

NTP 351: Micotoxinas (aflatoxinas y tricotecenos) en ambientes laborales

Mycotoxines (aflatoxines et trichothécènes) dans l'environnement du travail
Airborne Mycotoxins (aflatoxins and trichothecenes) in work environments

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

Redactores:

María del Carmen Martí Solé
Lda. en Farmacia

Rosa M^a Alonso Espadalé
Lda. en Ciencias Biológicas

Angelina Constans Aubert
Ingeniero Técnico Químico

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

Esta Nota Técnica se refiere a la contaminación ambiental debida a la presencia de toxinas fúngicas, ya sean micotoxinas, aflatoxinas o tricotecenos, y a los efectos sobre la salud de las personas que trabajen en ambientes contaminados por dichas toxinas.

Introducción

Aunque la bibliografía sobre enfermedades ocupacionales debidas a la inhalación de toxinas procedentes de los hongos no es muy abundante, describe algunos casos originados bien por trabajar con material contaminado, por ejemplo, trabajadores de silos cuyo grano esté contaminado por algún hongo productor de toxinas, bien porque en el lugar de trabajo existan colonias de mohos que, provenientes del aire acondicionado, alfombras y moquetas húmedas, estén emitiendo sus toxinas, contaminando el aire.

Descripción

Hongos, micotoxinas, aflatoxinas y tricotecenos

Los hongos son organismos eucariotas, es decir, poseen núcleo verdadero, están rodeados de membrana celular y son portadores de varios cromosomas. Pueden ser unicelulares o pluricelulares; las levaduras, por ejemplo, son hongos unicelulares que se reproducen primariamente por gemación. Sin embargo la mayor parte de los hongos están formados por largas cadenas de células denominadas hifas, al conjunto o masa de las cuales se denomina micelio (1).

Los hongos miceliales o filamentosos incluyen todos los denominados mohos, como *Penicillium*, *Aspergillus*, o el moho negro del pan, así como las setas en general. Éstas forman cuerpos fructíferos multicelulares aunque la mayor parte vegetativa de la planta es micelial y cuando se cultivan en el laboratorio su aspecto es muy parecido al de los mohos (1). Como organismos sin clorofila, los hongos, a diferencia de las plantas verdes, no poseen la capacidad de realizar la fotosíntesis, por lo que necesitan el suministro del carbono fijado orgánicamente. Muchos hongos usan la materia orgánica muerta como alimento por liberación de enzimas que digieren sustancias que contienen carbono tal como la celulosa y materiales orgánicos. Estos procesos producen compuestos que los hongos usan como energía (azúcares, por ejemplo) y metabolitos secundarios, la mayoría de los cuales son tóxicos para las células humanas y animales y se denominan micotoxinas. Algunos de estos compuestos secundarios, que son tóxicos para las células bacterianas, se denominan antibióticos, como es el caso de la penicilina (2).

El papel de las micotoxinas en la vida de los hongos no ha sido establecido claramente, aunque una importante función parece ser la competición reguladora con otros organismos. Las micotoxinas son muy diferentes en estructura molecular, desde simples moniliformes (cuya disposición es similar a las cuentas de un collar) hasta complicados polipéptidos de peso molecular alrededor de 2000. En general estos compuestos no son volátiles y permanecen asociados a la estructura de los hongos, esporas incluidas, o en el substrato en el que crecen los hongos. Aunque la formación de toxinas por parte de los hongos no es un proceso totalmente generalizable, se parte de la idea de que si un hongo que produce toxinas está presente en el ambiente, probablemente su toxina

también lo estará (2).

Las aflatoxinas son un grupo de sustancias producidas por algunos hongos en pequeña cantidad, como metabolitos secundarios. Actualmente se conocen unos 20 compuestos químicamente similares, de elevada toxicidad y carcinogenicidad. Las aflatoxinas fueron descubiertas en 1960 por un grupo de investigación británico. Su nombre procede de la toxina del *Aspergillus flavus* y fue propuesto en 1962 por sus descubridores (3).

