

ARTÍCULO DE REVISIÓN

OCRATOXINAS Y SU POTENCIAL NEFROTÓXICO

OCRATOXINS AND THEIR NEPHROTOXIC POTENTIAL

Cristhian Camilo Martínez Torres¹, Diana Carolina Chaves Silva²

1) Maestría en Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

2) Dirección Técnica, Laboratorio de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (1): 73 -81

RESUMEN

Las ocratoxinas son metabolitos fúngicos que están presentes en una gran variedad de alimentos y sus subproductos. La nefrotoxicidad es su principal efecto tóxico, relacionado a su vez con distintos síndromes clínicos como la necrosis tubular o la nefropatía de los Balcanes. La mayor parte de la información que se conoce sobre estas sustancias proviene de reportes de casos, ensayos en animales o estudios experimentales *in vitro*. Este documento ofrece una visión general sobre las ocratoxinas, su mecanismo tóxico, su efecto nefrotóxico, así como un panorama sobre su regulación actual en Colombia.

PALABRAS CLAVE: ocratoxinas; nefrotoxicidad; toxicología; fisiología renal

ABSTRACT

Ochratoxins are fungal metabolites that are present in a wide variety of foods and their byproducts. Nephrotoxicity is its main toxic effect, related in turn to different clinical syndromes such as tubular necrosis or Balkan nephropathy. The information that is known about these substances comes from case reports, animal trials or *in vitro* experimental studies. This document offers an overview of ochratoxins, toxic mechanism, nephrotoxic effect, and a panorama of their current regulation in Colombia.

KEYWORDS: ochratoxins; nephrotoxicity; toxicology; renal physiology

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la integridad e inocuidad de los alimentos que consumimos cobra cada vez más relevancia.⁽¹⁾ Las técnicas de conservación de alimentos han favorecido el desarrollo de la humanidad, asegurando su continuidad en momentos de escasez,⁽²⁾ sin embargo, también ha hecho a ciertos alimentos susceptibles de contaminación por hongos productores de micotoxinas.⁽³⁾

La exposición humana a micotoxinas como las ocratoxinas es un tema de importancia en la salud pública⁽⁴⁾; se ha demostrado que la ocratoxina A (OTA) tiene propiedades nefrotóxicas, carcinogénicas, inmunosupresoras y teratogénicas. La Agencia Internacional para el Estudio de Cáncer (IARC)⁽⁵⁾ la ha clasificado en el Grupo 2B como posiblemente carcinogénica para humanos, demostrándose su relación con tumores renales y de vías urinarias en distintas especies animales.⁽⁶⁾

Debido a su amplio potencial patogénico,⁽⁷⁾ su facilidad para distribuirse y contaminar gran variedad de alimentos consumidos por el hombre y su difícil control, se realizó una revisión bibliográfica sobre las ocratoxinas, su toxicocinética, toxicodinamia, su efecto nefrotóxico, estado actual en Colombia y legislación. Lo anterior,

con el fin de consolidar el conocimiento sobre el tema con fines investigativos, e informar al personal multidisciplinario que pudiese aportar nuevas perspectivas sobre el tema.

METODOLOGÍA

La búsqueda de información se realizó mediante consulta en las bases de datos Science Direct, PubMed y Lilacs, durante el periodo de agosto del 2017 a agosto del 2018, utilizando diferentes combinaciones con los siguientes descriptores MeSH: ochratoxins, kidney, nephrology, public health y DeCS: ochratoxinas, riñón, nefrología, Salud Pública. Se revisaron reportes de caso, artículos de investigación, y artículos de revisión incluyéndose aquellos considerados por el investigador más relevantes sobre el tema.

