarium proliferatum* así como otras especies de este género como *F.graminearum* y *F.culmorum*. Estas micotoxinas han demostrado ser contaminantes naturales del maíz y de los alimentos derivados de este. La molienda seca del maíz da lugar a la distribución de las fumonisinas en el salvado, el germen y la harina, así como también es estable en productos derivados como la polenta y tortillas (Fandohan y col, 2005a). También puede estar presente en hojuelas de maíz las cuales son utilizadas para elaborar harina precocida de maíz, hojuelas y otros productos como cervezas donde el maíz se ha utilizado como añadido al mosto (Scott y Lawrence, 1995). Aunque existe la certeza que las fumonisinas causan enfermedades en animales, el impacto de las fumonisinas en la salud humana no está del todo claro. El consumo de comidas contaminadas con fumonisinas puede ser la causa de la alta incidencia de cáncer y otras condiciones de salud en áreas del mundo donde el maíz es un componente esencial en la dieta diaria (Soriano y Dragacci, 2004). Diversos estudios sugieren que los altos niveles de cáncer de esófago reportados en la región de Transkei en África del Sur, así como también en Cixian y Linxian en China y en el norte de Italia pueden deberse a la ocurrencia

Papel de fumonisinas en animales y humanos 4

natural de fumonisinas en maíz. Las fumonisinas también han sido asociada con el alto índice de cáncer de hígado en la región de Haimen, China (Jackson y Jablonski, 2004). Más recientemente, las fumonisinas están siendo implicadas como un posible factor de riesgo de la aparición de defectos del tubo neural (DTN) en África del Sur, China y Sur-este de Estados Unidos. Al menos 15 análogos de fumonisinas se han descrito hasta el momento y los cuales se han agrupado en 4 categorías (A; B; C y D) siendo las fumonisinas de la serie B (B1, B2 y B3) las más importantes y las que se encuentran naturalmente en alimentos (Soriano y col 2005). La fumonisina B1 es la más importante no solo por su ocurrencia sino también por ser la más tóxica.

Incidencia de Fumonisinas en maíz

En la región centro-occidental de los Estados Unidos, cerca del 60% de las muestras de maíz colectadas entre 1988 a 1991 estaban contaminadas con fumonisinas y un 10% de las muestras tenían niveles de fumonisina en el rango de 10 a 59 ppm (Murphy y col, 1993). Así mismo, niveles elevados de fumonisinas fueron encontrados en Híbridos de maíz cultivados en Arkansas, USA donde se encontraron niveles entre 22 y 86 ppm en el año de 1998, de 0.3 a 8.1 ppm en 1999., mientras que en el año 2001, los niveles de fumonisinas estuvieron en el rango de 8 a 83.6 pp.(Abbas y col, 2006).

Bittencourt y col en 2005 determinaron la presencia de fumonisinas B1 y B2 y aflatoxinas en 60 muestras de maíz y harina de maíz. Las muestras de maíz tuvieron un promedio para FB1 de 5.2 ppm y de 1.0 ppm para FB2 y las muestras de harina un valor promedio de 2.1 pp de FB1 y de 0.7 ppm para FB2.

Mazzani y col en 2006 determinaron en Venezuela la incidencia de fumonisinas en maíz cosechado en pequeñas explotaciones agrícolas y conucos en la zona central y occidental

Papel de fumonisinas en animales y humanos 5

del país encontrando que el 80,5% de las muestras estaban contaminadas con fumonisina. Niveles de 3.1 y 1.6 ppm se encontraron en muestras de los estados Guárico y Carabobo respectivamente mientras que para maíz cosechado en la zona de Sabana de Parra el valor promedio fue de 0.35 ppm. Medina y Martínez en el 2001 determinaron mediante HPLC el contenido de FB1 en 37 muestras de maíz encontrando que el 83.7% de las mismas estaban contaminadas con niveles de FB1 Entre 0.025 y 15 ppm.