Se han clasificado con el nombre de tricotecenos más de 40 micotoxinas derivadas de un compuesto terpénico de cuatro ciclos, el escirpeno, caracterizado por la presencia en posición 12-13 de un ciclo epoxi estable, implicadas en enfermedades humanas y animales (2). Están producidas, entre otros, por los géneros *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Giberella*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichothecum* y *Trichoderma*. Entre los tricotecenos que han sido detectados en cereales contaminados se encuentran la toxina T-2 (un tricoteceno producido por *Fusarium*), nivalenol y derivados de estos compuestos. De las diferentes formas de micotoxinas, los tricotecenos se encuentran entre las bioquímicamente más activas, son muy solubles en agua y pueden hallarse en forma de aerosoles en el medio ambiente; en solución diluida son estables bajo la acción de la luz, al contrario de las aflatoxinas, que se degradan (4).

Efectos sobre la salud

Los efectos nocivos de las micotoxinas sobre la salud humana son conocidos desde hace tiempo. La enfermedad de "La feria de San Antonio", por ejemplo, adquirida por los espigadores de centeno (contaminado por hongos toxicogénicos) en los campos después de la cosecha se halla documentada desde la Edad Media. A principios de los años 60 murieron cerca de 100.000 pavos en Inglaterra después de haber comido pienso contaminado con hongos *Aspergillus*. Desde entonces se han publicado diferentes estudios sobre la toxicología de las micotoxinas, que suelen afectar, aparte de órganos concretos, a los sistemas inmune y nervioso y presentan carácter carcinogénico (2).

Las aflatoxinas fueron aisladas a partir de los años sesenta, cuando la extensión del tumor de hígado en los animales de crianza ingleses y estadounidenses alcanzó niveles espectaculares. Los estudios que se iniciaron rápidamente llevaron a la identificación de los agentes etiológicos que producían dichas alteraciones y que estaban contenidos en alimentos contaminados con *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Las aflatoxinas más importantes que se conocen son las B (AFB_1 , AFB_2 , AFB_{2a}), y G (AFG_1 , AFG_2 , AFG_{2a}), denominadas así por la fluorescencia azul y verde respectivamente emitida por excitación a 365 nm, las M (AFM_1 y AFM_2) aisladas de la leche, del cultivo de *A. flavus* y de los cacahuetes enmohecidos y la aflatoxina R_0 llamada también aflatóxico (3). El aspecto más importante a destacar es que algunos de estos compuestos son potentes carcinógenos asociándose a la etiología del cáncer de hígado en algunos países tropicales. La más tóxica de las aflatoxinas es la AFB_1 , denominada comúnmente B_1 que da una respuesta muy positiva en el test de Ames y al de carcinogenicidad sobre ratas y truchas, considerándose que es una de las sustancias conocidas con mayor poder mutágeno y cancerígeno. Es también un tóxico para la reproducción y tiene actividad inmunodepresora.

Se estima que los tricotecenos son responsables de enfermedades producidas por la ingestión de alimentos, de grano o forraje enmohecido. De las diferentes toxicosis descritas por tricotecenos, las más estudiadas son la aleukia tóxica alimentaria (ATA) y la stachybotritoxicosis. Aunque las propiedades alergénicas de los hongos son ampliamente conocidas, el primer trabajo sobre un trastorno de salud de este tipo por inhalación de toxinas fúngicas (tricotecenos) en un lugar de trabajo no industrial, no aparece hasta 1988 en un hospital de Quebec (5). El personal expuesto presentaba síntomas de gran fatiga que después de los análisis pertinentes se atribuyó a la presencia de tricotecenos en esporas de *Stachybotrys atra* y *Trichoderma viride*. A estos síntomas se les denominó "síndrome de fatiga crónica". Este síndrome se estudió entre los empleados de una escuela superior y ha sido la causa también de enfermedades en trabajadores de oficina, con efectos de naturaleza alérgica sobre la salud, entre otros (6).

Inhalación

La inhalación de material contaminado con micotoxinas tiene como consecuencia su transporte al tejido superficial alveolar donde, en el caso de los tricotecenos, puede interferir en la normalidad de la respuesta inmune y, para otras micotoxinas, interferir en la eliminación normal de partículas por el sistema macráfago. Puede producirse, además, un incremento de las infecciones por bacterias oportunistas (2).

Aunque la mayor parte de los hongos producen micotoxinas, los más conocidos y, posiblemente, los metabolitos más tóxicos están producidos por las especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, y *Myrothecium*. Sin embargo, aunque ninguno de estos hongos es abundante en el aire exterior y sólo adquieren niveles muy altos durante las actividades agrícolas, pueden ser contaminantes habituales en ambientes interiores.