RESULTADOS

Características generales y estructura química

Las ochratoxinas son moléculas estables, incolores, capaces de emitir fluorescencia, solubles en agua y en disolventes orgánicos polares.⁽⁸⁾ Fueron descritas por primera vez en 1965 por Van der Merwe y colaboradores, al observar un nuevo metabolito tóxico de *Aspergillus ochraceus*.⁽⁹⁾

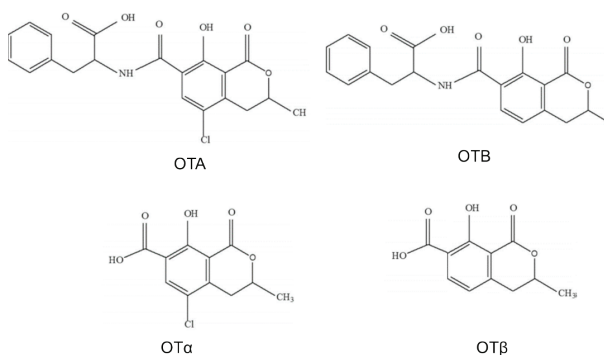
Su crecimiento es favorecido por climas tropicales como el de Colombia y no se destruye mediante los procedimientos comunes de preparación de alimentos. Se requieren temperaturas superiores a 250 °C para reducir la concentración de ochratoxina A; su alta estabilidad térmica dificulta su erradicación de la cadena alimentaria.⁽¹⁰⁾

En cuanto a su estructura química, hasta el momento se conocen cinco tipos, los cuales son denominados alfabéticamente. La ochratoxina A, es una molécula formada por un anillo de 3,4-dihidrometilisocumarina unida por medio de su grupo carboxilo a través de un enlace tipo amida, a una molécula de fenilalanina.⁽⁸⁾

La ochratoxina B (OTB) es el derivado no clorado de la ochratoxina A,⁽¹¹⁾ la ochratoxina C (OTC) es el éster de la ochratoxina A;⁽¹¹⁾ la ochratoxina alfa (OT α) y la ochratoxina beta (OT β) han sido nombradas de esta manera debido a su similitud con ochratoxina A y B, diferenciándose de estas

al no poseer fenilalanina en su molécula⁽¹²⁾ como se observa en la **Figura 1**.

Figura 1. Estructura química de las ochratoxinas (Elaborado por el autor)



Toxicocinética

La principal vía de exposición a las ochratoxinas en los humanos es la oral, sin embargo, también se ha documentado su exposición vía inhalatoria.⁽¹⁰⁾ Las ochratoxinas logran colonizar con facilidad alimentos como maíz, cacao, café, arroz, entre otros,⁽¹³⁻¹⁵⁾ transmitiéndose luego a los subproductos de estos frutos, como por ejemplo vino, cerveza o café,⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ así como alimentos de origen animal contaminados durante la crianza de animales alimentados con estos productos, como ocurre con la carne y productos lácteos.⁽¹⁹⁾

La absorción de las ochratoxinas por el aparato digestivo inicia desde el estómago hasta el colon,⁽²⁰⁾ presentando también circulación enterohepática y siendo mayor en el yeyuno,⁽²¹⁾ donde existe un transportador específico para su absorción en la luz intestinal.⁽²²⁾

La ochratoxina A altera la histología intestinal, facilitando su absorción a través de estas barreras;⁽²³⁾ como consecuencia de este mecanismo su biodisponibilidad oral en los seres humanos es de aproximadamente el 93%,⁽²⁴⁾ variando entre individuos por factores como el peso del paciente, edad y epigenética.⁽²⁵⁾

Luego de su absorción, las ochratoxinas se unen con alta afinidad a la albúmina,⁽²⁰⁾ facilitando su distribución y acumulación en tejidos como el riñón, siendo este su principal órgano blanco, seguido por hígado y cerebro.⁽²⁴⁾

Las ocratoxinas se metabolizan por hidrólisis enzimática mediada por el citocromo P450 en hígado y riñón, potenciando su efecto tóxico.⁽²⁶⁾ En los humanos sus principales metabolitos producto de esta hidrólisis son la 4S-OH-OTA y 4S-OH-OTB, que luego de su distribución se acumulan en tejidos blandos, como el riñón.⁽²⁷⁾

