

# comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES  
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA  
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN  
MUNDIAL  
DE LA SALUD



S

OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00153 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

**Tema 9 (a) del programa**

**CX/CF 09/3/9  
Febrero de 2009**

## **PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS**

**Tercera reunión**

**Rotterdam, Países Bajos, 23 - 27 de marzo de 2009**

### **DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE LAS FUMONISINAS**

**Preparado por el Grupo de trabajo por medios electrónicos dirigido por Brasil**

#### **INFORMACIÓN GENERAL**

1. La segunda reunión del Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos (CCFC) acordó establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos dirigido por Brasil, abierto a todos los miembros, para preparar un documento de debate sobre las fumonisinas (ALINORM 08/31/41 párrafo 177). El documento debería incluir un panorama general de la información disponible y el alcance del problema de la contaminación por fumonisinas, teniendo en cuenta el documento de posición presentado en la 32.<sup>a</sup> reunión del CCFAC. Participaron en el grupo de trabajo por medios electrónicos: la Comunidad Europea, Corea, Costa Rica, los Estados Unidos, Francia, Irán, Japón, los Países Bajos, el Reino Unido, Rumania, Sudáfrica, Tailandia y la FAO.
2. El documento de posición presentado en la 32.<sup>a</sup> reunión presenta un examen de los datos disponibles sobre las fumonisinas, referentes a los aspectos toxicológicos, los planes de muestreo, los datos analíticos y de residuos, los niveles de ingesta, aspectos agrícolas, tecnológicos y comerciales, una reflexión sobre la gestión de riesgos y aspectos de salud pública.
3. A partir de la información presentada, en el documento de posición se señaló la necesidad de investigación adicional sobre: a) métodos para prevenir y reducir la contaminación del maíz por hongos en el campo, el almacenamiento y la elaboración; b) la interacción entre el *Fusarium* y el maíz en las infecciones asintomáticas y sintomáticas en el campo; y c) creación de un maíz de ingeniería genética resistente a la formación de *Fusarium* o que descomponga las fumonisinas *in planta*.
4. En el documento expositivo se recomendó asimismo que el Codex elaborara un código de prácticas y un plan de muestreo para las fumonisinas en el maíz. Además se recomendó que para elaborar una norma internacional adecuada y justa, se debería alentar a los Estados Miembros del Codex a presentar datos de estudios del maíz y productos a base de maíz, teniendo en consideración la ubicación geográfica y las diferencias regionales en las pautas de consumo de alimentos. El Comité debería posponer la elaboración de normas internacionales hasta que el JECFA realice una evaluación de riesgos.
5. En su 56.<sup>a</sup> reunión, en 2001 (FAO/OMS, 2001), el JECFA evaluó abundantes datos técnicos, bioquímicos y toxicológicos, así como datos de exposición humana a las fumonisinas a través de la alimentación. Se estableció una ingesta diaria tolerable máxima provisional y el JECFA hizo una evaluación de riesgos basada en datos sobre la presencia del contaminante, proporcionados por países miembros. El JECFA también examinó métodos analíticos y publicó planes de muestreo para las fumonisinas en el maíz. Además, recomendó que se investigaran modalidades de intervención y la posible influencia de la alimentación y otros factores en los efectos negativos de las fumonisinas en los seres humanos.
6. En el presente documento se exponen las conclusiones de la evaluación de 2001 del JECFA así como la bibliografía pertinente más reciente sobre las fumonisinas, que no se había tenido en cuenta anteriormente, incluida la que responde a algunas de las preguntas planteadas en el documento de posición y por el JECFA.

7. En 2003 la Comisión del Codex Alimentarius aprobó en su 26.º período de sesiones el Código de prácticas para prevenir y reducir la contaminación de los cereales por micotoxinas, incluidas las fumonisinas en el maíz, que se examinará en este documento.

8. Brasil preparó este documento con contribuciones de la FAO, Japón, Sudáfrica, Corea, Costa Rica, Rumania, los Estados Unidos, el Reino Unido y los Países Bajos.

## INTRODUCCIÓN

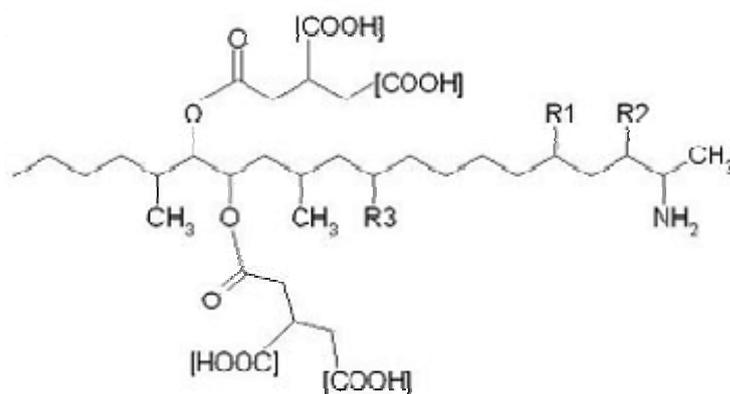
9. Las fumonisinas son micotoxinas producidas principalmente por los hongos *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg (sinónimo *F. moniliforme* Sheldon) (teleomorfo, *Gibberella moniliformis*) y *Fusarium proliferatum* (Matsushima) en el maíz. Otras especies son *Fusarium nygamai*, *F. napiforme*, *F. thapsinum*, *F. anthophilum*, y *F. dlamini*, así como *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici* en el mijo, el sorgo, el trigo y el arroz (Marasas *et al.*, 2001; Rheeder *et al.*, 2002; Frisvad *et al.*, 2006).

10. La interacción biológica entre la planta de maíz (*Zea mays* L.) y el hongo es compleja y puede producir resultados diametralmente opuestos (Yates and Spaks, 2008). El *F. verticillioides* crece dentro de la planta de maíz como endófito (Bacon and Hinton, 1996), interacción favorable para el desarrollo de la planta en otros miembros de las gramíneas (Clay, 1990; Yates *et al.*, 2005). Sin embargo, en condiciones difíciles de crecimiento de las plantas, la relación endófito asintomática se puede convertir en una interacción que produce enfermedad y/o micotoxinas (Bacon and Nelson, 1994; Abbas *et al.*, 2006).

11. No se han determinado los mecanismos que desencadenan la conversión entre el *F. verticillioides* y la planta de maíz, de una interacción asintomática a una que produce enfermedad y micotoxinas (Yates and Spaks, 2008). Es posible que la falta de agua y las infestaciones de insectos, factores que se han asociado al inicio de los aspectos nocivos de esta interacción entre el hongo y la planta (Dowd, 2003), intervengan en la transformación de una vida metabólica asintomática a otra sintomática.

12. Las fumonisinas son grupo estructuralmente afin de diésteres del ácido propano-1, 2, 3-tricarboxílico y varios 2-amino-12, 16-dimetilpolihidroxiieicosanos, en los que los grupos C14 y C15 hidroxilos están esterificados con el grupo carboxilo terminal del ácido tricarbóxico (Bezuidenhout, 1988) (Gráfico 1). Existen por lo menos 18 análogos de las fumonisinas que se han identificado y están clasificados en las series A, B, C y P, por su estructura química (Plattner *et al.*, 1996, Sewram *et al.*, 2005, Torres *et al.*, 2007, Kumar *et al.*, 2008). La serie B, que consiste principalmente en fumonisinas B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>), y fumonisinas B<sub>2</sub> (FB<sub>2</sub>), son consideradas los análogos más abundantes y más tóxicos presentes en la naturaleza (Sydenham *et al.*, 1992a,b, Thiel *et al.*, 1992).

**Gráfico 1.** Estructura química de las fumonisinas B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>). Las FB<sub>2</sub> son diferentes de las FB<sub>1</sub> sólo por la ausencia del grupo hidroxilo en C10; las fumonisinas FB<sub>3</sub> son diferentes de las FB<sub>1</sub> por la falta del grupo hidroxilo en C5, y las fumonisinas FB<sub>4</sub> carecen de los grupos hidroxilos C5 y C10 (Voss *et al.*, 2006).



Fumonisinas B<sub>1</sub>: R1= OH; R2= OH; R3= OH

Fumonisinas B<sub>2</sub>: R1= OH; R2= OH; R3= H

Fumonisinas B<sub>3</sub>: R1= H; R2= OH; R3= OH

Fumonisinas B<sub>4</sub>: R1= H; R2= OH; R3= H

13. En el maíz contaminado naturalmente la relación de  $FB_1/FB_2$  es aproximadamente 3:1 (Ross *et al.*, 1992) y las  $FB_1$  representan alrededor del 70% del total de fumonisinas presentes en la naturaleza (Nelson *et al.*, 1993; Marasas, 2001; Wang *et al.* 2008a,b). Las fumonisinas  $B_3$  ( $FB_3$ ) pueden observarse con poca frecuencia, y la relación entre  $FB_3$  y  $FB_1$  varía de 0,34 a 0,87 (Bacon *et al.*, 1992; Sydenham *et al.*, 1991; Chulze *et al.*, 1999). Cuando se cuantificaron en la misma muestra, se estimó que la relación de fumonisinas  $B_1:B_2:B_3$  es 10:3:1 (JECFA, 2001). Se conoce poco sobre la presencia natural de las fumonisinas  $B_4$ . Las producen cepas del *F. verticillioides*, por lo general en concentraciones inferiores que las de las fumonisinas  $B_1$ ,  $B_2$  o  $B_3$  (Seo & Lee, 1999).

14. El alcance de la contaminación del maíz por fumonisinas varía de acuerdo a la ubicación geográfica, las prácticas agrícolas y el genotipo del maíz que determina la susceptibilidad de las plantas de maíz a la invasión de hongos e insectos durante la etapa de crecimiento del cultivo en el campo (Jackson and Jablonski, 2004). También repercuten en la cantidad de fumonisinas producida en el maíz factores ambientales como la temperatura, la humedad, la sequía y el volumen de lluvia durante los períodos de pre cosecha y cosecha; el almacenamiento de los granos del maíz cosechado en condiciones inadecuadas de humedad puede traducirse en una acumulación adicional de fumonisinas (Bacon and Nelson, 1994). Por lo general se encuentran concentraciones mayores de fumonisinas en los granos de maíz producidos en las regiones más cálidas del mundo (Shelby *et al.*, 1994; Miller, 1999).

## ASPECTOS BIOLÓGICOS

15. En 2001, en su 56.<sup>a</sup> reunión el JECFA evaluó abundantes datos técnicos, bioquímicos y toxicológicos sobre las fumonisinas, así como datos sobre la exposición alimentaria humana a las fumonisinas. Estudios de laboratorio con animales e *in vitro* han mostrado una perturbación del metabolismo de los lípidos en el sitio inicial de acción de las fumonisinas. El mecanismo propuesto basado en los lípidos supone la inhibición de la ceramida sintasa, una enzima clave para la biosíntesis de los esfingolípidos, así como modificaciones del ácido graso poliinsaturado y los grupos de fosfolípidos. Ambos conducen a fin de cuentas a alteraciones mediadas por los lípidos que indican, y a vías metabólicas decisivas para, el crecimiento, la muerte y la diferenciación de las células (FAO/WHO, 2001).

16. En todos los estudios de especies animales examinados por el JECFA, las fumonisinas  $B_1$  atacan el hígado; el riñón también es blanco de muchas especies. En el riñón los efectos observados son: aumento de las bases de esfingoides libres, apoptosis de las células tubulares renales y regeneración celular. En el hígado, los indicios iniciales de toxicidad son: necrosis apoptótica y oncótica, proliferación de células ovoides, hiperplasia de conductos biliares y regeneración. En los roedores, la toxicidad de las fumonisinas  $B_1$  dependió de la cepa y del sexo; en los ratones, el hígado es más sensible que el riñón. El nivel de efecto no observado (NOEL) para el cáncer renal en ratas Fischer 344N fue de 0,67 mg/kg pc/día, y el NOEL para la toxicidad renal fue de 0,2 mg/kg pc/día. El NOEL para el cáncer hepático en ratas BD IX machos fue 0,8 mg/kg pc/día, y el NOEL en ratones hembra B6C3F<sub>1</sub> con alimentación restringida fue 1,9 mg/kg pc/día.

17. El JECFA asignó una ingesta diaria máxima tolerable provisional (IDTMP) de 2 µg/kg pc/día a las fumonisinas  $FB_1$ ,  $FB_2$  y  $FB_3$ , solas o mezcladas, sobre la base de un NOEL de 0,2 mg/kg pc/día, a partir de estudios de toxicidad renal de corto plazo y de largo plazo en roedores, y un coeficiente de seguridad de 100 (FAO/WHO, 2001).

18. Los estudios de epidemiología humana examinados por el JECFA indican una relación entre la presencia de *Fusarium verticillioides* en el maíz y la frecuencia de cáncer del esófago en diversas regiones del mundo. Repercuten en los índices de enfermedad las diferencias geográficas de demografía, grupos étnicos, susceptibilidad genética, cultura, economía y condiciones nutricionales, sin embargo, se están observando algunos factores comunes de riesgo, como que el maíz sea el principal alimento básico y una situación socioeconómica baja. De esta manera, se han asociado las frecuencias altas de cáncer del esófago a una alimentación limitada que consiste principalmente de trigo o maíz y a un contenido bajo de algunos minerales y vitaminas.