Debido a la frecuencia de la contaminación del maíz con *F.verticillioides* y la presencia de fumonisinas, hoy día hay una gran preocupación por el papel que pueden jugar estas micotoxinas en la salud animal y humana.

Toxicosis en animales

La micotoxicosis observada en al menos dos especies animales (Equinos y suinos) y de las cuales se sospechaba ser causada por el consumo de piensos mohosos, hoy día ha sido demostrada claramente ser causada por fumonisinas. Bajo condiciones de laboratorio, la toxicidad y carcinogenicidad de *F.verticillioides* y fumonisinas en ratas ha sido bien establecida y se ha propuesto un mecanismo de su toxicidad (Voss y col, 1990).

Leucoencefalomalacia equina (LEME)

La leucoencefalomalacia equina es una enfermedad no infecciosa, de carácter esporádico y altamente fatal. Afecta al sistema nervioso central de caballos y otros equinos (Marasas y col, 1988). El curso clínico de la LEME se relaciona con la cantidad de toxina ingerida. La enfermedad se observa a partir de algunas horas a varios días después del consumo de raciones contaminadas, pero un diagnóstico correcto requiere de un periodo de 72 horas (Mallmann y col, 1999). La enfermedad puede estar precedida de un corto periodo de letargia y anorexia pudiendo acaecer la muerte de manera asintomática.

Papel de fumonisinas en animales y humanos 6

Otra forma clínica producida por LEME es el daño hepático, el cual es inicialmente diagnosticado por la inapetencia, seguida de un cuadro de depresión, con aparición de edema facial junto con una marcada ictericia. Sin embargo, una parálisis de la lengua y los labios también fue observada en la forma neurotóxica, lo cual conduce a una dificultad en la aprehensión y la masticación (Marasas y col, 1988).

Edema Pulmonar Porcino (EPP)

El EPP es una condición letal sub-aguda, que se caracteriza por un edema de pulmón severo complicado con un hidrotorax. La enfermedad se asocia con el consumo de piensos preparados con maíz contaminado con *F. verticillioides*. Los síntomas clínicos observados son una disnea aguda al inicio de la enfermedad, debilidad, cianosis y finalmente la muerte (Haschek y col, 2001).

Haschek y col en 1992 propusieron una explicación para los casos observados de EPP. De acuerdo a su teoría, al estar inhibido el metabolismo de esfingolípidos, se promueve la necrosis hepatocelular, lo que permite el paso de material de las membranas al sistema circulatorio. Este material es fagocitado por los macrófagos intravasculares pulmonares, los cuales aumentan su producción causando edema pulmonar.

En Venezuela, Díaz y col (2001), realizaron un estudio con 12 cerdos de 13 a 18 semanas de edad que procedían de dos granjas porcinas del estado Aragua y Carabobo. Los cerdos sufrieron muerte subdita, sin mostrar signos clínicos previos. El examen postmortem reveló a nivel macroscópico un edema pulmonar agudo con grado variable de hidrotorax, moderada congestión sinusoidal en hígados y microfocos de necrosis unicelular. Los riñones presentaron quistes y ectasia tubular renales. El análisis de los alimentos concentrados que le suministraban a estos animales tomados en silos y en los comederos

indicaron un nivel de contaminación por fumonisinas entre 10 y 40 ppm y de ocratoxinas entre 20 y 39 ppm

Cáncer en humanos

En la población de Transkei, Sudáfrica, una alta incidencia de cáncer de esófago se observó desde el año 1955, muchas investigaciones se llevaron a cabo para conocer la causa de esta alta incidencia de cáncer. Se llevaron a cabo estudios sobre los hábitos alimenticios de la población y en especial al maíz que consumían, encontrándose alta incidencia de *F.vericillioides*. En las casas donde existía una alta incidencia de mohos se realizaron estudios citológicos encontrándose una alta incidencia de cáncer esofágico (Marasas y col, 1981). Estudios posteriores llevados a cabo después de la caracterización de las fumonisinas en 1988, revelaron una concentración de FB1 de 118 ppm en maíz. Así mismo se reportaron altas concentraciones (30 ppm) en cervezas en las cuales se utilizó al maíz para realizar el mosto. Sin embargo, el grado de riesgo de los humanos a las fumonisinas requiere de mayor cantidad de datos sobre su potencial carcinogénico, así como determinar el grado de exposición de los humanos (Marasas y col, 2001).