Respecto a la eliminación, se excretan en su mayor parte por vía renal y un pequeño porcentaje por vía hepatobiliar;⁽²⁸⁾ otras vías de excreción son el sudor y la leche materna.⁽²⁸⁾ La ocratoxina A sigue una fase de distribución rápida de aproximadamente 20 horas, seguida de una fase de eliminación lenta, con una vida media plasmática de 35 días.⁽²⁹⁾

Las ocratoxinas son reabsorbidas desde prácticamente cualquier parte de la nefrona, tanto por transporte activo como por difusión pasiva, siendo dependiente del pH.⁽²⁴⁾ Esta reabsorción tubular contribuye a su acumulación intracelular en el riñón⁽³⁰⁾. Debido a la fuerte unión de las ocratoxinas con la albúmina, su eliminación por filtración glomerular es escasa,⁽²¹⁾ por lo que es llevada a cabo a través de secreción tubular como lo explica Anzai et al. a través de una revisión de experimentos en animales,⁽²⁴⁾ donde destaca además la importancia de los transportadores de aniones orgánicos⁽³⁰⁾ en el mecanismo de acumulación y excreción de las ocratoxinas, como el caso del transportador OAT1

en riñones, y OAT3 en hígado y cerebro.⁽²⁴⁾

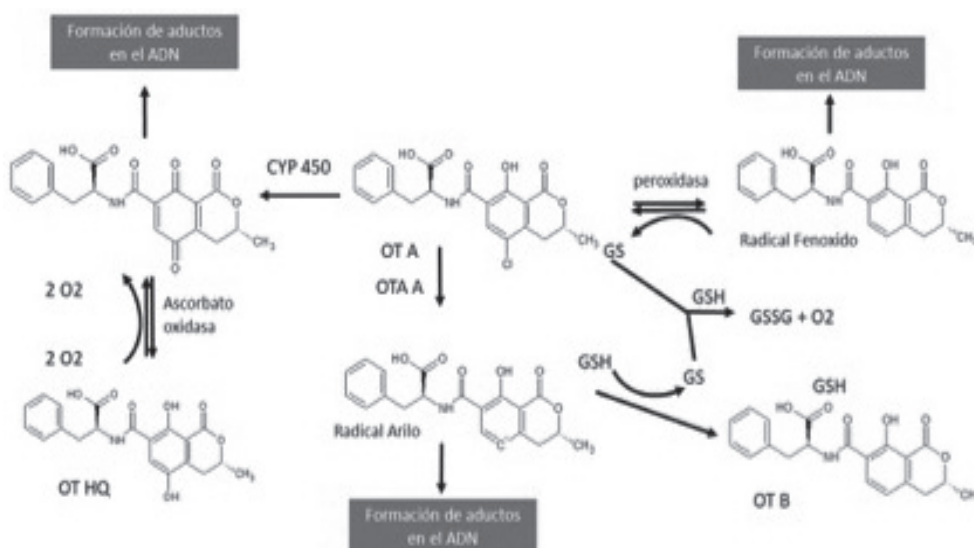
Tóxicodinamia

Las ocratoxinas son toxinas de acumulación con afectación celular,⁽²⁰⁾ ejercen su efecto por medio de varios mecanismos de daño, uno de estos es inhibir la síntesis de proteínas,⁽³¹⁾ lo cual consigue al bloquear la actividad de la fenilalanina t-RNA sintetasa y la fenilalanina hidroxilasa al comportarse como un falso sustrato de esta enzima,⁽³²⁾ al competir con la fenilalanina afecta la transcripción proteica que resulta en efectos deletéreos intracelulares como la fenilcetonuria.⁽²⁰⁾

La ocratoxina A puede bloquear la producción de energía celular al penetrar en la mitocondria e interfiere con el transporte de fosfato y electrones afectando la fosforilación oxidativa, siendo esta necesaria para la producción de energía celular.⁽³³⁾