Dado que las micotoxinas no son sustancias volátiles, normalmente sólo existe la exposición por inhalación cuando pasan al medio ambiente partes de los hongos, las esporas, en las cuales se ha comprobado que existe concentración elevada de toxinas o de substrato contaminado (por ejemplo, polvo de grano). En la bibliografía existen pocos casos descritos relativos a enfermedades por la inhalación de toxinas. Algunos de ellos han sido recogidos relacionándolos con varias formas de cáncer debidos a la exposición a aflatoxinas en el medio ambiente en granjas o durante la manufactura de productos que se hallaban contaminados (2).

Uno de los pocos casos relativamente bien definidos de toxicosis humana fue el de una exposición al aire interior de una casa en la que se encontró una grave infestación por *Stachybotrys atra* producida por una lenta fuga de agua a lo largo de un período de varios años que afectó al techo y a los conductos del aire. Se comprobó, mediante los análisis pertinentes, que sus ocupantes no estaban intoxicados por metales ni por pesticidas y se tomaron muestras del aire, que, analizadas revelaron la presencia de numerosas esporas fúngicas de *Stachybotrys atra*, hongo no habitual en los edificios. También se aislaron del material procedente del techo y de los conductos del aire, una serie de micotoxinas tricotecenos altamente tóxicas. La sintomatología fue: enfriamiento, dolor de garganta, diarreas, dolor de cabeza, fatiga, dermatitis, alopecia local intermitente y malestar generalizado, coincidiendo con los efectos de una intoxicación crónica por tricotecenos. Una vez reemplazado el material contaminado y después de una profunda descontaminación del edificio, desaparecieron los síntomas (7).

Se conocen algunos casos de intoxicación por inhalación de los tricotecenos en ambientes laborales, como las que afectaron a los trabajadores de una fábrica de algodón en el sur de Rusia y a unos granjeros que manejaban heno enmohecido. En ambos casos se puso de manifiesto que eran producidos por el hongo *Stachybotrys atra* conocido productor de tricotecenos macrocíclicos (7). Otros casos descritos hacen referencia a la aparición del síndrome del edificio enfermo en algunos edificios de Canadá en la década de los años 70, existiendo grandes similitudes con los efectos asociados a los de las micotoxinas, considerándose que los mohos detectados podían ser el origen de muchos de estos problemas (3). También se llevó a cabo un estudio durante varios años con los trabajadores de una empresa donde se fabricaba ácido cítrico por fermentación de molasas mediante *Aspergillus niger*. Se observó que el personal expuesto estaba afectado de asma ocupacional causada por el propio *Aspergillus niger*, que actuaba a modo de antígeno produciendo reacciones alérgicas; en este caso el hongo no era un contaminante exterior, sino que formaba parte del proceso de fabricación (8).

Finalmente, también se ha estudiado la exposición de los granjeros y otros trabajadores agrícolas a las aflatoxinas mediante su determinación en ambiente. Se tomaron muestras durante el proceso de varias operaciones agrícolas con maíz contaminado: recolección, traslado con cintas transportadoras, almacenamiento, etc. Se recogieron muestras de polvo, sobre filtros de fibra de vidrio, con un muestreador Andersen de alto volumen. Los resultados obtenidos demostraron la existencia de un potencial peligro de inhalación de las aflatoxinas contenidas en el polvo. Dada su elevada toxicidad y carcinogenicidad, sobradamente demostrada en estudios con animales, se sugirieron medidas de protección a los trabajadores expuestos (9,10,11).

Se ha demostrado también que la presencia de flora fúngica variada procedente del medio natural, retarda la producción de micotoxinas en los mohos. La presencia de mohos en un sistema de ventilación, climatización y calefacción (HVAC) o en algún otro lugar del local no es suficiente para confirmar la existencia de contaminación por micotoxinas, debiéndose tener en cuenta las condiciones particulares de cada sistema HVAC (humedad, temperatura y substrato nutritivo por depósito de aerosoles y de polvo) y la existencia o no de competitividad entre la diferente flora fúngica (12).