Otro poblado afectado por altos índices de cáncer esofágico es la República de China, llegando a ser el país con mayor índice de muerte por este tipo de cáncer entre 1980-1990 (Ueno y col, 1997). La alta incidencia de cáncer en esta región fue asociada al consumo de maíz contaminado con fumonisinas. Para ello evaluaron dos zonas de China, una con alta incidencia de cáncer y otra con baja incidencia. Evaluaron un total de 120 muestras de maíz, obteniendo para el maíz de la región de Haimen (alta incidencia de cáncer) un 67% de muestras contaminadas con FB1 y niveles entre 0.14 y 34.9 ppm. Sin embargo en la zona de Penlai (baja incidencia de cáncer) alcanzó el 45%, con unos niveles de FB1 entre

Papel de fumonisinas en animales y humanos 8

0.08 y 15.1 ppm. Por lo que se asoció el riesgo de padecer cáncer esofágico con el nivel de fumonisinas en el alimento.

La provincia de Pordenone, noreste de Italia, en la década de los 80 tenía el índice de mortalidad más elevado de Europa en cuanto cáncer oral seguido de cáncer esofágico. Entre los factores de riesgo se identificó el alcohol, el tabaco y al consumo de maíz producido localmente para la elaboración de polenta (Pascale y col, 2002). Un estudio llevado a cabo por estos investigadores reveló niveles de FB1 en polenta en el rango de 0.15 a 3.76 ppm por ello consideraron al maíz contaminado con fumonisinas un factor de riesgo en la aparición de cáncer en vías orales.

Defectos del tubo neural (DTN)

Además de la toxicidad y carcinogenicidad, recientemente ha comenzado a emerger que estas micotoxinas pueden ser también teratogénicos a raíz de un brote de defectos de tubo neural en la frontera México-Americana (Marasas y col, 2004).

A comienzos de los años 90, las mujeres latinoamericanas que vivían en el valle del río Grande del estado de Texas, USA, habían dado a luz a bebés con DTN, en una tasa de 27 casos por cada 10.000 nacidos vivos, la mayoría de los afectados no sobrevivieron al nacimiento y los sobrevivientes presentaban severos defectos. Ciento ochenta y cuatro mujeres y sus bebés sufrieron estas circunstancias devastadoras (Missmer y col, 2006). En este brote ocurrido en la frontera entre México y Estados Unidos, se compartió una etiología común. Las muestras de harinas de maíz recolectadas durante el brote de DTN tenían niveles relativamente elevados de fumonisinas. Los estudios “in Vitro” realizados proporcionaron un ayuda adicional para la hipótesis de que la exposición a fumonisinas puede conducir a la aparición de DTN (Marasas y col, 2004). En la región de

Papel de fumonisinas en animales y humanos 9

Centroamericana y Suramérica, África meridional y de Asia, la población consume alta cantidades de maíz lo que se relaciona con índices elevados de DTN en dichas regiones.

En 1955 en Guatemala en los poblados de Sacatepequez y Chimaltenango, se llevó a cabo un estudio para conocer los niveles de fumonisinas en las tortillas consumidas por los pobladores de ambas regiones encontrándose que para el poblado de Sacatepequez los niveles de FB1 en las tortillas de maíz eran de 27 ppm. Y para la población de Chimaltenango de 8 ppm. Estudios posteriores mostraron niveles altamente variables en los diferentes años de cultivo del maíz. En el período de 2001-2003 se observó una alta incidencia de DTN en cuatro departamentos agrícola en Guatemala, la tasa de DTN fue de 34.29 por cada 10.000 nacidos vivos, tasa seis veces mayor que la tasa mundial (Marasas y col, 2004). En Sudáfrica, las altas incidencias de DTN se han encontrado en áreas rurales de Transkei (61/10.000) y Limpopo (35/10.000); en cambio en las regiones urbanas tales como en Ciudad del Cabo la incidencia de DTN es mucho más baja (1.06/10.000); en Pretoria (0.99/10.000) y Johannesburgo (1.18/10.000). Altas tasas de incidencia de DTN (57-73/10.000) se han encontrado en zonas rurales de China.