También ejerce efectos genotóxicos como lo describen Pfohl-Leszkowicz y Manderville.⁽³⁴⁾ Tras su bioactivación, son formados productos electrófilos a partir de la toxina, los cuales se pueden unir covalentemente al ADN formando aductos que alteran su conformación inicial, lo que causa mutaciones que pueden progresar a la posterior formación de tumores,⁽²⁰⁾ como se observa en la **Figura 2.**

Figura 2. Bioactivación de los metabolitos genotóxicos de las ocratoxinas A y B. Imagen modificada de Pfohl-Leszkowicz y Manderville⁽³⁴⁾



El radical fenoxilo de ocratoxina A, en presencia de glutatión, puede inducir distintos tipos de reacciones como la reacción de Fenton que resulta en la aparición de un radical hidroxilo (OH),⁽³⁵⁾ causando el daño oxidativo y formación de aductos en el ADN.⁽³⁶⁾ Este mecanismo puede verse reflejado en la disminución de glutatión en modelos celulares al estar presente la ocratoxina A.⁽²⁰⁾

Nefrotoxicidad

Los primeros estudios en donde se ha relacionado la presencia de ocratoxinas y enfermedad renal fueron desarrollados en modelos animales, encontrando que la ocratoxina A es nefrotóxica en todas las especies de mamíferos.⁽¹⁰⁾ Varios estudios en humanos han informado niveles más altos de ocratoxinas en pacientes con enfermedad renal establecida, como se puede observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Ocratoxina A en sangre de paciente con enfermedad renal

País	Porcentaje positivo %	Media (ng/ml)	Rango (ng/ml)	Referencia
España				
Sanos	40/75 (53)	0.71	0.52–4.0	(37)
En diálisis	58/72 (78)	1.97**	0.52–11.7	
República Checa				
Sanos	1514/1620 (93)	0.25	0.1–13.7	(38)
En diálisis	—/99	0.8**	0.05–0.40	
ERC	—/103	0.4**	0.05–3.10	
Turquía				
Sanos	—/40	0.4	0.19–1.43	(39)
En diálisis		2.1***	0.6–5.5	
Tumor urinario	—/15	1.08**	0.4–2.5	
Túnez				
Hospitalizados	62/62 (100)	0.53	0.12–8.06	(40)
ERC	23/26 (88)	0.99	0.11–5.80	
Tumor urinario	15/21 (71)	0.26	0.14–0.74	