19. La evaluación del JECFA incluyó informes de índices más altos de defectos del tubo neural (DTN) en zonas de Sudáfrica, China y los Estados Unidos, cuando los alimentos a base de maíz contenían concentraciones relativamente elevadas de fumonisinas. Dado que se ha asociado el metabolismo del folato a la formación de DTN, la obstrucción de la ingesta de folato por las fumonisinas puede haber sido un factor a este respecto.

20. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) clasificó las fumonisinas  $FB_1$  como posiblemente carcinógenas para los seres humanos (Grupo 2B) (IARC, 2002).

21. En su evaluación el JECFA señaló algunos ámbitos de investigación necesarios para comprender mejor el perfil biológico/toxicológico de las fumonisinas en los seres humanos. Estos ámbitos son: a) los mecanismos bioquímicos y fisiológicos que están detrás de los carcinomas renal tubulares inducidos por las fumonisinas en ratas Fischer 344N y la sensibilidad aparentemente diferente en comparación con las ratas BDIX; b) si algunos factores alimentarios, como el folato, la vitamina E y la colina modifican la toxicidad renal o hepática inducida por las fumonisinas B<sub>1</sub> y su capacidad de alterar el transporte de folato a nivel celular y desde la placenta al feto; c) la función de la inhibición por obra de las fumonisinas de la biosíntesis de la ceramida en protección de las células de apoptosis mediada por ceramida inducida por disfunción mitocondrial; d) la relación entre la ingesta de fumonisinas y enfermedad humana en zonas donde productos de maíz nixtamalizado comprenden una gran parte de la alimentación, y se deberá investigar la capacidad de las fumonisinas de modificar la expresión de los receptores para los patógenos microbianos y las toxinas asociadas a la enfermedad renal y hepática en los seres humanos.

22. En un estudio reciente realizado en China se investigó el estado de contaminación por FB<sub>1</sub> en muestras de alimentos en zonas de elevada y baja frecuencia de cáncer del esófago y del hígado (Sun *et al.*, 2007). Se encontraron concentraciones más altas de fumonisinas en las zonas de frecuencia elevada de cáncer, lo que indica una posible contribución de las fumonisinas FB<sub>1</sub> en las carcinogénesis humanas del esófago y hepáticas.

23. En un estudio del perfil toxicológico de las fumonisinas en animales de laboratorio y estudios epidemiológicos en personas, Marasas *et al.* (2004) indicaron que las fumonisinas son posibles factores de riesgo de DTN, anomalías craneofaciales y otros defectos de nacimiento procedentes de la cresta neural. Esto se confirmó posteriormente en un estudio de Missmer *et al.* (2006) con mujeres mexicano-estadounidenses, en el que se encontró una asociación entre un índice creciente de esfinganina/esfingosina (Sa:So) en suero materno, con riesgo mayor de DTN en el producto.

24. Theumer *et al.* (2002) demostraron que la ingesta subcrónica de FB<sub>1</sub> podía afectar al pequeño intestino y alterar el perfil de las interleucinas y algunas de las principales funciones de los macrófagos en la actividad antitumoral en ratas. En estudios *in vitro* posteriores se observó que la exposición conjunta a fumonisinas y aflatoxinas B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) producía una toxicidad hepática mayor respecto a su suministro individual, e inducía apoptosis y hepatocitos mitóticos. Se observó una inversión de la relación Sa:So ordinaria en las ratas (Theumer *et al.*, 2003). Por lo tanto, la mezcla de fumonisinas y AFB<sub>1</sub> inducía respuestas tóxicas que no se pueden considerar la suma de los efectos producidos individualmente por estas micotoxinas (Theumer *et al.*, 2007). Si bien el intestino absorbe y metaboliza insuficientemente las fumonisinas FB<sub>1</sub>, algunos estudios han mostrado que inducen trastornos intestinales (dolor abdominal o diarrea (Bouhet and Oswald, 2007).

## PLANES DE MUESTREO

25. El JECFA evaluó en 2001 un estudio de Whitaker *et al.* (1998) en el que se describe la varianza del muestreo asociada al análisis de maíz sin cáscara para detectar las fumonisinas. En este estudio la muestra a granel fue de unos 45 kg, tomada de 24 lotes de maíz sin cáscara cosechado en 24 terrenos de Carolina del Norte, en los Estados Unidos. Cada muestra a granel se repartió con un divisor en 32 muestras de análisis de 1,1 kg, que se trituraron en un molino Romer. Un muestreo inclusivo utilizado para determinar la variación fue: selección de 10 lotes con una gran variedad de concentraciones de fumonisinas; de cada lote se tomaron al azar 10 muestras de análisis trituradas, y de cada una se tomaron dos porciones de 25-g por división de muestras. Se determinaron las fumonisinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, y B<sub>3</sub> con el método oficial 995.15 de la AOAC. A una concentración de la contaminación del lote de 2 mg/kg, el coeficiente de variación asociado a la toma de muestras fue del 17%, el asociado a la preparación de las muestras fue 9,1% y el preparado para análisis fue 9,7%. Estos valores fueron independientes del tipo de fumonisinas. El coeficiente de variación asociado con el total del procedimiento de análisis fue 45%, que fue del mismo orden de magnitud que el usado para medir las aflatoxinas en el maíz sin cáscara mediante un procedimiento analítico análogo.

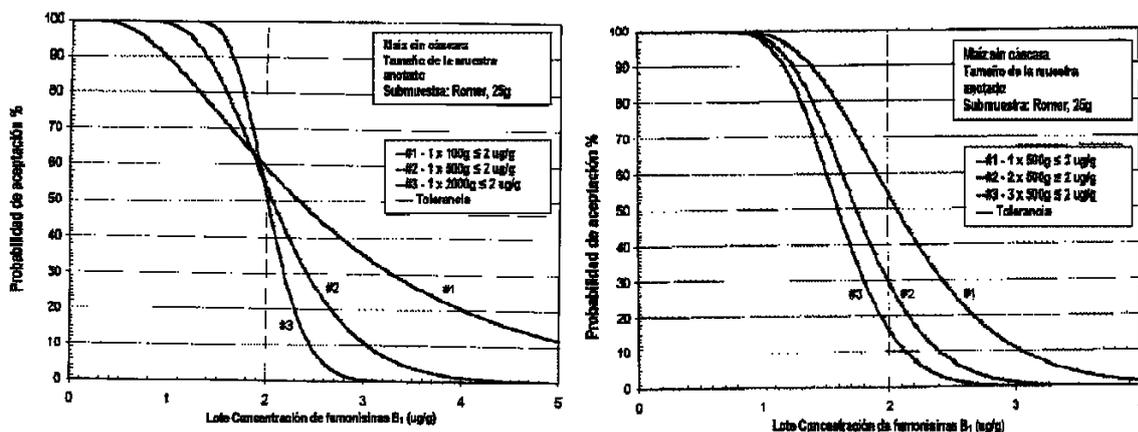
26. En el Cuadro 1 figura el plan de muestreo para el análisis de las fumonisinas en diversos productos, presentado en el informe del JECFA. Este plan supone que se deben tomar muestras de un mínimo de 30 lotes de alimentos de cada país o región; el coeficiente de variación del plan de muestreo no debe ser superior al 30%, y el coeficiente de variación del método analítico completo no debe superar el 10%.

**Cuadro 1:** Planes de muestro propuestos para el análisis de las fumonisinas (FAO/WHO, 2001)

Producto	Incrementos (n x y gramos)	Tamaño de la submuestra (kg)	Notas
Maíz entero	50 x 100	5,0	Whitaker <i>et al.</i> (1998): Variación del muestreo para las fumonisinas similar al documentado para las aflatoxinas.
Maíz en la mazorca	50 mazorcas	7,5	Suponiendo que el centro de la mazorca representa alrededor del 30% del peso total de la mazorca y que una mazorca tiene alrededor de 100 g de granos.
Harina de maíz, sémola de maíz, maíz granulado, alimentos de maíz elaborado (por ej. hojuelas de maíz, trocitos de tortilla, palomitas, harinas para panecillos, almidón)	10 x 100	1,0	Se supuso que la varianza de las muestras para estos productos fue similar a la asociada a las aflatoxinas en piensos triturados; plan de muestro recomendado asociado con una precisión del muestreo de 12,5% para las aflatoxinas en piensos triturados.

27. En un trabajo realizado en 2002 por Whitaker *et al.* (2007) en Nigeria, con el mismo procedimiento de análisis descrito por Whitaker *et al.* (1998), se analizó un total de 86 lotes de maíz destinados a consumo humano. En promedio, se tomaron 17 muestras de análisis de cada lote. Se consideraron insignificantes las varianzas de la preparación de las muestras y las analíticas y no se tuvieron en cuenta en la estimación de la variabilidad total. La varianza ( $S^2_t$ ) se mostró relacionada linealmente con la concentración de fumonisinas (F) representada gráficamente a escala del registro completo con la relación ( $r^2=0,91$ ) -  $S^2_t = 0,63F^{1,584}$  (Eq. 1). La varianza, la desviación estándar y el CV entre muestras de 100 g con una concentración de 2,0  $\mu\text{g/g}$  de fumonisinas son 1,91, 1,36 y 69 %, respectivamente. Los autores descubrieron que la varianza expresada por Eq. 1 era similar a la que se encontró en el trabajo anterior realizado en los Estados Unidos (Whitaker *et al.*, 1998), lo que indica que la variabilidad asociada a un procedimiento de análisis específico (que refleja principalmente incertidumbre en la toma de muestras) puede ser similar en otros mercados mundiales. Se determinó el rendimiento de diversos tipos de planes de muestro con muestras de 100 g, 500 g o 2000 g utilizando la distribución binomial negativa para computar las curvas características operatorias (CO), tomando un límite de aceptación/rechazo de 1, 2 o 3  $\mu\text{g/g}$ . En el gráfico 2 se muestran dos de estas curvas.

**Gráfico 2.** Curvas características operatorias para planes de muestro para las fumonisinas en maíz sin cáscara. Todos los planes de muestro utilizan un molino Romer mill, una submuestra analítica de 25 g y el método HPLC.



28. Las fumonisinas son moléculas polares, solubles en agua y en disolventes polares y, por lo tanto, son idóneas para su determinación mediante HPLC de fase inversa. Dado que carecen de un cromóforo UV significativo, se pueden detectar concentraciones bajas de fumonisinas después de derivar extractos de muestras con OPA (o-ftaldialdehído), NDA (naftalen-2,3 dicarboxaldehído) o NBD-F (4-Fluoro-7-nitrobenzofurazano) seguido de detección por fluorescencia. En general, las fumonisinas pueden extraerse del maíz o de los productos a base de maíz con agua metanol o agua acetonitrilo. Por lo general se utilizan cartuchos de limpieza C18, SAX (intercambio aniónico fuerte) o columnas de inmunoafinidad (Sydenham *et al.*, 1996; Caldas and Silva, 2007). Solfrizzo *et al* (2001) extrajeron fumonisinas FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub> con acetonitrilo(ACN):metanol (MeOH):agua(H<sub>2</sub>O), seguidos de limpieza de columnas de inmunoafinidad y derivación con OPA/mercaptoetanol. El LC de los métodos HPLC/fluorescencia presenta un margen de 0,02 a 0,5 µg/kg.

29. El método oficial de la AOAC-IUPAC [995.15] es un método de HPLC de fase inversa para los granos de maíz en concentraciones de 0,5 a 8 µg FB<sub>1</sub>/g o 0,8 a 12,8 µg del total de fumonisinas/g (Sydenham *et al.*, 1996c).

30. Además de los métodos de HPLC/fluorescencia, se pueden analizar las fumonisinas mediante cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis capilar y diversos métodos inmunoquímicos (ELISA). Los métodos ELISA han recibido mucha atención recientemente porque se pueden utilizar con fines de análisis rápido sobre el terreno o en laboratorio (Castells *et al.*, 2008). Maragos *et al.* (2001) detectaron fumonisinas FB<sub>1</sub> con detección por polarización de fluorescencia, con un LD de 0,5 µg/kg. Wang *et al.* (2008b) extrajeron fumonisinas FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub>, FB<sub>3</sub> y FB<sub>4</sub> con ACN:agua y las analizaron mediante HPLC aunado a un detector de luz dispersiva.

31. Se han usado mucho los métodos LC/MS o LC/MS-MS en los últimos años porque producen un análisis cuantitativo, así como confirmación de la identidad de las fumonisinas. Además no es necesaria la limpieza antes del análisis (Plattner, 1996; D'Arco *et al.*, 2008). Sin embargo, se reconoce que estos instrumentos son muy costosos, lo que puede hacer difícil su uso en los países en desarrollo para los programas de seguimiento.