En Estados Unidos la tasa de DTN es baja (3/10.000 nacidos vivos). En América Latina son escasos los trabajos dedicados a determinar la frecuencia de las malformaciones congénitas. Ellas ocupan del segundo al quinto lugar como causa de muerte en menores de un año, siendo la causa de un 27% de las muertes en infantes (Simoès-Campos y col.2000). En Venezuela, las malformaciones congénitas ocupan la décima posición entre las primeras causas de mortalidad infantil.

Relación entre DTN y Fumonisinas

Missmer y col. En 2006, estudiaron en la población de Cameron (frontera con México), Estados Unidos durante los años de 1995 y 2000 el grado de exposición materna a las fumonisinas y su relación con el riesgo de desarrollar DTN en sus descendientes.

En este estudio se tomaron 184 mujeres con embarazos afectados con DTN y a 225 mujeres del grupo control. Se llevaron a cabo entrevistas sobre sus hábitos alimentarios, ambiente y posición socio-económica. Durante los primeros tres meses de embarazo se tomaron muestras de tortillas que ellas elaboraban en casa. La exposición postparto a las fumonisinas se realizó mediante la estimación de la relación esfinganina-esfingosina (Sa/So) en suero sanguíneo. Los resultados mostraron una elevada relación Sa/So lo que sugiere que la exposición a fumonisinas incrementa el riesgo de desarrollar DTN. Niveles promedio de fumonisinas en tortillas de maíz no procesado era de 234 ppm procesado (rango entre 0 y 1690). La razón para demostrar que la fumonisina aumenta el riesgo de contraer DTN radica en que la fumonisina actúa como posible inhibidor del transporte de folato (Marasas y col, 2004). Dos sistemas o mecanismos diversos se utilizan para el transporte de folato en las células. El primer sistema utiliza una alta capacidad transportadora conocida como portador de folato. El segundo implica una proteína de anclaje del glicosilfosfatidilinositol (GPI) designada como el receptor de folato. Este receptor de alta afinidad es responsable del transporte del folato en las células de la placenta, del riñón, del esternón y de otros tejidos que requieren de elevados niveles de esta vitamina (Stevens y Tang, 1997). Un acoplamiento potencial entre fumonisinas y deficiencia de folatos hace que aumente el riesgo de DTN. En la placenta, el transportador de folato de alta afinidad es el GPI, la cual es una proteína de anclaje asociada a las membranas basales y la cual es enriquecida con el colesterol y los esfingolípidos. Las

Papel de fumonisinas en animales y humanos 11

fumonisin, afectan el transportador alterando su tráfico endocítico, así como la cantidad del receptor que está disponible para el transporte.

Estos resultados proporcionan un marco conceptual por el que la exposición a las fumonisinas pudieran ser un riesgo para la aparición de DTN por la interrupción de la vía del folato debido al agotamiento de los esfingolípidos los cuales son necesarios para la función normal del receptor (Marasas y col, 2004).

Regulaciones para fumonisinas

La legislación internacionalmente convenida sobre fumonisinas se establece esencialmente para proteger la salud pública, evitar el comercio de productos adulterados y distorsiones de competencia. Hasta el año de 2006, las regulaciones sobre fumonisinas estaban vigentes tan solo en nueve países del mundo (Ariño y col, 2007). La unión Europea ha estado trabajando durante varios años en la armonización de los niveles de fumonisinas en alimentos basados en las evaluaciones toxicológicas llevadas a cabo por el comité Científico sobre Alimentos y según el principio de ALARA (tan bajo como sea razonablemente permitido). La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) tienen también programas de control y un documento sobre fumonisinas a nivel de piensos para animales y humanos y el cual fue publicado en el año de 2001. Allí se establece un nivel máximo para maíz molido y harinas con proporción de grasas menores a 2.25% de 2 ppm. Si el contenido de grasas es mayor de 2.5% el límite máximo para maíz molido y harinas es de 4 ppm. En el caso del salvado se acepta hasta 4 ppm y en maíz para cotufas 3 ppm.