ERC, enfermedad renal crónica *p < 0.01; **p < 0.001; ***p < 0.0001

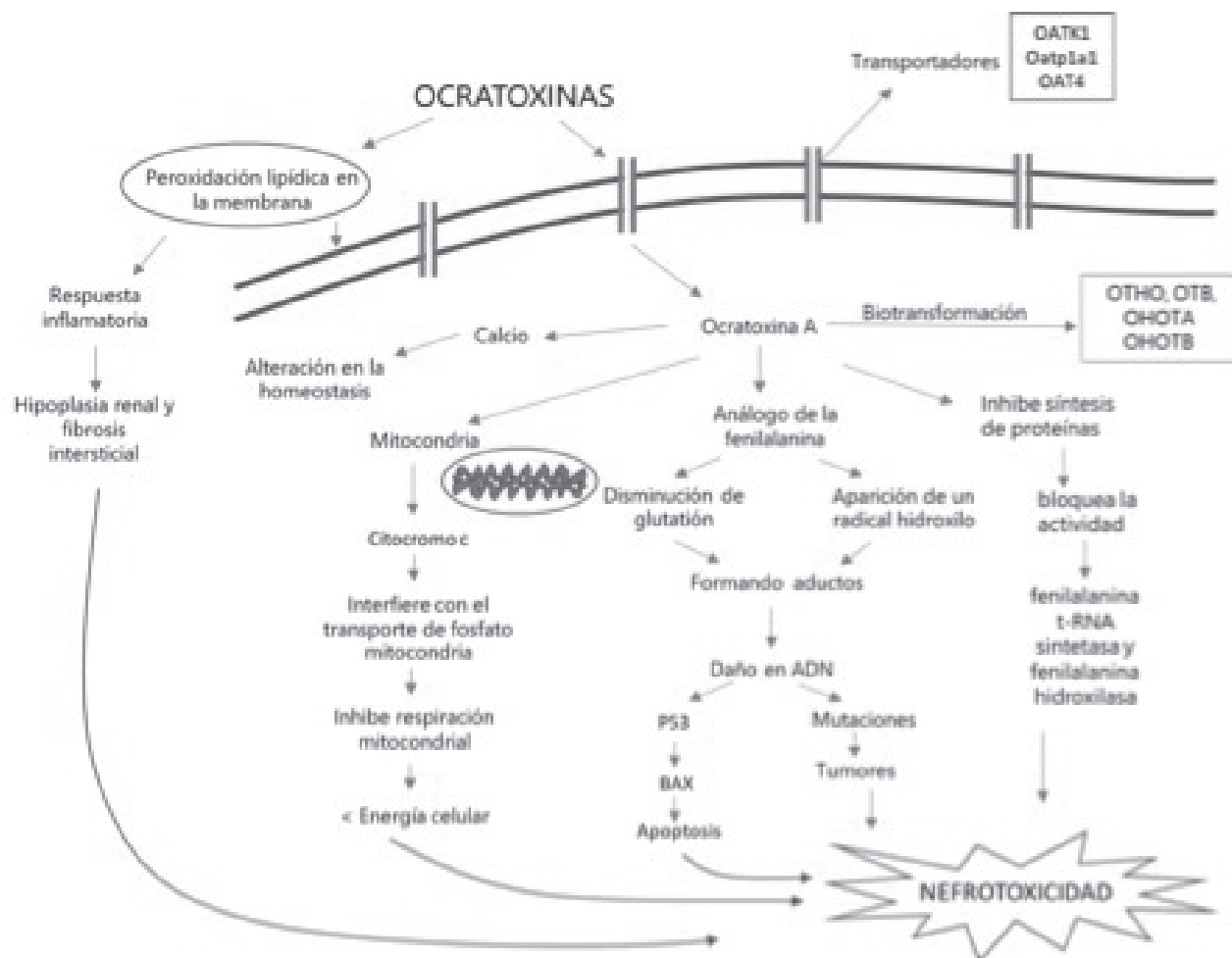
El riñón es altamente susceptible al daño inducido por ocratoxina A, ya que es su principal vía de eliminación. Estudios *in vitro* han demostrado que, en el riñón, la ocratoxina A interactúa con el mismo sistema de transporte que otros aniones orgánicos,⁽⁴¹⁾ por lo que puede causar diversos síndromes túbulo-intersticiales crónicos, incluida la nefropatía de los Balcanes.⁽⁴²⁾

La ocratoxina A tiene una alta unión a albúmina, extendiendo así su vida media y prolongando su excreción;⁽⁴³⁾ como resultado, la filtración glomerular de ocratoxina A es escasa, lo que resulta en acumulación de la toxina permitiéndole ejer-

cer sus efectos tóxicos sobre los túbulos renales, lo que a su vez afecta el funcionamiento del riñón.

Estudios en modelos animales e *in vitro* sugieren que los mecanismos de nefrotoxicidad incluyen principalmente la inducción del estrés oxidativo,⁽⁴⁴⁾ alteración de la regulación transcripcional,⁽⁴⁵⁾ inhibición de la síntesis de proteínas,⁽²⁵⁾ interferencia de enzimas metabólicas,⁽⁴⁶⁾ alteración de la señalización celular homeostasis del calcio,⁽²⁵⁾ detención del ciclo celular e inducción de la apoptosis.⁽⁴⁴⁾ Estos mecanismos interaccionan potenciando su efecto incluso entre distintos tipos de ocratoxinas y sus metabolitos, como se observa en la **Figura 3**.