32. Las fumonisinas enlazadas con almidones y proteínas observadas en alimentos sometidos a tratamiento térmico durante la elaboración, como los cereales para el desayuno y las tortillas, no se pueden detectar mediante un análisis convencional. En un método descrito por Kim *et al* (2003), las FB<sub>1</sub> enlazadas a proteínas se extrajeron con 1% de sodio dodecilsulfato (SDS), la fumonisina enlazada se hidrolizó con 2 M KOH, el extracto se limpió en un cartucho polimérico OASIS y las fumonisinas se determinaron mediante HPLC, como HFB<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub> hidrolizada). Park *et al* (2004) mejoraron ulteriormente este método elaborando un complejo de SDS con azul de metileno y eliminando su interferencia en el análisis de HPLC.

## PRESENCIA EN LOS ALIMENTOS

33. La presencia mundial de fumonisinas en los alimentos está bien documentada y reseñada en la bibliografía (Doko and Visconti, 1994; Marasas, 1996; Bullerman, 1996; Pohland, 1996; Shephard *et al.*, 1996; Patel *et al.*, 1997; Castelo *et al.*, 1998; De Nijs *et al.*, 1998a; Solovey *et al.*, 1999). Si bien las fumonisinas aparecen principalmente en el maíz y productos a base de maíz, está documentada la presencia natural esporádica de fumonisinas en el sorgo, el arroz y los frijoles blancos (Bhat *et al.*, 1997; Tseng *et al.*, 1995; Patel *et al.*, 1996; Munibazi and Bullerman, 1996; Abbas *et al.*, 1998). Debido a que son solubles en agua es improbable que se acumulen fumonisinas en los tejidos animales, por lo cual no se han detectado o se han encontrado en concentraciones en extremo bajas en la leche, huevos y carne (Prelusky *et al.*, 1996; Miller *et al.*, 1996). Se han detectado concentraciones bajas de fumonisinas en cerveza comercial, probablemente a causa de la utilización de maíz granulado en lugar o además del uso común de cebada en el proceso de elaboración de la cerveza (Scott and Lawrence, 1995; Hlywka and Bullerman, 1999).

34. Las contaminación con concentraciones más bajas de fumonisinas B detectada en alimentos que han recibido tratamiento térmico, como la harina de maíz precocida, muestras de aperitivos y hojuelas de maíz, documentada en numerosos estudios se puede explicar por las fumonisinas enlazadas que se forman durante la elaboración y que no se pueden detectar con los métodos analíticos de costumbre (Seefelder *et al.*, 2003; Lu *et al.*, 2002). Kim *et al.* (2003) encontraron un promedio de 2,6 veces más FB<sub>1</sub> presentes en fase enlazada que las FB<sub>1</sub> extraíbles de las 15 muestras analizadas de alimentos a base de maíz elaborados con álcalis, tales como trocitos de tortilla y trocitos de maíz.

35. El JECFA (2001) evaluó abundantes datos sobre contaminación por fumonisinas en el maíz y productos de maíz, producidos y/o consumidos en diversos países de América del Sur, América Central y América del Norte, Asia, África y Europa. En los cuadros 2 al 4 figuran las concentraciones de FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub> observadas en los productos destinados al consumo humano en diversos países, tomadas de algunos estudios presentados después del año 2000.

**Cuadro 2.** Concentración de fumonisinas (FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub>) en el maíz, productos a base de maíz y otros cereales y alimentos destinados al consumo humano en países de Europa

País	Muestra	Muestras positivas/ muestras analizadas	Escala de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Escala de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Referencia
Francia	Cereales para el desayuno (maíz, avena, arroz)	30/32	<0,001-1,113	ND	ND	ND	Molinie <i>et al.</i> , 2005
	Maíz (transgénico)	5/5	0,05-0,3	ND	ND	ND	Bakan <i>et al.</i> , 2002
Italia	Híbridos de maíz	40/40	0,368-64,15	15,5	0,193-37,09	6,74	Cavaliere <i>et al.</i> , 2007
Portugal	Maíz amarillo	6/9	<0,020-0,871	0,322	< 0,015-0,272	0,099	Lino <i>et al.</i> , 2006
	Maíz blanco	2 /2	<0,020-0,725	0,363	0,113-0,437	0,275	
	Harina de maíz	2/3	< 0,020-1,569	0,822	< 0,015-0,457	0,173	
	Sémola de maíz	2/3	<0,020-0,183	0,118	<0,015	ND	
	Almidón de maíz	0/3	< 0,020	ND	< 0,015	ND	
	Maíz dulce	2/11	<0,020-0,523	0,064	< 0,015	ND	Lino <i>et al</i> 2007
	Pan portugués de maíz	25/30	< 0,020-0,448	0,197	<0,020-0,207	0,077	
	Maíz dulce	36/49	<0,10-0,400	0,154	< 0,10	ND	Martins <i>et al.</i> , 2008
	Sémola de maíz	41/41	<0,10-1,30	0,474	0,050-0,450	0,177	
	Hojuelas de maíz	0/15	<0,05-	ND	<0,10	ND	
España	Maíz	92/92	0,337-10,61*	2,61*	ND	ND	Castells <i>et al.</i> , 2008
	Sémola de maíz	90/90	0,144-2,00*	0,761*	ND	ND	
	Harina de maíz	90/90	0,892-6,31*	2,64*	ND	ND	
	Granulado friable	78/78	0,073-1,05*	0,366*	ND	ND	
	Granulado cocido	13/47	< 0,025-0,258*	0,140*	ND	ND	
	Hojuelas de maíz	21/47	<0,025-0,067*	0,042*	ND	ND	
	Maíz común	4/30	<0,025- 0,354	0,043	<0,025-0,120	0,022	Ariño <i>et al.</i> , 2007
	Maíz orgánico	3/30	<0,025 - 0,359	0,035	< 0,025- 0,153	0,019	

ND = no está documentado; \*Total de fumonisinas

**Cuadro 3.** Concentración de fumonisinas (FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub>) en el maíz, productos a base de maíz y otros cereales y alimentos destinados al consumo humano en países americanos

País	Muestra	Muestras positivas/ muestras analizadas	Escala de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Escala de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Referencia
Argentina	Harina de maíz	8/23	1,0 - 2,6	ND	< 0,10- 0,5	ND	Lerda <i>et al.</i> , 2005
	Arroz	3/29	0,8-0,9	ND	0,8	ND	
	Maíz Harina de maíz Sémola de maíz			1,54 0,358 0,148		0,716 0,122 0,052	Broggi <i>et al.</i> , 2002
Brasil	Maíz	23/26	<0,09 -10,87	ND	<0,05 - 0,52	ND	Almeida <i>et al.</i> , 2002
	Maíz	90/90	<0,02-18,74*	2,89*	ND	ND	Westhuizen <i>et al.</i> , 2003
	Productos a base de maíz	70/74	<0,02-8,60	ND	ND	ND	Kawashima and Soares,2006
	Sémola de maíz	30/30	1,1 - 15,3	5,2	0,2 - 3,9	1,0	Bittencourt <i>et al.</i> , 2005
	Harina de maíz	30/30	0,5-7,2	2,1	0,11	1,8	
	Sémola de maíz I	62/62	0,16 - 4,74	1,24	0,11 - 1,57	0,439	Caldas and Silva, 2007
	Sémola de maíz II	11/11	0,593-2,56	1,43	0,251-1,09	0,617	
	Alimento precocido I	21/21	0,035 - 1,96	0,449	<0,02-0,534	0,204	
	Alimento precocido II	21/21	0,188-1,36	0,696	0,149-1,02	0,397	
	Aperitivos	17/20	<0,02-0,330	0,115	<0,02-0,260	0,064	
	Hojuelas de maíz	8/20	<0,02-0,784	0,108	<0,02-0,122	0,019	
	Palomitas de maíz	22/24	<0,02-1,24	0,398	<0,02-0,858	0,266	
	Maíz dulce en mazorca	0/6	<0,02	ND	<0,02	ND	
	Maíz dulce, congelado	3/8	<0,02-1,31	0,352	<0,02	0,02	
Maíz dulce, congelado	3/15	<0,02-1,44	0,190	<0,02	ND		
EE UU	harina para tortillas y masa	38/38	0,01-0,729 0,028-1,863*	ND	ND	ND	Dvorak <i>et al.</i> , 2008

ND = no está documentado; \*Total de fumonisinas

**Cuadro 4.** Concentración de fumonisinas (FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub>) en el maíz, productos a base de maíz y otros cereales y alimentos destinados al consumo humano en algunos países de África, Asia y el Medio Oriente

País	Muestra	Muestras positivas/ muestras analizadas	Escala de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>1</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Escala de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Media de FB <sub>2</sub> mg kg <sup>-1</sup>	Referencia
Irán	Maíz	48/49	1,19 - 12,95	6,14	ND	ND	Yazdanpanah <i>et al.</i> , 2006
Sudáfrica	Cerveza de maíz	18/18	0,038 – 1,066	0,281	<0,005 - 0,255	0,069	Shephard <i>et al.</i> , 2005
Nigeria	Maíz	73%	0,01-0,76	0,117	ND	ND	Adejumo <i>et al.</i> , 2007
Marruecos	Maíz	10/20	0,001-5,96	1,93	ND	ND	Zinedine <i>et al.</i> , 2006
Benin	Maíz	ND	ND-12,00*	ND	ND	ND	Fandohan <i>et al.</i> , 2005
China	Granos de maíz	42/104	0,30-3,20	1,42	ND	ND	Wang <i>et al.</i> , 2008 <sup>a</sup>
	Maíz	16/24	0,25-1,8	0,74	ND	ND	Wang <i>et al.</i> , 2008b
	Maíz	6/21	0,21-0,29	0,24	ND	ND	
	Maíz	6/20	0,3-3,13	0,47	ND	ND	
	Maíz	15/20	0,058-1,976	0,377	0,056-0,890	0,257	Li <i>et al.</i> , 2001
República de Corea	Maíz congelado	6/14	ND-0,05	0,01	ND-0,04	0,003	Chung, <i>et al.</i> , 2008
	Maíz en grano entero	36/39	ND-9,98	1,21	ND-2,49	0,26	
	Harina de maíz	10/10	0,01-0,79	0,23	ND-0,21	0,04	
	Maíz granulado	7/8	ND-0,65	0,29	ND-0,15	0,05	
Japón	Maíz en lata o congelado	2/51	0,016-0,036	0,026	0,014	0,014	Sugita-Konishi <i>et al.</i> , 2006
	<u>Cereal para palomitas de maíz</u>	15/15	0,005-0,354	0,057	0,002-0,094	0,016	
	<u>Hojuelas de maíz</u>	9/30	0,013-0,059	0,027	ND	ND	
	<u>Maíz granulado</u>	10/10	0,017-0,073	0,051	0,017-0,029	0,021	

ND = no está documentado; \*Total de fumonisinas

## ASPECTOS AGRÍCOLAS, TECNOLÓGICOS Y COMERCIALES

### Enfoques agrícolas

36. De acuerdo al Código de prácticas para prevenir y reducir la contaminación de los cereales por micotoxinas (CAC/RCP 51-2003), es importante que los productores se den cuenta de que las buenas prácticas agrícolas (BPA) representan la primera línea de defensa contra la contaminación de los cereales por micotoxinas, seguidas de la aplicación de buenas prácticas de fabricación (BPF) durante la manipulación, el almacenamiento, la elaboración y la distribución de los cereales para alimentos para consumo humano y piensos (Codex Alimentarius, 2003).

37. En el Anexo 2 sobre las fumonisinas, el Código recomienda que se planifique con cuidado el momento de la cosecha ya que se ha demostrado que el maíz cultivado y cosechado durante los meses de calor pueden tener niveles de fumonisinas considerablemente más altos que el maíz cultivado y cosechado en los meses más frescos del año. No cabe esperar que las prácticas postcosecha eliminen estos problemas dado que la formación de micotoxinas ya se está produciendo cuando se lleva a cabo la cosecha. Nunca está de más insistir en la distinción entre precosecha y postcosecha.

38. Los hongos *F. verticillioides* parecen auténticos comensales, presentes en asociación con el cultivo dondequiera que se produzca maíz, benignos cuando las condiciones del clima son apropiadas. Si bien el maíz es muy sensible a la pérdida de agua y sufre cuando la actividad del agua (aw) llega a 0,98, las especies de *Fusarium* se desarrollan bien con una aw de 0,90. De esa manera, en condiciones de sequía el hongo crece muy bien y es en extremo difícil combatir la formación de fumonisinas en los cultivos cuando la infección fúngica se produce antes de la cosecha (Pitt JI, comunicación personal, 2009).

39. Según Cavaliere *et al* (2007) se puede aplicar irrigación para reducir al mínimo los efectos de la tensión causada por la sequía. Asimismo, se pueden aplicar fertilizantes para reducir al mínimo la falta de nutrientes. El calor es una fuente importante de tensión no controlada, si bien puede haber otras fuentes más que no se han reconocido. En muestras de maíz, un suministro adecuado de minerales, macro y micronutrientes, al cultivo de maíz, protege contra ataques fúngicos y formación de fumonisinas (Hassegawa *et al.*, 2008).