Por lo que se refiere a las dosis mínimas con efectos tóxicos, éstas varían según las micotoxinas, la especie animal y la vía de administración. Algunos tricotecenos (producidos por *Fusarium*, *Acremonium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, y *Trichoderma*) presentan LD₅₀ por ingestión inferiores a 1 mg/Kg. La exposición vía inhalatoria en ratones, ratas, cerdos y cobayas de la toxina T-2 (el tricoteceno producido por *Fusarium*) presenta una toxicidad de 2 a más de 20 veces mayor en comparación con la administración por vía intravenosa. También se hallan descritos efectos crónicos (cáncer) relacionados por exposición a aflatoxinas por vía digestiva a dosis del orden de µg/Kg (2), considerándose que en caso de inhalación, los efectos tóxicos se verían claramente aumentados.

Evaluación en aire

Identificar y evaluar los riesgos debidos a la exposición a micotoxinas implica aplicar procedimientos de muestreo y posterior tratamiento que permitan conocer la especie de hongo, por lo que generalmente es necesario cultivar la muestra. Por ejemplo, *Penicillium*, se encuentra a menudo contaminando edificios, pero la potencial toxigenicidad de este género varía según la especie de que se trate. Así, encontrar *Penicillium viridicatum* (el cual produce toxinas gravemente peligrosas) sería más preocupante que encontrar *Penicillium chrysogenum*, que es menos toxigénico.

El muestreo directo de la toxina es apropiado para evaluar el nivel de la exposición asociado a la presencia de hongos toxigénicos en un ambiente determinado. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que, excepto para casos en que la contaminación sea muy intensa, este tipo de evaluación requiere captar grandes volúmenes de aire, especialmente cuando la estructura de la toxina es desconocida y se requiere un análisis más complicado. Se dispone de métodos analíticos para la detección y cuantificación de algunas aflatoxinas y unos pocos tricotecenos mediante técnicas de cromatografía de gases-espectrometría de masas, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioinmunoensayo (2).

Criterios de valoración

La International Agency for Research on Cancer (IARC), clasifica las aflatoxinas como 2A, lo cual significa que se trata de un probable cancerígeno para los humanos, con un alto grado de evidencia. Esta clasificación se basa en un estudio realizado en Holanda en un grupo de trabajadores expuestos a aflatoxinas durante la obtención de aceite de cacahuete en el que los trabajadores presentaban tres veces más cáncer que el grupo control, demostrándose también un incremento en la mortalidad por cánceres respiratorios; el número de trabajadores objeto del estudio es bajo (60-70), lo que impide considerar los resultados totalmente concluyentes (13).

La Comisión para los Bioaerosoles de la ACGIH ha desarrollado unas guías para evaluar la fuente biológica de los contaminantes en aire para ambientes interiores recogidas en la publicación titulada "Guidelines for the Assessment of Bioaerosols in the Indoor Environment". En estas guías se dan las recomendaciones a seguir en el caso de contaminación por micotoxinas, pero no se establecen valores límite ambientales para hongos y micotoxinas (2,14).

Una guía canadiense (15), basada en los resultados obtenidos en un estudio de alrededor de 50 edificios públicos de oficinas equipados con aire acondicionado, incluye algunas recomendaciones que, aunque referidas a hongos, pueden ser útiles para la valoración de micotoxinas en aire.

Los puntos más significativos de esta guía son:

- La flora "normal" debe ser cuantitativamente menor que en el aire exterior, pero cualitativamente similar.
- La presencia a niveles significativos de una o más especies de hongos en el aire interior, pero no en las muestras exteriores, demuestra la presencia de una amplificación en el aire interior.
- No deben encontrarse en cantidades significativas hongos patogénicos como *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus*.
- La persistencia de mohos toxigénicos como *Stachybotrys atra* y *Aspergillus versicolor* en cantidad significativa requiere una investigación y acciones correctivas.
- Una cifra superior a 50 UFC/m³ de hongos de una sola especie, distinta de los hongos comunes que crecen en la hojarasca

exterior, puede ser importante. Valores superiores a 150 UFC/m³ son aceptables si las especies presentes reflejan la flora exterior. Valores superiores a 500 UFC/m³ son aceptables en verano, si los hongos que crecen en la hojarasca exterior son los componentes mayoritarios.