Figura 3. Modelo del mecanismo de nefrotoxicidad de las ocratoxinas inducido principalmente por la ocratoxina A. (Elaborado por el autor)



El efecto tóxico inicial de la ocratoxina A en el riñón promueve procesos inflamatorios como un medio de citoprotección; esta afectación incluye el sistema monocito macrófagos, linfocitos T y células asesinas naturales (NK), con elevación de IL-1b, IL-8 además de aumento de la inmunoglobulina M (IgM) y E (IgE).⁽⁴³⁾ La inflamación persistente en el riñón causa daño tubulointersticial, disminución en su funcionalidad y eventualmente fibrosis.⁽⁴⁷⁾

Se ha observado que la exposición aguda por vía inhalatoria en humanos a dosis altas produce túbulonecrosis aguda;⁽¹⁰⁾ frente a exposiciones crónicas se han documentado lesiones renales en los túbulos proximales,⁽⁴⁸⁾ mediante microscopía electrónica, se ha observado ampliación de la

membrana tubular, aparición de fibras de colágeno, pérdida de la integridad de la membrana celular y alteración en la densidad del borde en cepillo.⁽²⁰⁾

También se ha documentado su relación con la nefropatía de los Balcanes;⁽⁴⁹⁾ posterior a múltiples exposiciones se han podido documentar cambios histológicos como modificaciones en el epitelio renal, con fibrosis intersticial asociada a hipoplasia renal, vinculándolo además con el desarrollo de tumores en el tracto urinario, explicado por su efecto genotóxico mencionado previamente.⁽⁵⁰⁾

La ingesta de ocratoxina A sobre la base del consumo medio de alimentos asciende a 0,2-3,2 ng/kg de peso corporal por día para adultos,

dependiendo del país.⁽⁵¹⁾ La ingesta tolerable con respecto a los efectos nefrotóxicos ha sido establecida por la OMS a 100 ng / kg de peso corporal por semana.⁽⁵²⁾ Sin embargo, se considera que una ingesta diaria de solo 1,2-5,7 ng / kg de peso corporal es el mínimo necesario para efectos carcinogénicos.⁽⁵³⁾

Situación en Colombia y regulación

En Colombia, según informes del Fondo Colombiano de Alto Costo, la prevalencia de enfermedad renal crónica es de aproximadamente el 2%, de los cuales el 66,8% se encuentran en estadio 5, requiriendo algún tipo de terapia de reemplazo renal.⁽⁵⁴⁾

La enfermedad renal usualmente es atribuida a una patología ya preexistente en el paciente,⁽⁵⁵⁾ como diabetes mellitus o hipertensión arterial,⁽⁵⁶⁾ sin embargo, en muchos casos se desconoce por completo su origen, pudiendo estar relacionada con exposiciones a contaminantes de forma crónica, como es el caso de las ocratoxinas.⁽⁵⁷⁾

En los últimos años, ha aumentado la preocupación general sobre los efectos potenciales de las micotoxinas en la salud de los humanos y los animales. Las autoridades de muchos países han establecido medidas para regular y controlar los niveles de micotoxinas.⁽⁵⁸⁾

En la Unión Europea, el Reglamento 1881 del 2006 establece los límites máximos de ocratoxina A en una amplia variedad de otros productos alimenticios, siendo hasta el momento 15 y actualizándose constantemente.⁽⁵⁹⁾ Además ha unificado los métodos de muestreo y análisis para el control oficial de los niveles de micotoxinas en los productos alimenticios.

En Colombia se empezó a legislar sobre estas en el 2013 con la resolución 4506, donde se designa un límite de este tipo de sustancias para algunos alimentos: cereales, uvas pasas, café, zumo de uva, especias y regaliz,⁽⁶⁰⁾ sin tener en cuenta la gran variedad de productos susceptibles de contaminación ni los subproductos de los mismos. Se han utilizado como referencia base los métodos de muestreo y análisis internacionales.