40. La presencia de *F. verticillioides* indica un riesgo permanente de contaminación por fumonisinas en el maíz. Fandohan *et al.* (2005) observaron que en el Benin, África, no había diferencias significativas en la presencia de *Fusarium* de una estación a otra (1999-2003) pero las concentraciones disminuyeron significativamente durante el período de almacenamiento en todas las estaciones. Casi todos los aislados fueron productores de grandes cantidades de fumonisinas (FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub> y FB<sub>3</sub>), con una concentración total de fumonisinas de 8 240 a 16 690 mg/kg. Esto indicaría que se debería adoptar una gestión postcosecha adecuada para asegurar la buena calidad del maíz almacenado. Además, la contaminación por fumonisinas fue más elevada en el maíz antes de la cosecha. Una de las medidas importantes recomendada a los agricultores es garantizar un secado adecuado antes del almacenamiento, así como condiciones de almacenamiento secas (Fandohan *et al.*, 2005).

41. Se observó que en los granos de maíz con un 15% de contenido de humedad no se propiciaba la formación de mohos aun después de 45 días de almacenaje en sistemas de almacenamiento con atmósfera modificada (AAM), y la pérdida de materia seca también se redujo significativamente en una atmósfera modificada con 60% de CO<sub>2</sub> en granos de maíz con un contenido de humedad del 20% (Janardhana *et al.*, 1998, Kumar *et al.*, 2008)

42. Los resultados de investigaciones sobre prácticas agronómicas indican que: a) los índices de infección fúngica son más altos en cultivos sembrados en terrenos en los que antes de cultivó maíz, en particular si quedaron en el terreno residuos de esos cultivos; b) la frecuencia de podredumbre del grano por *Fusarium* es más elevada en climas cálidos en condiciones de sequía; y c) el maíz recién cosechado se deberá secar de inmediato hasta obtener de inmediato un nivel adecuado de humedad y almacenarse (Bacon and Nelson, 1994; Munkvold and Desjardins, 1997; Warfield and Gilchrist, 1999; Miller, 1994).

43. Se han asociado los hábitos de alimentación de diversas especies de insectos con un aumento de la frecuencia y gravedad de la podredumbre del maíz por *Fusarium*. La proteína Cry1Ab puede reducir el consumo de cereal por gusanos del maíz y reducir indirectamente la concentración de fumonisinas en los cereales en las mismas condiciones. Clements *et al.* (2004) estudiaron los efectos de la proteína Cry1Ab en los cereales y la seda en la concentración de fumonisinas en el cereal y la gravedad de la podredumbre del maíz. Los resultados indican que los híbridos Bt pueden reducir la concentración de fumonisinas en los cereales durante la estación propicia por el barrenador europeo del maíz, pero no en las estaciones favorables para el gusano del maíz. El genotipo híbrido fue un factor importante en la reducción de la concentración de fumonisinas en el cereal.

44. La infección fúngica y la producción de micotoxinas en los productos orgánicos y ordinarios sigue siendo una cuestión en extremo polémica (Magkos *et al.*, 2006). Según Ariño *et al* (2007) no está demostrado científicamente que las diferencias observadas entre los alimentos comunes y los orgánicos conducirían a un efecto objetivamente mensurable en la salud del consumidor.

#### **Estabilidad de las fumonisinas durante la elaboración**

45. El efecto de la elaboración en las fumonisinas depende de muchos factores, como la temperatura, la humedad del producto, la concentración de toxinas en el producto crudo y la presencia de otros ingredientes en el alimento elaborado. Las operaciones de elaboración a las que se somete el maíz son: clasificación, molido (seco y húmedo), tratamiento térmico, extrusión y nixtamalización.

46. El documento de posición así como la evaluación del JECFA realizada en 2001 resumieron los datos disponibles sobre los efectos de la elaboración en las concentraciones de fumonisinas en productos de maíz. Los principales estudios se resumen aquí, además de otros estudios más recientes documentados en la bibliografía.

47. Clasificación y limpieza: se puede reducir la concentración de fumonisinas mediante eliminación del material contaminado, pero no se destruyen las micotoxinas. Los granos rotos de maíz contienen concentraciones casi 10 veces mayores de fumonisinas que los granos intactos, y diferentes estudios han mostrado estrategias físicas para separar los granos sanos de los contaminados. Como el maíz contaminado tiene poca densidad, más del 80% de las toxinas se pueden eliminar en la fracción flotante después de aplicar un tratamiento con una solución de cloruro de sodio (Shetty & Bhat, 1999). Se ha demostrado la capacidad de eliminar alrededor de un 60% de la contaminación por fumonisinas mediante paso secuencial de los granos de maíz almacenados por el equipo de limpieza y después por una mesa de gravedad (Malone *et al.*, 1998). Afolabi *et al.* (2006) propusieron la clasificación visual de los granos de maíz como técnica para que los agricultores de subsistencia reduzcan la concentración de fumonisinas.

48. Molido en húmedo: se usa para obtener almidón, germen y fibra de maíz. Bennett y Richard (1996) no encontraron residuos mensurables de FB<sub>1</sub> en el almidón obtenido por un laboratorio con molido a escala de maíz, mientras que la fibra y el germen presentaron del 10% al 40% de la concentración encontrada en el maíz.

49. Molido en seco: se muele el maíz con un procedimiento físico que separa los componentes del grano, de donde se obtienen el salvado (mediante eliminación del pericarpio) y el germen, seguido de las fracciones obtenidas disminuyendo el tamaño de las partículas: gránulos, sémola y harina de maíz (Alexander 1987). No se prevé la destrucción de las fumonisinas durante este procedimiento y aparecen en todas las fracciones, con concentraciones más elevadas en el salvado y el germen (Katta *et al.* 1997, Brera *et al.*, 2004). En un estudio reciente realizado en Argentina, el germen y el salvado presentaron concentraciones de fumonisinas 29 veces más elevadas que la sémola de maíz y el maíz granulado, 13 veces más altas que la harina de maíz y el triple que el maíz entero (Resnik, 2006).

50. Los efectos de la aplicación de calor en la estabilidad de las fumonisinas varían entre los distintos procedimientos, las temperaturas y dependen del tiempo. Muchos estudios demuestran que las fumonisinas son bastante estables ante la aplicación de calor y que sólo se produce una eliminación significativa cuando los procedimientos alcanzan temperaturas >150 °C, como las utilizadas para la producción en seco o húmedo de sémola de maíz (Scott & Lawrence, 1995), freír las hojuelas de maíz (Jackson *et al.*, 1997), hornear, asar y cocción alcalina (Castelo *et al.* 1998, Jackson *et al.* 1997, Katta *et al.* 1999). Los procedimientos de fabricación de hojuelas, cocción y tostado redujeron las concentraciones de fumonisinas B<sub>1</sub> al 60% – 70%, 53,5 % y 48,7%, respectivamente. La incorporación de glucosa incrementó el porcentaje de reducción a 86% y 89% durante los procedimientos de cocción y tostado, respectivamente (De Girolamo *et al.*, 2001).

51. Extrusión: procedimiento muy utilizado en la producción de cereales para el desayuno, aperitivos y alimentos texturizados. Bullerman *et al.* (2007) descubrieron que la reducción mayor de fumonisinas se produce a temperaturas de extrusión de 160° C o más altas y en presencia de glucosa. La extrusión disminuyó la fumonisina B<sub>1</sub> del 21% al 37%, mientras que el mismo procedimiento con glucosa disminuyó ulteriormente la fumonisina B<sub>1</sub> un 77% - 87% (Bullerman *et al.*, 2008). El análisis con LC fluorescencia y LC-MS indicó que el 57% - 66% de las especies de fumonisinas B<sub>1</sub> detectadas en maíz (fortificado y fermentado) extrudido con glucosa fue N-(deoxi-D-fructosa-1-il). También se han obtenido productos de las fumonisinas, como fumonisina B<sub>1</sub> hidrolizada y N-carboximetil fumonisina B<sub>1</sub> durante el procedimiento de extrusión (Castelo *et al.* 2001, Bullerman *et al.*, 2008).

52. En un estudio realizado por Seefelder *et al.* (2003), se incubaron FB<sub>1</sub> y HFB<sub>1</sub> con alfa-d-glucosa y sucrosa (modelos mono y disacáridos), con metil alfa-d-glucopiranosido (modelo de almidón) y con los aminoácidos derivados N-alfa-cetil-l-lisina éster demetilo y BOC-l-cisteína éster de metilo (modelos de proteína). Los productos de la reacción se analizaron con LC/MS-MS. Estos experimentos modelo demostraron que las fumonisinas se pueden enlazar con polisacáridos y proteínas a través de sus dos cadenas laterales de ácido tricarbálico.

53. Voss *et al.* (2008) evaluaron la toxicidad de maíz granulado con fumonisinas B<sub>1</sub> añadidas, extrudidas con el 10% de glucosa y suministradas a ratas. Con una excepción, los productos extrudidos a los que se añadieron fumonisinas B<sub>1</sub> y se fermentaron causaron lesiones renales moderadas, efectos comúnmente observados en ratas expuestas a fumonisinas. Las lesiones en ratas alimentadas con gránulos contaminados después de la extrusión con glucosa fueron considerablemente menos graves y no presentaron modificaciones del peso de los riñones. Los autores concluyeron que la extrusión complementada con glucosa puede ser útil para reducir en forma inocua la toxicidad de las fumonisinas en los productos a base de maíz. Lu *et al.* (2002) llegaron a la misma conclusión y mostraron que la glucosa se enlaza con las fumonisinas a través del grupo amino.

54. Nixtamalización: es un procedimiento para elaborar masa para tortillas y otros productos de maíz, de gran consumo en países americanos, en el que el maíz se hierva y remoja en una solución de hidróxido de calcio. Este procedimiento puede reducir la concentración de fumonisinas de 50% a 80%, y en su forma hidrolizada se detecta del 35% al 60% de fumonisinas (Burns *et al.*, 2008; Dombrink-Kurtzman *et al.*, 2000). Está documentado que un procedimiento modificado de nixtamalización que incorpora diversas combinaciones de peróxido de hidrógeno y bicarbonato de sodio además del hidróxido de calcio produce una reducción del 100% de las FB<sub>1</sub>, sin embargo, con un procedimiento de análisis con artemia salina, el producto de masa presentó alrededor del 60% de toxicidad del maíz sin tratar (Park *et al.*, 1996). En un estudio realizado con ratas, Burns *et al.* (2008) indicaron que la matriz de interacción del maíz con micotoxinas durante la nixtamalización reduce la biodisponibilidad y la toxicidad de las FB<sub>1</sub>.

55. Palencia *et al* (2003) observaron que las tortillas preparadas con el método tradicional de nixtamalización de las comunidades mayas contenían FB1, FB2 y FB3, y sus contrapartes hidrolizadas. Hubo cantidades equimolares de FB<sub>1</sub> y HFB<sub>1</sub> en las tortillas, pero el total de fumonisinas se redujo un 50%. También se observó una elevación reducida de esfinganina en las células tratadas con extractos de tortillas, en comparación con las células tratadas con extractos de maíz contaminado.

56. La fermentación con etanol del maíz contaminado por fumonisinas degrada muy poco las toxinas, casi todas permanecen en los granos del destilador, en la vinaza y en la fracción soluble del destilador (Bennett and Richard, 1996; Bothast *et al.*, 1992). También se han encontrado fumonisinas en la cerveza, lo que indica que las toxinas persisten en las condiciones (temperatura, pH) predominantes durante el procedimiento de elaboración de la cerveza (Scott & Lawrence, 1995; Scott *et al.*, 1997; Hlywka & Bullerman, 1999).

57. Muchos autores han estudiado la eficacia de las radiaciones gamma como método para eliminar la contaminación del maíz que contiene *Fusarium verticillioides*. Visconti *et al.* (1996) observaron que 15 kGy esterilizan eficazmente la harina de maíz, pero sólo redujeron alrededor del 20% del contenido de fumonisinas. Ferreira-Castro *et al* (2007) observaron que es posible disminuir la concentración de fumonisinas aplicando radiaciones al maíz de 5 o 10 kGy; sin embargo, a 2 kGy, los hongos sobrevivientes (36%) pueden producir más fumonisinas que los hongos que no recibieron radiaciones. Aziz *et al.* (2007) descubrieron que el conteo viable de *Fusarium* en las semillas disminuyó aumentando las dosis de radiación y que se inhibe la formación de *Fusarium spp.* a 4.0 kGy en el caso de la cebada, y 6.0 kGy para el trigo y el maíz. La aplicación de dosis de radiación de 5 kGy inactivó las FB<sub>1</sub> en un 96.6%, 87.1% y 100% en los casos del trigo, el maíz y la cebada, respectivamente, y una dosis de 7 kGy fue suficiente para destruir por completo las FB<sub>1</sub> en el trigo y el maíz.

## EXPOSICIÓN HUMANA Y EVALUACIÓN DE RIESGOS

58. Se cree que la exposición a las fumonisinas se produce principalmente a través del consumo de maíz y productos de maíz. La cantidad de la ingesta puede variar considerablemente de acuerdo a la concentración de fumonisinas en muestras de maíz de un determinado cultivo, la cantidad de maíz o productos de maíz consumidos por diferentes personas y la variación de los cultivos de un año a otro.