En los productos y sub-productos del maíz destinados a la alimentación animal los límites de fumonisinas en el caso de alimentos para caballos y conejos es de 5 ppm (no más de

Papel de fumonisinas en animales y humanos 12

20% en la dieta); Cerdos y pescados 20 ppm (no más de 50% de la dieta), rumiantes 30 ppm (no más de 50% en la dieta), en aves 100 ppm (no más de 50% en la dieta).

En Venezuela no se tienen establecido límites para fumonisinas en maíz y sus derivados.

En general nos regimos por los establecidos por el FDA a falta de una regulación nacional.

Datos recientes en un estudio llevado a cabo por Gómez en el año de 2007 donde evaluó la incidencia de aflatoxinas y fumonisinas durante el procesamiento de harina de maíz en una planta ubicada en el Estado Barinas encontró que el 30,2% de las muestras de maíz entero evaluadas (43) tenían niveles mayores de 4 ppm, para la concha y germen el 100% de las muestras analizadas excedieron el límite de las 4 ppm. Mientras que en las muestras de harina de maíz precocido no se encontraron muestras que excedieran el límite máximo establecido por el FDA (2 ppm).

Conclusiones

Todos los aspectos señalados apuntan a un riesgo real a la salud tanto de animales y humanos expuestos a los niveles altos de fumonisinas. De forma de ser realista en los niveles de tolerancia desde una perspectiva de la salud y económica, se necesitan de muchos estudios experimentales así como también de datos epidemiológicos en aquellas áreas donde los animales y humanos están expuestos a las fumonisinas y as establecer regulaciones acordes a la realidad en los diferentes países

Referencias Bibliográficas

1. Abbas, H.K. Cartwright, R.D. Xie, W. y Shierd, WT. (2006). Aflatoxin and fumonisin contamination of corn hybrids in Arkansas. *Crop Protection* 25: 1-9
2. Ariño, A. Espotañan, G. Juan, T. y Herrera, A. (2007). Estimation of dietary intakes of fumonisin B1 and B2 from conventional and organic corn. *Food Control* 18:1058-1062
3. Bittencourt, A.B.F. Oliveira, C.A.F. Dilkin, P. y Correa, B. (2005). Mycotoxin occurrence in corn meal and flour traded in Sao Paulo, Brazil. *Food Control* 16(2):117-120
4. Díaz, C.T. Sogbe, E. Ascanio, E. y Hernández, M. (2001). “Estudio clínico patológico de la interacción de la ocratoxina A y Fumonisina B1 en credos”. *Revista Facultad Agronomía LUZ XI* 4:314-321
5. Fandohan, P. Zoumenou, D. Hounhouigan, D.J. Marasas, W.F.O. Wingfield, M.J. y Hell, K. (2005a). Fate of aflatoxins and fumonisins during the processing of maize into food products in Benin. *International Journal of Food Microbiology* 98:249-259
6. Gelderblom, W.C.A. Jaskiewicz, K. Marasas, W.F.O. Thiel, P.G. Horak, R.M. Vegglar, R. y Kriek, N.P. (1988). Fumonisins-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied Environmental Microbiology* 54:1806-1811
7. Haschek, W.M. Gumprecht, L.A. Smith, G. Tumbleson, M.E. y Constable, P.D. (2001). Fumonisin toxicosis in Swine: An overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environmental Health Perspectives* 109(2):251-257
8. Haschek, W.M. Motelin, G. Ness, D.K. Hall, W.F. Vesonder, R. Peterson, R.E. y Beasley, V.R. (1992). Characterization of fumonisin toxicity in orally and intravenously dosed swine. *Mycopathology* 117:83-96
9. Jackson, L. Jablonski, J. (2004). Fumonisin. In: *Mycotoxins in food, detection and control*. PP 367-405. Magan, N y Olsen, M (ed). Woodhead Publishing in Food Science and Technology and CRC Press LLC. Boca Ratón. Florida. USA
10. Machinski, M. y Soares, L.M.V. (2000). Fumonisin B1 and B2 in Brazilian corn based food products. *Food Additives and Contaminants* 17:875-879
11. Mallmann, C.A. Santurio, J.M. y Dikin, P. (1999). “Equine leukoencephalomalacia associated with ingestión of corn contaminated with fumonisin B1”. **Revista de Microbiología** 30:249-252