CONCLUSIÓN

Las ocratoxinas son metabolitos fúngicos tóxicos que están presentes en una gran variedad de alimentos y sus subproductos como, frutas, verduras, cereales, carne, huevos, productos lácteos, entre otros.⁽¹³⁻¹⁵⁾ La principal vía de exposición a las ocratoxinas es la oral, su alta estabilidad térmica dificulta su erradicación de la cadena alimentaria.⁽¹⁰⁾

La nefrotoxicidad es el efecto toxicológico más prominente de las ocratoxinas; estudios han demostrado que los mecanismos de nefrotoxicidad inducida por estas incluyen principalmente: la inducción del estrés oxidativo, la alteración de la regulación transcripcional, la inhibición de la síntesis de proteínas, la interferencia de las enzimas metabólicas, la alteración de la señalización celular, la detención del ciclo celular, y la inducción de la apoptosis; relacionándose también con distintos síndromes clínicos como la túbulonecrosis aguda⁽⁶¹⁾ y la nefropatía de los Balcanes.⁽¹⁰⁾

Respecto a su legislación se han establecido límites mínimos en algunos alimentos para estas sustancias, sin embargo al ser contrastados con los reportes de casos en la literatura ⁽⁵⁹⁾ estos resultan escasos, por lo que debe ampliarse la legislación e implementación de políticas públicas sobre estas; es necesario continuar con la investigación sobre las ocratoxinas, establecer medidas efectivas para contrarrestar sus efectos tóxicos, y su efectiva desintoxicación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

Agradecimientos: A la Facultad de Medicina y la plataforma SINAB sin la cual los autores no habríamos podido realizar este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gil Á, Martínez de Victoria E, Olza J. Indicators for the evaluation of diet quality. *Nutr Hosp.* 2015;31(Suppl 3):128-44.