59. El (2001) hizo una estimación de la ingesta internacional para las FB<sub>1</sub>, utilizando las dietas regionales del SIMUVIMA/Alimentos. Nueve países presentaron información de las concentraciones de fumonisinas en el maíz y alimentos derivados del maíz, a saber: Argentina, Brasil, Canadá, China, Dinamarca, los Estados Unidos, el Reino Unido, Suecia y Uruguay. Se detectó la presencia de fumonisinas en más del 60% de todos los productos alimentarios analizados. El índice de detección fue muy inferior en el maíz sano que en el maíz con moho, y los alimentos que contenían maíz elaborado en general presentaron concentraciones más bajas de fumonisinas que el maíz en grano, harina o granulado.

60. El JECFA obtuvo una distribución de la frecuencia de las concentraciones de fumonisinas en el maíz de datos disponibles en 1997, y publicados en una evaluación de la ingesta humana de fumonisinas en los Países Bajos (de Nijs *et al.*, 1998b). Todo el maíz que se consume en los Países Bajos es importado, la mayor parte de Europa, América del Sur y los Estados Unidos, y otra parte de Asia y África. Dado que la concentración de fumonisinas y la frecuencia de contaminación por fumonisinas reflejó la observada en los datos presentados, se tomaron como representativos del maíz disponible en el comercio en todo el mundo. El análisis de los datos disponibles desde 1997 ha mostrado poca diferencia en las pautas de la frecuencia y la concentración de fumonisinas en el maíz y los alimentos a base de maíz.

61. El método del mínimo cuadrático mostró una concentración de fumonisinas log-normal. La concentración aritmética media de FB<sub>1</sub> observada en las 349 muestras utilizadas en la distribución fue de 1,36 mg/kg, y esta distribución se combinó con el consumo de alimentos apropiado para evaluar la ingesta. Es importante señalar que esta concentración estimada de FB<sub>1</sub> es más alta que las concentraciones observadas casi en todos los datos presentados en los cuadros 2 al 4. Los datos del consumo de alimentos de las dietas regionales del SIMUVIMA/Alimentos corresponden todos al maíz (GC 645) e incluyen maíz, harina de maíz, maíz dulce (en la mazorca y granos) y palomitas de maíz.

62. Se examinaron tres hipótesis. En la primera, el consumo per cápita de maíz de las dietas del SIMUVINA se combinó con la distribución de la concentración de fumonisinas para obtener una distribución de la ingesta de fumonisinas. En la segunda hipótesis, se estimó una distribución hipotética del consumo de maíz suponiendo que está distribuido log-normalmente en cada dieta, con una desviación estándar igual al 66% del consumo medio. La tercera hipótesis tenía como finalidad emular la peor situación, en la cual el único cereal que consume una persona es el maíz.

63. La ingesta media de fumonisinas en las hipótesis 1 y 2 iba de 12 µg/día por persona en la dieta europea, a 140 µg/día por persona en la dieta africana. Esto correspondería a 0,2 y 2,4 µg/kg pc/día para un peso corporal de 60 kg. Estos cálculos se basaron en el supuesto de que una persona consume ocasionalmente maíz contaminado durante la vida y consume un índice diario de maíz igual al consumo per cápita de maíz. La ingesta de fumonisinas al percentil 97,5° en la hipótesis 2 va de 82 µg/día por persona en la dieta europea a 980 µg/día por persona en la dieta africana. Por debajo de este percentil, las ingestas pronosticadas en ambas hipótesis no presentan diferencias apreciables.

64. El JECFA estimó que en la cuantificación en la misma muestra, la relación de las fumonisinas B<sub>1</sub>:B<sub>2</sub>:B<sub>3</sub> fue aproximadamente 10:3:1, y para estimar la ingesta de las tres fumonisinas, en esta evaluación la ingesta de fumonisinas B<sub>1</sub> deberá incrementarse un 40%. Además, la ingesta de FB<sub>1</sub> + FB<sub>2</sub> + FB<sub>3</sub> representaría el 14 % de la IDTMP en África. Para la dieta latinoamericana, esta ingesta fue de 1,4 µg/kg pc/día, o el 70 % de la IDTMP de 2 µg/kg pc/día.

65. La ingesta prevista de fumonisinas en la tercera hipótesis, que describe la ingesta potencial de fumonisinas por personas que consumen maíz en vez de todos los demás cereales, es sensiblemente más elevada que en las dos primeras hipótesis. El JECFA hizo énfasis en que el número de personas que entran en esta hipótesis es en extremo reducido y consiste principalmente de agricultores rurales de subsistencia, que no son representativos de las poblaciones de las dietas regionales del SIMUVIMA/Alimentos. La ingesta media en esta hipótesis fue de 310µg/día por persona en la dieta europea a 610µg/día por persona en la dieta del Lejano Oriente (en la cual comúnmente predominaría el arroz en la alimentación). La ingesta del percentil 95° fue de 1 400 µg/día por persona en la dieta europea a 2 800 µg/día por persona en la dieta del Lejano Oriente.

66. El grupo de trabajo por medios electrónicos calculó la ingesta alimentaria de fumonisinas por consumo de maíz y productos de maíz utilizando los 13 grupos de alimentos del SIMUVIMA/Alimentos (WHO, 2006), con la misma concentración de fumonisinas en el maíz previamente estimada por el JECFA (1,36 mg/kg FB<sub>1</sub>; es decir, 2,12 mg/kg FB<sub>1</sub> + FB<sub>2</sub> + FB<sub>3</sub>). Se hizo la evaluación utilizando cifras del consumo para el maíz (incluida la harina y excluidos el aceite y la cerveza) (GC 0645). Los resultados se presentan en el Cuadro 5. La ingesta representó del 0 % de la IDTMP para las fumonisinas en los grupos E, F y L, que abarcan los países de Europa y Asia, y superó la IDTMP en los grupos A e I (África central, austral y oriental) y H (América del Sur, América Central y México). Aun si se supone una reducción del 50% de la concentración de fumonisinas en los alimentos de maíz nixtamalizado que se consumen en América Central, la ingesta seguiría superando la IDMP para esta población.

**Cuadro 5.** Estimaciones de la ingesta para las fumonisinas en el maíz (incluye harinas, excluye aceites y cervezas) en concentraciones de 2,12 mg/kg en los 13 grupos de alimentos\*

Grupo de alimentos	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Ingesta, µg/persona)	175,3	3,1	109	97,4	0,5	0,3	74,6	633,0	526,0	121,7	133,8	0,0	41,1
% redondeado de la IDTMP	150%	3%	90%	60%	0%	0%	70%	530%	440%	100%	110%	0%	30%

\* Se usó un peso corporal de 60 kg para todos los grupos, con excepción de los grupos G y L (55 kg).

67. En Brasil se hizo una evaluación de la exposición alimentaria crónica a las fumonisinas ( $B_1+B_2$ ) a partir del consumo de productos a base de maíz, con una encuesta nacional del presupuesto de las familias, para estimar los datos de consumo (Caldas and Silva, 2007). La ingesta representó el 24,1% de la IDTMP para el total de la población y el 355% de la IDTMP sólo para consumidores exclusivos. Los autores concluyeron que la elevada frecuencia de fumonisinas en algunos productos a base de maíz y los niveles de exposición observados en grupos específicos de la población indican la necesidad de establecer concentraciones reglamentarias de inocuidad para las fumonisinas en los alimentos en Brasil.

68. Una tarea de cooperación científica de la UE estimó la ingesta alimentaria de  $FB_1 + FB_2$  en Europa, con datos de presencia en diversos alimentos proporcionados por nueve países y datos de consumo presentados por siete países (EC, 2006). La ingesta diaria promedio representó de 0,8% a 13,2% de la IDTMP para toda la población, y 22,3% de la IDTMP para los niños pequeños. Un estudio de la dieta total realizado en Francia estimó una ingesta promedio total de fumonisinas de 14 ng/kg pc/día para los adultos, y 46 ng/kg pc/día para los niños de 3 a 14 años. El percentil 95° de exposición representó el 3,2% de la IDTMP para los adultos y el 8,7% de la IDTMP para los niños. En el caso de los adultos, las bebidas alcohólicas proporcionaron más del 50% de la ingesta; en los niños, los cereales aportaron más del 90% de la ingesta (Leblanc *et al.*, 2005). En los Países Bajos se estimó con moderación que la ingesta diaria de fumonisinas  $B_1$  del 97% de las personas con intolerancia al gluten es por lo menos 1 µg, y la ingesta del 37% de por lo menos 100 µg, mientras que las proporciones de la población general expuesta a estas concentraciones de fumonisinas  $B_1$  fueron de 49% y 1%, respectivamente (de Nijs *et al.*, 1998b). En Dinamarca, una estimación de un "comelón" muestra que la ingesta de fumonisinas no supera los 0,4 µg/kg pc/día (Petersen and Thorup, 2001).

69. En un estudio realizado en los Estados Unidos se concluyó que no se prevé riesgo de toxicidad renal humana con los niveles de contaminación del maíz y las pautas de consumo de la población de consumidores exclusivos de los Estados Unidos. También se indicó que reducir el consumo de maíz produciría efectos mayores de reducción de riesgo de daños renales humanos que reducir la concentración de  $FB$  permitida en el maíz por un factor análogo (Humpreys *et al.*, 2001).

70. En un estudio realizado en Guatemala, Torres *et al* (2007) observaron en el consumo de productos de maíz nixtamalizado elaborados con maíz con concentraciones y frecuencia encontrados en los mercados en 2005, que el 50% de las muestras de maíz se traducirían en una exposición superior a la IDTMP. La ingesta de las mujeres en tres zonas diferentes del país fue de 3,5 a 15,6 µg/kg pc/día. Aun si se considera que el procedimiento de nixtamalización con el método maya tradicional puede reducir las fumonisinas un ~50 %, la ingesta de todas formas supera la IDMP en el altiplano central y las zonas rurales de Guatemala.

71. Yazdanpanah *et al.* (2006) estimaron la exposición de personas de dos provincias de Irán a las fumonisinas  $B_1$  y  $B_2$  por consumo de maíz de 1998 a 2000. La ingesta media fue de 0,009 a 0,34 µg/kg pc/día, con un máximo de 0,71 µg/kg pc/día.

72. Shephard *et al* (2007) estudiaron la exposición a las fumonisinas ( $B_1+B_2$ ) en dos zonas de Sudáfrica. Suponiendo un peso corporal de los adultos de 60 kg, la exposición a las fumonisinas en Bizana, zona con una frecuencia relativamente baja de cáncer del esófago, fue de 3,43 +/- 0,15 µg/kg pc/día, lo que fue significativamente inferior ( $p < 0.05$ ) que en Centane (8,67 +/- 0,18 µg/kg pc/día), zona con frecuencia alta de cáncer del esófago. En las dos regiones la ingesta excedió la IDTMP para las fumonisinas.

73. En México, se comparó la presencia de  $FB_1$  en la orina con la ingesta alimentaria después del consumo de tortillas (Gong *et al.*, 2008). La media geométrica (intervalo de confianza del 95%) de la  $FB_1$  en la orina fue de 35,0, 63,1 y 147,4 pg/mL para los grupos de consumidores bajo, medio y alto, respectivamente. Las mujeres con una ingesta elevada presentaron concentraciones del triple de  $FB_1$  en promedio, en comparación con el grupo de "ingesta baja". La  $FB_1$  en la orina se relacionó con la ingesta de maíz, lo que indica que la medición de la  $FB_1$  en la orina tiene suficiente sensibilidad para evaluar la exposición a las fumonisinas en los grupos de la población humana, y podría ser un instrumento valioso para investigar los efectos sanitarios asociados a la exposición. Sin embargo, hay que señalar que la medición de los niveles de fumonisinas en la orina, como posible biomarcador de la ingesta de fumonisinas, sólo es factible para poblaciones con un nivel elevado de exposición. En Europa y los Estados Unidos por lo general no son detectables los niveles de fumonisinas en la orina.

74. En un estudio sobre la presencia de fumonisinas ( $FB_1 + FB_2$ ) en 131 productos de maíz y maíz elaborado comercializados en Corea, la media y el percentil 95° de la ingesta diaria estimada se evaluó en 0,03 µg/kg pc/día (1,5% IDTMP) y 0,08 µg/kg pc/día (4,0% IDTMP), respectivamente (Chung, *et al.*, 2008).

75. En un estudio realizado en China, ocho voluntarios adultos sanos consumieron durante un mes una alimentación normal que contenía maíz de sus propios cultivos potencialmente contaminado con FB<sub>1</sub>. Inmediatamente antes del inicio del análisis se tomaron muestras de la orina matutina para determinar el So y Sa de cada persona, y se analizaron muestras del maíz para determinar la presencia de FB<sub>1</sub>. Todas las muestras de maíz doméstico presentaron FB<sub>1</sub> de 0,08 a 41,1 mg/kg, y la ingesta diaria estimada de FB<sub>1</sub> fue de 0,4 a 740 µg/kg pc/día. Este estudio indica que el metabolismo de los esfingolípidos de los humanos podía resentir la ingesta de FB<sub>1</sub>, la relación Sa:So en la orina podía ser útil para evaluar la exposición a FB<sub>1</sub> cuando la contaminación por FB<sub>1</sub> es elevada, y que los hombres son más sensibles a sufrir trastornos del metabolismo de los esfingolípidos por las FB<sub>1</sub> que las mujeres (Qiu and Liu, 2001).