Recomendaciones generales

Si se detectan micotoxinas en aire, las acciones preventivas serían las mismas que se tomarían en una contaminación por hongos: separación y limpieza del material contaminado, aunque según algunos autores sería preferible desechar el producto por las dificultades que entraña la eliminación de los hongos sin deteriorar el producto original. Si se decide llevar a cabo algún tratamiento para eliminar el enmohecimiento, la operación debe realizarse cuidadosamente, puesto que algunas de las micotoxinas son, como ya se ha comentado, muy peligrosas. Por ello debe reducirse el riesgo de inhalación al máximo empleando un equipo de protección individual adecuado (incluyendo vestimenta y protección respiratoria para evitar la inspiración de partículas inferiores a 1 mm) (2).

Los productos de origen animal o vegetales como la paja, cereales, madera, cuero, tejidos, café, tabaco, bagazo, etc., deben almacenarse en condiciones relativamente secas (humedad relativa inferior al 70%) para prevenir el enmohecimiento. Para operaciones de humidificación o rociado solamente se utilizará agua con garantía de calidad microbiológica. Se evitará que el agua se condense en los conductos de aireación de cualquier instalación de aire acondicionado, los cuales, junto con la planta de humidificación, se mantendrán en perfecto estado de limpieza (16).

Bibliografía

(1) MULLER, E., LOEFFLER, W.

Micología. 1ª Edición

Ediciones Omega, S.A., Barcelona, 1976

(2) ACGIH, Committee Activities and Reports

Guidelines for the assessment of bioaerosols in the indoor environment

ACGIH, Cincinnati, Oh. USA, 1989

(3) PREVIDI, P., CASOLARI, A.

Le aflatoxine

Industria Conserve, 61, 366-378, 1986

(4) COSSETTE, B, SMORAGIEWICZ, W., BOUTARD, A., et BOUCHARD, G.

La Détection des Mycotoxines Trichothécènes

Travail et Santé, 8, (1), 2-6, 1992

(5) MAINVILLE, C., AUGER, P.L., SMORGAWIEWICZ, W., NECULCEA, D., NECULCEA, J. et LÉVESQUE, M.

Mycotoxines et syndrome d'extreme fatigue dans un hopital

Healthy Buildings, 309-317, 1988

(6) JOHANNING, E., MOREY, P.RR. and JARVIS, B.B.

Clinical-epidemiological investigation of health effects caused by Stachybotrys atra building contamination. Indoor Air

Proceedings of Sixth International Conference on Indoor Air Quality and Climate. 1, 225-230, 1993

(7) CROFT, W.A., JARVIS, B.B. and YATAWARA, C.S.

Airborne outbreak of trichothecene toxicosis

Atmospheric Environment, 20, (3), 549-552, 1986

(8) SEATON, A., WALES, D.

Clinical reactions to Aspergillus niger in a biotechnology plant: an eighty year follow up

Occup. Environ. Med., 51, 54-56, 1994

(9) BURG, W.R., SHOTWELL, O.L. and SALTZMAN, B.E.

Measurements of airborne aflatoxins during the handling of contaminated corn

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 42, 1-11, 1981

(10) BURG, W. R., SHOTWEI-L, O.L. and SALTZMAN, B.E.

Measurements of airborne aflatoxins during the handling of 1979 contaminated corn

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 43, 580-586, 1982

(11) BURG, W. R., SHOTWEI-L, O.L.

Aflatoxin Levels in Airborne Dust Generated from Contaminated Corn During Harvest and at an Elevator in 1980

J. Assoc. Off. Anal. Chem., 67, (2), 309-312, 1984

(12) SMORAGIEWICZ, W., COSSETTE, B., BOUTARD, A., and KRZYSTYNIAK, K.

Trichothecene Mycotoxins in the Dust of Ventilation Systems in Office Buildings

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 65, 113-117, 1993

(13) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human

International Agency for Research of Cancer (IARC): Supplement 7

World Health Organization, 1987

(14) ACGIH

TLVs Valores límite para Sustancias Químicas y Agentes Físicos en el ambiente de Trabajo, e índices Biológicos de Exposición para 1993-1994

Versión en Castellano autorizada y editada por la Consejería de Trabajo y Asuntos Sociales de la Generalitat Valenciana (traducción de la Sección Española de la American Industrial Hygiene Association). Valencia, 1993

(15) NATHANSON, T.

Indoor Air Quality in Office Buildings: A Technical Guide

Health Canada, 55, 1993

(16) ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DEL TRABAJO

Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo

Madrid, Mº del Trabajo y Seguridad Social, Vol. 1, 142-155, 1989