Papel de fumonisinas en animales y humanos 14

12. Marasas, W.F.O. y col.(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 fumonisin-contaminated maize *Journal of Nutrition* 134:711-716
13. Marasas, W.F.O. Kellerman, T.S. Delderblom, W.C.A. Coetzer. Thiel, P.G. y Van der Lugt, J.J.(1988). Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1 isolated from *Fusarium moniliforme*. *Journal of Veterinary Research* 55:197-203
14. Marasas, W.F.O. Wehner, F.C. Van Rensburg, S.J. y van Schalkwyk, D.J. (1981). Mycoflora of corn produced in human esophageal cancer areas in Transkei, Southern Africa. *Phytopathology* 71:792-796
15. Mazzani, C. Luzón, O. Chavarri, M. y Fernández, M. (2006). Incidencia de *Fusarium moniliforme* y fumonisinas en maíz cosechado en pequeñas explotaciones y conucos de algunos estados centro-occidentales de Venezuela. V Congreso Latinoamericano de Micotoxicología. Florianópolis. Brasil p.209 (Resumen)
16. Medina, M.S. y Martínez, A.J. (2001). Mold occurrence and aflatoxin B1 and fumonisin B1 determination in corn samples in Venezuela. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48:2833-2836
17. Missmer, S.A.; Suarez, I. Felkner, M. Wang, E. Voss, K.A y Riley, R.T.(2001). Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environmental Health Perspectives* 109: 283-289
18. Murphy, P.A. Rice, L.G. y Ross, F.P.(1993). Fumonisin B1, B2 and B3 content of Iowa, Wisconsin and Illinois corn and corn screenings. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 41:263-266
19. Pascale, M. Visconti, A. Pronczuk, M. Wisniewska, H Y Chelkowski, J. (2002). Accumulation of fumonisins, beauvericin and fusaproliferin in maize hybrids inoculated under field conditions with *Fusarium proliferatum*. *Mycological Research* 106:1026-1030
20. Scott, P.M. y Lawrence, G.A. (1995). Analysis of beer for fumonisins. *Journal of Food Protection* 58: 1379-1382
21. Simoes-Campos, M. Cedeño-Rincón, R. Romero-Tovar, T. Sarmiento-Villamizar, S. Romero-Díaz, R. y Carreño-Barroso, G. (2000). Incidencia de malformaciones congénitas en un hospital materno infantil en Venezuela. *Revista Facultad de Medicina Luz* III:281-290
22. Soriano, J.M. y Dragacci, S. (2004). Occurrence of fumonisins in food. *Food Research International* 37:985-1000

Papel de fumonisinas en animales y humanos 15

23. Soriano, J.M. González, L. y 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
24. Stevens, V.L. y Tang, J. (1997). Fumonisin B1-induced sphingolipid depletion inhibits vitamin uptake via the glycosylphosphatidylinositol-anchored folate receptor,. *Journal of Biological Chemistry* 272 : 18020-18025
25. Voss, K.A. Bacon, C.W. Norred, W.P. Chapin, R.E. Chamberlain, W.J. Plattner, R.D. y Meredith, F.I. (1996). Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme* culture material in rats and the biodistribution of C¹⁴ fumonisin B1 in pregnant rats. *Natural toxins* 4:24-33