76. Se midieron la esfinganina y la esfingosina en la orina de residentes de Argentina y Brasil con consumo elevado de maíz, y se compararon con muestras de orina recogidas en zonas con consumo muy bajo o ninguno de maíz. La relación media Sa:So fue de 1,27 en la orina de sujetos con un consumo elevado de maíz (n = 123) y 0,36 en los controles (n = 66), y la diferencia fue significativa estadísticamente (p<0.001). La concentración media de fumonisinas en las muestras de maíz recogidas en Argentina y Brasil fue de 0,35 mg kg<sup>-1</sup> (n = 40). Si bien se registró una ingesta similar de maíz y fumonisinas en las dos poblaciones expuestas, la relación Sa:So media en Brasil (1,57) fue significativamente más alta (p<0,05) que la de Argentina (0,69), lo que indica que los valores Sa:So más altos observados en Brasil no se pueden asociar con una exposición elevada a las fumonisinas. Son necesarios más estudios para obtener datos convincentes para utilizar la relación Sa:So como biomarcador de la exposición humana a las fumonisinas (Solfrizzo *et al.*, 2004).

### CONSIDERACIONES SOBRE LA GESTIÓN DE RIESGO Y PREOCUPACIONES RESPECTO A LA SALUD PÚBLICA

77. La tecnología actual no puede prevenir la contaminación de los cultivos de maíz por fumonisinas antes de la cosecha. La frecuencia y las concentraciones de fumonisinas en los cultivos de maíz en todo el mundo varían considerablemente de acuerdo a muchos factores, como las condiciones ambientales, la medida de los daños producidos por los insectos, los híbridos de maíz sembrados y las prácticas agronómicas utilizadas.

78. Los niveles de orientación para las fumonisinas (FB<sub>1</sub>+FB<sub>2</sub>+FB<sub>3</sub>) en los alimentos en los Estados Unidos son de 2 mg/kg para los productos de maíz sin germen molidos en seco (<2,5% de contenido de grasa) y 3 mg/kg para el maíz para palomitas (USFDA, 2001). En la Comunidad Europea, el límite máximo (FB<sub>1</sub>+FB<sub>2</sub>) es 1 mg/kg para la harina de maíz, maíz granulado, sémola de maíz, germen y aceite de maíz; 0,4 mg/kg para los productos a base de maíz listos para el consumo y 0,2 mg/kg para los productos a base de maíz para lactantes y niños (EC, 2006)

79. En la República de Corea, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Corea (KFDA) notificó a la OMC/MSF (G/SPS/N/KOR/283, 6 de junio de 2008) sobre el establecimiento de límites máximos para las fumonisinas (FB<sub>1</sub>+FB<sub>2</sub>) de 4 mg/kg para el maíz, 2 mg/kg para el maíz granulado y la harina (salvo el germen).

80. El Cuadro 6 muestra los resultados de la evaluación del JECFA (2001) sobre los efectos de diversos límites impuestos a la ingesta, utilizando la dieta regional africana, basados en los datos de los Países Bajos sobre la distribución de fumonisinas en el maíz.

**Cuadro 6.** Ingesta potencial de fumonisinas del maíz y productos de maíz (harina, maíz dulce y palomitas de maíz) en la alimentación africana cuando se imponen y aplican diversos límites (FAO/WHO, 2001)

Límite (mg/kg)	Ingesta de fumonisinas (µg/día por persona)						
	Media	Mínima	Máxima	50°	90°	95°	% excluido
1	27	0.4	110	13	77	90	32
2	46	0.4	210	21	130	160	20
5	86	0.4	530	34	260	370	7.6
10	120	0.4	1100	42	400	580	1.6
Ninguno	140	0.4	2500	44	440	660	0

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

81. Los consumidores de grandes cantidades de maíz y productos de maíz pueden estar expuestos a niveles no inocuos de fumonisinas, así como los grupos de la población de determinadas zonas de África y de América Central y América del Norte. Si bien en África el maíz se somete a muy poca elaboración y casi todo se cultiva internamente, en América hay un elevado consumo de productos de maíz nixtamalizado.
82. Las fumonisinas enlazadas observadas en productos de maíz extrudido, como los cereales para el desayuno, no se detectan mediante el procedimiento común de extracción, y la exposición a las fumonisinas no se puede observar plenamente. Se deberá tratar de ampliar el estudio de las fumonisinas enlazadas en estos productos y elucidar mejor la liberación potencial de FB<sub>1</sub> de estas especies enlazadas en el sistema gastrointestinal humano.
83. En algunas comunidades donde los alimentos básicos son el maíz y productos a base de maíz, la presencia conjunta de fumonisinas, fuerte promotor del cáncer, y aflatoxinas, que son carcinógenos humanos demostrados, es motivo de preocupación. Se deberán investigar los posibles efectos sinérgicos o conjuntos de estas micotoxinas en la salud humana.
84. Se deberá estimular la investigación de formas de reducir la contaminación del maíz por fumonisinas, especialmente utilizando la tecnología apropiada en el mundo en desarrollo, y de formas de reducir la exposición en las comunidades de subsistencia con medios culturalmente aceptables.
85. La protección del consumidor en el mundo en desarrollo se deberá promover mediante una información adecuada e iniciativas de sensibilización del público, orientadas a sensibilizar a la población en general sobre los problemas de la contaminación fúngica de los suministros de alimentos.
86. Se invita a los miembros, en especial a los productores de maíz, a presentar información sobre cómo han ejecutado el Código de prácticas, si lograron reducir la contaminación por fumonisinas, y cómo dan seguimiento a la eficacia del Código en cuanto a la reducción del nivel de contaminación.
87. El maíz es un importante producto comercial en el mundo y algunos países y la Comunidad Europea ya establecieron un nivel máximo para las fumonisinas en el maíz y los productos de maíz.
88. El Comité deberá considerar el establecimiento de un nivel máximo para las fumonisinas en el maíz y en algunos productos de maíz, como la harina de maíz, teniendo en cuenta la necesidad de disminuir la exposición del consumidor, especialmente en algunas zonas críticas, sin producir repercusiones importantes en el comercio. De acuerdo a la evaluación del JECFA de 2001, un nivel máximo de 5 mg/kg conduciría a una exposición media de 72 % de la IDTMP en la dieta regional africana (60 kg bw) con un rechazo del 7,6% de la producción mundial.
89. El Comité también deberá considerar la adopción de un plan de muestreo para las fumonisinas en el maíz y los productos de maíz, teniendo en cuenta las recomendaciones del JECFA y los estudios más recientes.

## REFERENCIAS

1. Abbas, H.K.; Cartwright, R.D.; Shier, W.T.; Abouzied, M.M.; Bird, C.B.; Rice, L.G.; Ross, P.F.; Sciumbato, G.L.; Meredith, F.I. Natural occurrence of fumonisins in rice and Fusarium sheath rot disease. *Plant Disease* 82(1): 22-25, 1998.
2. Abbas, H.K., Cartwright, R.D., Shier, W.T. Aflatoxin and fumonisin contamination of maize (maize, *Zea mays*) hybrids in Arkansas. *Crop Prot.* 25, 1-9, 2006.
3. Adejumo, T.O., Hettwer, U., Karlovsky, P. Survey of maize from south-western Nigeria for zearalenone, alpha- and beta-zearalenols, fumonisin B(1) and enniatins produced by Fusarium species. *Food Addit.Contam* 24, 993-1000, 2007
4. Afolabi CG, Bandyopadhyay R, Leslie JF, Ekpo EJ. Effect of sorting on incidence and occurrence of fumonisins and Fusarium verticillioides on maize from Nigeria. *J. Food Prot*, 69, 2019-23, 2006.
5. Alexander, R.J. Maize dry milling: processes, products and applications. IN: *Maize: Chemistry and Technology*. S.A. Watson and P.E. Ramstad, eds. Am. Assoc. Cereal Chem.: St. Paul, MN.pp 351-376, 1987.
6. Almeida, A.P.; Fonseca, H.; Fancelli, A.L.; Direito, G.M.; Ortega, E.M.; Correa, B. Mycoflora and Fumonisin Contamination in Brazilian corn from sowing to harvest. *J.Agric.Food Chem.*,50(13),3877-3882, 2002.
7. Ariño A., Estopañan, G., Juan, T., Herrera, A. Estimation of dietary intakes of fumonisins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> from conventional and organic maize. *Food Control* 18: 1058-1062, 2007.

8. Aziz, N.H.; El-Far, F.M.; Shahin, A.A.M.; Roushy, S.M. Control of *Fusarium* moulds and fumonisin B<sub>1</sub> in seeds by gamma-irradiation. *Food Control* 18, 1337–1342, 2007.
9. Bacon, C.W.; Bennett, R.M.; Hinton, D.M. and Voss, K.A. Scanning electron microscopy of *Fusarium moniliforme* within asymptomatic maize kernels and kernels associated with equine leukoencephalomalacia. *Plant Disease* 76(2): 144-148, 1992.
10. Bacon, C.W.; Nelson, P.E.; Fumonisin production in maize by toxigenic strains of *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum*. *J. Food Prot.* 57(6): 514-521, 1994.
11. Bacon, C.W. and Hinton, D.M.; Symptomless endophytic colonization of maize by *Fusarium moniliforme*. *Can. J. Bot./Rev. Can. Bot.* 74(8): 1195-1202, 1996.
12. Bakan, B.; Melcion, D.; Richard-Molard, D.; Cahagnier, B Fungal growth and fusarium mycotoxin content in isogenic traditional maize and genetically modified maize grown in France and Spain. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 50, 728-731, 2002.
13. Bennett, G.A. and Richard, J.L. Influence of processing on *Fusarium* mycotoxins in contaminated grains. *Food Technology* 50(5), 235-238, 1996.
14. Bezuidenhout, S.C.; Gelderblom, W.C.A.; Gorst-Allman, C.P.; Horak, R.M.; Marasas, W.F.O.; Spiteller, G.; Vleggaar, R. Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxin from *Fusarium moniliforme*. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 743-745, 1988.
15. Bhat, R.V.; Shetty, P.H.; Amruth, R.P. and Sudershan, R.V. A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sorghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Clin. Toxicol* 35(3): 249-255, 1997.
16. Bittencourt, A.B.F; Oliveira, C.A.F; Dilkin, P; Correa, B. Mycotoxin occurrence in maize meal and flour traded in Sao Paulo, Brazil *Food Control* 16 117–120, 2005.
17. Bothast, R.J.; Bennett, G.A.; Vancauwenberge, J.E.; Richard, J.L. Fate of fumonisin B<sub>1</sub> in naturally contaminated maize during ethanol fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.* 58:233-236, 1992.
18. Bouhet, S.; Oswald, I.P. The intestine as a possible target for fumonisin toxicity. *Mol. Nutr. Food Res.* 51(8):925-31, 2007.
19. Brera, C.; Debegnach, F.; Grossi, S.; Miraglia, M.; Effect of industrial processing on the distribution of fumonisin B<sub>1</sub> in dry milling maize fractions. *Journal of Food Protection* 67 (6): 1261-1266, 2004.
20. Broggi, L. E., Resnik S.L., Pacin, A.M., Gonzalez, H.H., Cano, G., Taglieri, D. Distribution of fumonisins in dry-milled corn fractions in Argentina. *Food Additives and Contaminants* 19, 465-69, 2002
21. Bullerman, L.B. Occurrence of *Fusarium* and fumonisins on food grains and in foods. IN: *Fumonisin in Foods*. L.S.Jackson, J.W.DeVries, and L.B.Bullerman, eds. Plenum Press, New York, pp 27-38, 1996.
22. Bullerman, L.B.; Bianchini, A. Stability of mycotoxins during food processing. *International Journal of Food Microbiology* 119 (1-2): 140-146, 2007
23. Bullerman, L. B., Bianchini, A, Hanna, M.A., Jackson, LS., Jablonski, J., Ryu, D. Reduction of fumonisin B-1 in corn grits by single-screw extrusion. *J. Agric. Food Chem.* 56, 2400-05, 2008
24. Burns TD., Snook ME, Riley RT and Voss KA. Fumonisin concentration and in vivo toxicity of nixtamalized *Fusarium verticillioides* culture material; evidence for fumonisin-matrix interaction. *Food Chem Toxicol*, 46, 2841-2848, 2008.
25. Castells, M; Marín, M; Sanchis, V; Ramos, A.J. Distribution of fumonisins and aflatoxins in corn fractions during industrial cornflake processing *Int. J. Food Microbiol.* 123: 81–87, 2008.
26. Caldas, E.D.; Silva, A.C.S. Mycotoxins in maize based food products consumed in Brazil: An exposure assessment for fumonisins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55 (19): 7974-7980, 2007.
27. Castelo, M.M. Extrusion cooking reduces recoverability of fumonisin B<sub>1</sub> from extruded maize grits. *J. Food Sci* 63(4): 696-698, 1998.
28. Castelo, M.M.; Sumner, S.S., and Bullerman, L.B. Occurrence of fumonisins in maize-based food products. *J. Food Prot.* 61(6): 704-707, 1998.

29. Castelo, M.M.; Jackson, L.S.; Hanna, M.A.; Reynolds, B.H.; Bullerman, L.B. Loss of fumonisin B<sub>1</sub> in extruded and baked maize –based foods with sugars. *Journal of Food Science* 66: 416-421, 2001.
30. Cavaliere, C.; Foglia, P.; Guarino, C.; Motto, M.; Nazzari, M.; Samperi, R.; Lagana, A.; Berardo, N.; Mycotoxins produced by *Fusarium* genus in maize: determination by screening and confirmatory methods based on liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Food Chemistry* 105(2): 700-710, 2007.
31. Chulze S.; Etcheverry M.; Lecumberry S.; Magnoli C.; Dalcero A.; Ramírez M.L.; Pascale M.; Rodriguez M.I. Fumonisin production on irradiated maize kernels: effect of inoculum size. *Journal of Food Protection* 62: 814-817, 1999.
32. Chung, S. H.; Cho, T. Y.; Oh, K. S.; Kim, D. S., and Hong, M. K. Fumonisin contamination in maize and processed maize products commercialized in Korea. *Cereal Research Communications*, 36, Supplementum B : 353-355, 2008.
33. Clay K. Fungal Endophytes of Grasses. *Annual Review of Ecology and Systematics*. 21: 275-297, 1990.
34. Clements, M.J.; Campbell, K.W.; Pilcher, C.; Headrick, J.M.; Pataky, J.K.; White, D.G Influence of cry1Ab protein and hybrid genotype on fumonisin contamination and *Fusarium* ear rot of maize. *Crop Science* 43: 1283-1293, 2003.
35. Codex Alimentarius, Code of Practice for the prevention and reduction of mycotoxins contamination in cereals, including annexes on ochratoxin A, zearalenone, fumonisins and tricothecenes. CAC/ RCP51, pp. 1–8, 2003.
36. D'Arco G, Fernández-Franzón M, Font G, Damiani P, Mañes J. Analysis of fumonisins B(1), B(2) and B(3) in maize-based baby food by pressurized liquid extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2008.
37. De Girolamo, A.; Solfrizzo, M.; Von Holst, C.; Visconti, A. Comparison of different extraction solvents and clean-up procedures for the determination of fumonisins in maize and maize-based food products. *Food Addit. Contam.*, 18, 59–67, 2001.
38. De Nijs, M; Sizoo, E.A.; Vermunt, A.E.M.; Notermans, S.H.W.; van Egmond, H.P. The occurrence of fumonisin B<sub>1</sub> in maize-containing foods in the Netherlands. *Food Addit. Contam.* 15(4): 385-388, 1998.
39. de Nijs, M., van Egmond, H.P., Nauta, M., Rombouts, F.M. & Notermans, S.H.W. (1998b) Assessment of human exposure to fumonisin B<sub>1</sub>. *J. Food Prot.*, 61, 879–884.
40. Doko, M.B.; Visconti, A. Occurrence of fumonisins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> in maize and maize-based human foodstuffs in Italy. *Food Addit. Contam.* 11: 433-439, 1994.
41. Dombrink-Kurtzman, M.A.; Dvorak, T.J. Barron ME, Roney LW. Effect of nixtamalization (alkaline cooking) on fumonisin-contaminated corn for production of masa and tortillas. *J. Agric. Food Chem.* 48: 5781-86, 2000.
42. Dowd, P.F. Insect management to facilitate preharvest mycotoxin management. *J. Toxicol. Toxin Rev.* 22, 327–350, 2003.
43. Dvorak NJ, Riley RT, Harris M, McGregor JA. Fumonisin mycotoxin contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in southern California. *J Reprod Med.* ;53(9):672-6, 2008.
44. EC-Commission Regulation. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Commission. No. 1881/2006 of 19 December 2006.
45. Fandohan, P.; Gnonlonfin, B.; Hell, K.; Marasas, W.F.O.; Wingfield, M.J. Natural occurrence of *Fusarium* and subsequent fumonisin contamination in preharvest and stored maize in Benin, West Africa, *International Journal of Food Microbiology* 99(2): 173-183, 2005.
46. FAO/WHO (2000) Position paper on fumonisins. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Committee on Food Additives and Contaminants, Thirty-second Session, Beijing, 20–24 March 2000.
47. FAO/WHO. Safety evaluations on certain mycotoxins in food (Fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additive Series No. 47, and FAO Food and Nutrition Paper 74, 2001. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm> (Accessed 15 January 2009) .

48. Ferreira-Castro, F.L.; Aquino, S.; Greiner, R.; Ribeiro, D.H.B.; Reis, T.A.; Correa, B. Effects of gamma radiation on maize samples contaminated with *Fusarium verticillioides* Applied Radiation and Isotopes 65, 927–933, 2007.
49. Food and Drug Administration (FDA), Unpublished findings, 1999.
50. Gong HZ, Ji R, Li YX, Zhang HY, Li B, Zhao Y, Sun L, Yu F, Yang J. Occurrence of Fumonisin B(1) in Maize from the Main Maize-Producing Areas of China. Mycopathologia. 2008 Jul 18. [Epub ahead of print].
51. Hasegawa, R. H.; Fonseca, H.; Fancelli, A. L.; Silva da V. N., Schammas E. A., Reis, T. A.; Correa, B.; Influence of macro- and micronutrient fertilization on fungal contamination and fumonisin production in maize grains. Food Control 19 (1):36-43, 2008.
52. Hlywka, J.J. and Bullerman, L.B. Occurrence of fumonisin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> in beer. Food Addit. Contam. 16(8): 319-324, 1999.
53. Humphreys, S.H.; Carrington, C.; Bolger, P.M. A quantitative risk assessment for fumonisin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> in US maize. Food Addit. Contam. 18(3): 211 - 220, 2001.
54. International Agency for Research on Cancer (IARC) Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 82: 171-301, 2002.
55. Jackson, L.S.; Katta, S.K.; Fingerhut, D.D.; DeVries, J.W.; and Bullerman, L.B. Effects of baking and frying on the fumonisin B1 content of maize-based foods. J. Agric Food Chem. 45:4800-4805, 1997.
56. Jackson, L.; Jablonski, J. Mycotoxins in food: detection and control. Woodhead Publishing 367-405, 2004.
57. Janardhana, G.R.; Raveesha, K.A.; Shetty, H.S. Modified atmosphere storage to prevent mould-induced nutritional loss in maize. J. Sci. Food Agric. 76, 573–578, 1998.
58. Katta, S.K.; Cagampang, A.E.; Jackson, L.S. and Bullerman, L.B. Distribution of *Fusarium* molds and fumonisins in dry-milled maize fractions. Cereal Chem. 74(6): 858-863, 1997.
59. Katta, S.K.; Jackson, L.S.; Sumner, S.S.; Hanna, M.A.; Bullerman, L.B. Effect of temperature and screw speed on stability of fumonisin B1 in extrusion-cooked maize grits. Cereal Chem., 76, 16–20, 1999.
60. Kawashima, LM.; Valente Soares, LM., Incidência de fumonisina B<sub>1</sub>, aflatoxinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, ocratoxina A e zearalenona em produtos de milho. Ciência e Tecnologia Alimentos, 26, 516-521, 2006.
61. Kim, E.K.; Scott, P.M.; Lau, B.P. Hidden fumonisin in maize flakes. Food Addit. Contam. 20, 161-169, 2003.
62. Kumar, V.; Basu, M.S.; Rajendran, T.P. Mycotoxin research and mycoflora in some commercially important agricultural commodities, Crop Protection 27(6): 891-905, 2008.
63. Leblanc, J. C.; Tard, A.; Volatier, J. L.; Verger P. Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from The First French Total Diet Study. Food Additives & Contaminants: Part A 22(7): 652- 672, 2005.
64. Lerda,D; Bistoni,M B; Peralta,N; Ychari,S; Vazquez,M; Bosio, G. Fumonisin in foods from Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity. Food and Chemical Toxicology 43: 691–698, 2005.
65. Li, FQ.; Yoshizawa, T.; Kawamura, O.; Luo, X,Y, Li, Y.W., Aflatoxins and fumonisins in maize from the high incidence area for human hepatocellular carcinoma in Guangxi, China. J.of Agric. And Food Chemistry, 49, 4122-4126, 2001.
66. Lino C.M.; Silva L.J.G.; Pena A.L.S.; Silveira M.I. Determination of fumonisins B1 and B2 in Portuguese maize and maize-based samples by HPLC with fluorescence detection. Anal Bioanal. Chem. 384: 1214–1220, 2006.
67. Lino, C.M.; Silva , L.J.G.; Pena , A.; Fernández, M.; Mañes, J.. Occurrence of fumonisins B1 and B2 in broa, typical Portuguese maize bread. International Journal of Food Microbiology 118: 79–82, 2007.
68. Lu, Y.; Clifford, L.; Hauck, C.C.; Hendrich, S.; Osweiler, G.; Murphy, P.A. Characterization of fumonisin B1- glucose reaction kinetics and products. J. Agric. Food Chem. 50, 4726-4733, 2002.

69. Malone, B.M.; Richard, J.L.; Romer, T.; Johansson, A.S. and Whitaker, T. Fumonisin reduction in maize by cleaning during storage discharge. IN: Proceedings of the 48th Australian Cereal Chemistry Conference. L. O'Brian, A.B. Blakeney, A.S. Ross and C.W. Wrigley eds. Cairns, Australia, pp372-379, August 1998.
70. Magkos, F.; Arvaniti, F.; Zampelas, A. Organic Food: Buying More Safety or Just Peace of Mind? A Critical Review of the Literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46:23–56,2006.
71. Maragos, C.M.; Jolley, R.D.; Plattner, M.S. Fluorescence Polarization as a Means for Determination of Fumonisin in Maize. *J. Agric. Food Chem.*, 49 (2), 596 -602, 2001.
72. Marasas, W.F.O. Fumonisin: history, world-wide occurrence and impact. IN: *Fumonisin in Food*. L.S. Jackson, J.W. DeVries, and L.B. Bullerman, eds. Plenum Press, New York , pp 1-18, 1996.
73. Marasas, W.F.O. Discovery and Occurrence of the Fumonisin: A Historical Perspective. *Environmental health perspectives supplements* 109(2): 239-243, 2001.
74. Marasas, W.F.; Riley, R.T.; Hendricks, K.A.; Stevens, V.L.; Sadler, T.W.; Gelineau-van Waes J.; Missmer, S.A.; Cabrera J.; Torres, O.; Gelderblom, W.C.; Allegood, J.; Martínez, C.; Maddox, J.; Miller, J.D.; Starr, L.; Sullards, M.C.; Roman, A.V.; Voss, K.A.; Wang, E.; Merrill, A.H. Jr. 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. *J Nutr.* 2004 134(4):711-6, 2004.
75. Martins, H. M.; Almeida, I.; Marques, M.F.; Guerra, M.M. Fumonisin and deoxynivalenol in maize-based food products in Portugal. *Food and Chemical Toxicology* 46: 2585–2587, 2008.
76. Miller, J.D. Epidemiology of Fusarium ear diseases of cereals. IN: *Mycotoxins in Grain-Compounds Other Than Aflatoxin*. J.D. Miller and H.L.Trenholm eds. Eagan Press, St. Paul, MN, pp 19-36, 1994.
77. Miller, M.A.; Honstead, J.P., and Lovell, R.A. Regulatory aspects of fumonisin with respect to animal feed. IN: *Fumonisin in Food*. L.S. Jackson; J.W. DeVries and L.B. Bullerman eds. Plenum Press, New York, pp 363-368, 1996.
78. Miller, J.D. Factors affecting the occurrence of fumonisin in maize. Abstracts of Papers (p.21)-International Conference on the Toxicology of Fumonisin. June 28-30, Arlington, VA, 1999.
79. Missmer, S.A.; Suarez, L.; Felkner, M.; Wang, E.; Merrill, A.H. Jr.; Rothman, K.J.; Hendricks, K.A. Exposure to fumonisin and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environ Health Perspect.* 114(2):237-41, 2006.
80. Molinie, A.; Faucet, V; Castegnaro, M; Pfohl-Leszkwicz, A. 2005. Analysis of some breakfast cereals on the French market for their contents of ochratoxin A, citrinin and fumonisin B1: development of a method for simultaneous extraction of ochratoxin A and citrinin. *Food Chemistry* 92: 391–400, 2005.
81. Munibazi C. and Bullerman, L.B. Molds and mycotoxins in foods in Burundi. *J Food Prot.* 59: 869-875, 1996.
82. Munkvold, G.P.; Desjardins, A.E. Fumonisin in maize - Can we reduce their occurrence? *Plant Disease.* 81(6):556-565, 1997.
83. Nelson, P.E., Desjardins, A.E.; Plattner, R.D. Fumonisin, mycotoxin produced by Fusarium species: Biology, chemistry, and significance. *Annu. Rev. Phytopathol.* 31:233–252, 1993.
84. NTP (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B1 in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed Studies). NTP TR 496. NIH Publication No. 99-3955. U.S. Department of Health and Human Services, NIEHS, P.O. Box 12233, MD E1-02, Research Triangle, NC 27709, May 1999.
85. Palencia E, Torres O, Hagler W, Meredith FI, Williams LD, Riley RT. Total fumonisin are reduced in tortillas using the traditional nixtamalization method of mayan communities. *J Nutr.* 133, 3200-3, 2003
86. Park, D.L.; Lopez-Garcia, R.; Trujillo-Preciado, S.; and Price, R.L. Reduction of risks associated with fumonisin contamination in maize. IN: *Fumonisin in Food*. L.S.Jackson, J.W. DeVries and L.B. Bullerman eds. Plenum Press, New York, pp. 335-344, 1996.
87. Park, J.W.; Scott, P.M.; Lau, B.P.; Lewis, D.A.; Analysis of heat-processed maize foods for fumonisin and bound fumonisin. *Food Addit. Contam.* 21(12):1168-78, 2004.

88. Patel, S.; Hazel, C.M.; Winterton, A.G.M.; and Mortby, E. Survey of ethnic foods for mycotoxins. *Food Addit. Contam.* 13:833- 841, 1996.
89. Patel, S.; Hazel, C.M.; Winterton, A.G.M., and Gleadle, A.E.. Surveillance of fumonisins in UK maizebased foods and other cereals. *Food Addit. Contam.* 14(2): 187-191, 1997.
90. Petersen, A.;Thorup, I. preliminary evaluation of fumonisins by the Nordic countries and occurrence of fumonisins (FB1 and FB2) in corn-based food on the danish market. *Food Addit.Contam.*, 18, 221-226, 2001.
91. Plattner, R.D.; Weisleder, D.; Poling, S.M. Analytical determination of fumonisins and other metabolites produced by *Fusarium moniliforme* and related species on maize. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 392, 57–64, 1996.
92. Pohland, A.E. Occurrence of fumonisins in the U.S. food supply. IN: *Fumonisin in Foods*. L.S.Jackson, J.W. DeVries, and L.B. Bullerman, eds. Plenum Press, New York, pp 19-26, 1996.
93. Prelusky, D.B.; Trenholm, H.L.; Rotter, B.A.; Miller, J.D.; Savard, M.E.; Yeung, J.M.; and Scott, P.M. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. IN: *Fumonisin in Food*. L.S. Jackson, J.W. DeVries, and L.B. Bullerman, eds. Plenum Press, New York, pp 265-278, 1996.
94. Qiu, M.; Liu, X.; Wang, Y.; Zhang, C. Survey on the fumonisins intake and the urinary Sa/So ratio of people suffered from a high incidence of esophageal cancer. *Wei Sheng Yan Jiu.* 30(6):365-7, 2001.
95. Resnik, S.L. Food processing to reduce the entry of mycotoxins to the food and feed chains. Conference on “Advances in research on toxigenic fungi and mycotoxins in South America ensuring food and feed safety in a mycoglobe context” Carlos Paz, Cordoba, Argentina, March 2006.
96. Rheeder, J.P.; Marasas, W. F.O.; Vismer, H.F. Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Appl. Environ. Microbiol.* 68: 2101-2105, 2002.
97. Ross, P.F.; Rice, L.G.; Osweiler, G.D.; Nelson, P.E.; Richard, J.L.; Wilson, T.M. A review and up-date of animal toxicoses associated with fumonisin-contaminated feeds and production of fumonisins by *Fusarium* isolates. *Mycopathologia* 117: 109-114, 1992.
98. Scott, P.M.; Lawrence, G.A. Analysis of beer for fumonisins. *J. Food Prot.*, 58, 1379–1382, 1995.
99. Seefelder, W.; Knecht, A.; Humpf, H.U. Bound fumonisin B1: analysis of fumonisin-B1 glyco and amino acid conjugates by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 51, 5567-73, 2003.
100. Seo, J.-A. & Lee, Y.-W. Natural occurrence of the C series of fumonisins in moldy corn. *Appl. Environ. Microbiol.*, 65, 1331–1334, 1999
101. Sewram, V.; Mshicileli, N.; Shephard, G.S.; Vismer, H.F.; Rheeder, J.P.; Lee, Y.W.; Leslie, J.F.; Marasas, W.F.O. Production of fumonisin B and C analogs by several *Fusarium* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 53: 4861-4866, 2005.
102. Shelby, R.A.; White, D.G.; Bauske, E.M. Differential fumonisin production in maize hybrids. *Plant Disease* 78: 582-584, 1994.
103. Shephard, G.S. Chromatographic determination of fumonisin mycotoxins. *J. Chromatogr. A.* 815, 31–39, 1998.
104. Shephard, G.S.; Van der Westhuizen, L.; Gatyeni, P.M.; Somdyala, N.I.M. ; Burger, H.M.; Marasas, W.F.O. Fumonisin Mycotoxins in Traditional Xhosa Maize Beer in South Africa. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 9634-9637, 2005.
105. Shephard, G.S.; Marasas, W. F. O.; Burger, H. M.; Somdyala, N. I. M.; Rheeder, J. P.; Van der Westhuizen, L.; Gatyeni, P.; Van Schalkwyk, D. J. Exposure assessment for fumonisins in the former transkei region of South Africa. *Food additives and contaminants: part A*, 24 (6) 621-629, 2007.
106. Shetty, P.H.; Bhat, R.V. Physical method for segregation of fumonisin-contaminated maize. *Food Chem.*, 66, 371–374, 1999.
107. Solfrizzo, M.; De Girolamo A.; Visconti, A. Determination of fumonisins B1 and B2 in maizeflakes by high performance liquid chromatography and immunoaffinity clean-up. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 18(3):227-235, 2001.

108. Solfrizzo, M.; Chulze, S.N.; Mallmann, C.; Visconti, A.; De Girolamo, A.; Rojo, F.; Torres, A.; Comparison of urinary sphingolipids in human populations with high and low maize consumption as a possible biomarker of fumonisin dietary exposure. *Food Addit Contam.* 21(11):1090-5, 2004.
109. Solovey, M.M.S.; Somoza, C.; Cano, G.; Pacin, A. and Resnik, S. A survey of fumonisins, deoxynivalenol, zearalenone and aflatoxins contamination in maize-based food products in Argentina. *Food Addit. Contam.* 16(8): 325-329, 1999.
110. Sun, G.; Wang, S.; Hu, X.; Su, J.; Huang, T.; Yu, J.; Tang, L.; Gao, W. and Wang, J.-S. Fumonisin B1 contamination of home-grown corn in high-risk areas for esophageal and liver cancer in China. *Food Addit. Contam.* 24(2): 181-185, 2007.
111. Sugita-Konishi Y, Nakajima M, Tabata S, Ishikuro E, Tanaka T, Norizuki H, Itoh Y, Aoyama K, Fujita K, Kai S, Kumagai S. Occurrence of aflatoxins, ochratoxin A, and fumonisins in retail foods in Japan. *J Food Prot.* 69:1365-70, 2006
112. Sydenham, E.W.; Shephard, G.S.; Thiel, P.G.; Marasas, W.F.O.; Stockenstrom, S. Fumonisin contamination of commercial maize-based human foodstuffs. *J. Agric. Food Chem.* 39: 2014-2018, 1991.
113. Sydenham, E.W.; Marasas, W.F.O.; Shepard, G.S.; Thiel, P.G.; Hirooka, E.Y., Fumonisin concentrations in Brazilian feeds associated with field outbreaks of confirmed and suspected animal mycotoxicoses. *Journal of Agric. And Food Chemistry*, 40, 994-997, 1992.
114. Sydenham, E.W.; Shephard, G.S.; Thiel, P.G. Liquid chromatography determination of fumonisins B1, B2 and B3 in foods and feeds. *J Assoc. Off. Anal. Chem.* 75: 313-318, 1992.
115. Sydenham, E.W.; Shephard, G.S.; Thiel, P.G.; Stockenström, S.; Snijman, P.W.; Van Schalkwyk, D.J. Liquid chromatographic determination of fumonisins B1, B2, and B3 in maize: AOAC-IUPAC collaborative study. *J. AOAC Int.*, 79, 688-696, 1996.
116. Theumer, M. G.; López, A. G.; Maíz, D. T.; Chulze, S. N.; Rubinstein, H. R. Immunobiological effects of fumonisin B<sub>1</sub> in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9(1):149-55, 2002.
117. Theumer, M. G.; López, A. G.; Maíz, D.T.; Chulze, S. N.; Rubinstein, H. R. Immunobiological effects of AFB1 and AFB1+FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology* 15;186(1-2):159-70, 2003.
118. Theumer, M.G.; López, A.G.; Aoki, M. P.; Cánepa, M. C; Rubinstein, H. R; Subchronic mycotoxicoses in rats. Histopathological changes and modulation of the sphinganine to sphingosine (Sa/So) ratio imbalance induced by *Fusarium verticillioides* culture material, due to the coexistence of aflatoxin B1 in the diet. *Food Chemical Toxicology*, doi:10.1016/j.fct.2007.10.041, 2007.
119. Thiel, P.G.; Marasas, W.F.O.; Sydenham, E.W.; Shephard, G.S.; Gelderblom, W.C.A. The implications of naturally occurring levels of fumonisins in maize for human and animal health. *Mycopathologia* 117: 3-9, 1992.
120. Torres OA, Palencia E, Lopez de Pratdesaba L, Grajeda R, Fuentes M, Speer MC, Merrill AH Jr, O'Donnell K, Bacon CW, Glenn AE, Riley RT. Estimated fumonisin exposure in Guatemala is greatest in consumers of lowland maize. *J Nutr.* 2007 Dec;137(12):2723-9
121. Tseng, T.C.; Tu, J.C.; Soo, L.C. Natural occurrence of mycotoxins in *Fusarium* infected beans. *Microbios.* 84:21-28, 1995.
122. USFDA. Fumonisin Levels in Human Foods and Animal Feeds. Guidance for Industry Final guidance. US Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. November, 2001. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/fumongu2.html>
123. Visconti, A.; Solfrizzo, M.; Doko, M.B.; Boenke, A. ; Pascale, M. Stability of fumonisins at different storage periods and temperatures in gamma-irradiated maize. *Food Addit. Contam.* 13(8): 929- 938, 1996.
124. Voss, K.A.; Riley, R.T. Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol. Sci.* 92: 335-345, 2006.

125. Voss KA, Bullerman LB, Bianchini A, Hanna MA, Ryu D. Reduced toxicity of fumonisin B1 in corn grits by single-screw extrusion. *J Food Prot.*, 71, 2036-41. 2008
126. Wang, J.; Zhou, Y.; Liu, W.; Zhu, X.; Du, L.; Wang, Q. Fumonisin level in corn-based food and feed from Linxian County, a high-risk area for esophageal cancer in China. *Food Chemistry* 106:241–246, 2008.a
127. Wang, J.; Zhou, Y.; Wang, Q. Analysis of mycotoxin fumonisins in corn products by high-performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection. *Food Chemistry* 107(2): 970-976, 2008.b
128. Warfield, C.Y. and Gilchrist, D.G. Influence of kernel age on fumonisin B<sub>1</sub> production in maize by *Fusarium moniliforme*. *Appl. Environ. Microbiol.* 65(7): 2853-2856, 1999.
129. Westhuizen, L.; Shephard, G.S.; Scussel, V.M.; Costa, L.L.F.; Vismer, H.F.; Rheeder, J.P.; Marasas, W. F. O. Fumonisin Contamination and *Fusarium* Incidence in Corn from Santa Catarina, Brazil. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 5574-5578
130. Whitaker, T.B.; Trucksess, M.W.; Johansson, A.S.; Giesbrecht, F.G.; Hagler, W.M.; and Bowman, D.T. Variability associated with testing shelled maize for fumonisin. *J AOAC Intl.* 81(6): 1162-1168, 1998.
131. Whitaker, T.B.; Doko, M.B.; Maestroni, B.M.; Slate, A.B.; Ogunbanwo, B.F.; Evaluating the Performance of Sampling Plans to Detect Fumonisin B<sub>1</sub> in Maize Lots Marketed in Nigeria. *J AOAC Intl.* 90(4): 1050-1059, 2007.
132. World Health Organization (WHO), Food Safety Unit, Programme of Food Safety and Food Aid. GEMS/FOOD Regional Diets. Geneva: WHO, 1998.
133. WHO – World Health Organization. GEMS/Food Custers Diet (Global Environment Monitoring System/ Food Contamination Monitoring and Assessment Program). 2006. Available at <http://www.who.int/foodsafety/chem/gems/en/index1.html>
134. Yates, I.E., Widstrom, N.W., Bacon, C.W., Glenn, A., Hinton, D.M., Sparks, D., Jaworski, A.J. Field performance of maize grown from *Fusarium verticillioides*-inoculated seed. *Mycopathologia* 159: 65–73, 2005.
135. Yates, I.E.; Sparks, D. *Fusarium verticillioides* dissemination among maize ears of field-grown plants. *Crop Protection Journal.* 27:606-613, 2008.
136. Yazdanpanah, H.; Shephard, G. S.; Marasas, W. F. O.; van der Westhuizen, L.; Rahimian, H.; Safavi, S. N.; Eskandari S.; Ghiasian, S. A. Human Dietary Exposure to Fumonisin B1 from Iranian Maize Harvested During 1998–2000. *Mycopathologia*, 161(6): 395-401, 2006