- 2) Wrigley C, Corke H, Seetharaman K, Faubion J. The Grains that Feed the World. In: *Encyclopedia of Food Grains* [Internet]. En: *Encyclopedia of Food Grains*. Elsevier, 2016. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780123947864/encyclopedia-of-food-grains#book-description> [citado: 07/04/2017].
- 3) Madrigal-Santillán E, Morales-González JA, Vargas-Mendoza N, Reyes-Ramírez P, Cruz-Jaime S, Sumaya-Martínez T, et al. Antigenotoxic studies of different substances to reduce the DNA damage induced by aflatoxin B(1) and ochratoxin A. *Toxins (Basel)*. 2010;2(4):738-57.
- 4) Zain ME. Impact of mycotoxins on humans and animals. *J Saudi Chem Soc*. 2011;15(2):129-44.
- 5) International Agency for Research on Cancer. Ochratoxin A. *IARC Monograph Eval Carcinog Hum*. 1982;56:489-521.
- 6) Clark HA, Snedeker SM. Ochratoxin a: its cancer risk and potential for exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006;9(3):265-96.
- 7) Selvaraj JN, Lu X, Yan W, Yue-Ju Z, Fu-Guo X, Xiao-Feng D, Yang L. Mycotoxin detection-Recent trends at global level. *J Integr Agric*. 2015;14(11):2265-81.
- 8) Ravelo Abreu A, Rubio Armendáriz C, Gutiérrez Fernández AJ, Hardisson de la Torre A. La ocratoxina A en alimentos de consumo humano: revisión. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1215-26.
- 9) Heussner AH, Bingle LE. Comparative Ochratoxin Toxicity: a review of the available data. *Toxins (Basel)*. 2015;7(10):4253-82.
- 10) Hope JH, Hope BE. A review of the diagnosis and treatment of Ochratoxin A inhalational exposure associated with human illness and kidney disease including focal segmental glomerulosclerosis. *J Environ Public Health*. 2012;2012:835059.
- 11) Mally A, Hard GC, Dekant W. Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lessons from toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(11):2254-60.
- 12) Zhang J, Zhu L, Chen H, Li M, Zhu X, Gao Q, et al. A Polyketide Synthase Encoded by the Gene An15g07920 Is Involved in the Biosynthesis of Ochratoxin A in *Aspergillus niger*. *J Agric Food Chem*. 2016;64(51):9680-8.
- 13) Varga J, Kocsubé S, Péteri Z, Vágvolgyi C, Tóth B. Chemical, physical and biological approaches to prevent ochratoxin induced toxicoses in humans and animals. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1718-50.
- 14) Kamala A, Kimanya M, Lachat C, Jacxsens L, Haesaert G, Kolsteren P, et al. Risk of exposure to multiple mycotoxins from maize-based complementary foods in Tanzania. *J Agric Food Chem*. 2017;65(33):7106-14.
- 15) Mishra RK, Hayat A, Catanante G, Ocaña C, Marty JL. A label free aptasensor for Ochratoxin A detection in cocoa beans: An application to chocolate industries. *Anal Chim Acta*. 2015;889:106-12.
- 16) Pagkali V, Petrou PS, Salapatas A, Makarona E, Peters J, Haasnoot W, et al. Detection of ochratoxin A in beer samples with a label-free monolithically integrated optoelectronic biosensor. *J Hazard Mater*. 2017;323(Pt A):75-83.
- 17) Tozlovanu M, Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A in roasted coffee from french supermarkets and transfer in coffee beverages: comparison of analysis methods. *Toxins (Basel)*. 2010;2(8):1928-42.
- 18) Oteizaa JM, Khaneghabb AM, Campagnollo FB, Granato D, Mahmoudi MR, Sant'Anab AS, et al. Influence of production on the presence of patulin and ochratoxin A in fruit juices and wines of Argentina. *LWT-Food Sci Technol*. 2017;80:200-7.
- 19) Smith MC, Madec S, Coton E, Hymery N. Natural co-occurrence of mycotoxins in foods and feeds and their in vitro combined toxicological effects. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):94.
- 20) Kőszegi T, Poór M. Ochratoxin A: molecular interactions, mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):111.
- 21) Viter R, Savchuk M, Iatsunskyi I, Pietralik Z, Starodub N, Shpyrka N, et al. Analytical, thermodynamical and kinetic characteristics of photoluminescence immunosensor for the determination of Ochratoxin A. *Biosens Bioelectron*. 2018;99:237-43.
- 22) Müller G, Burkert B, Rosner H, Köhler H. Effects of the mycotoxin ochratoxin A and some of its metabolites on human kidney cell lines. *Toxicol In Vitro*. 2003;17(4):441-8.
- 23) Liew W-P-P, Mohd-Redzwan S. Mycotoxin: Its Impact on Gut Health and Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:60.
- 24) Anzai N, Jutabha P, Endou H. Molecular mechanism

- of ochratoxin a transport in the kidney. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(6):1381-98.
- 25) Marin-Kuan M, Cavin C, Delatour T, Schilter B. Ochratoxin A carcinogenicity involves a complex network of epigenetic mechanisms. *Toxicon*. 2008;52(2):195-202.
- 26) Dobritzsch D, Wang H, Schneider G, Yu S. Structural and functional characterization of ochratoxinase, a novel mycotoxin-degrading enzyme. *Biochem J*. 2014;462(3):441-52.
- 27) Vettorazzi A, González-Peñas E, de Cerain AL. Ochratoxin A kinetics: a review of analytical methods and studies in rat model. *Food Chem Toxicol*. 2014; 72:273-88.
- 28) Ravelo Abreu A, Rubio Armendáriz C, Gutiérrez Fernández AJ, Hardisson de la Torre A. La ocratoxina A en alimentos de consumo humano: revisión. *Nutr Hosp*. 2011; 26(6):1215-26.
- 29) Gupta RC, Lasher MA, Mukherjee IRM, Srivastava A, Lall R. Aflatoxins, Ochratoxins, and Citrinin. En: *Reproductive and developmental toxicology 1* edited by Ramesh C. Gupta. 2nd ed. London: Elsevier, Academic Press, 2017, p. 945-62.
- 30) Žlender V, Brejčak D, Ljubojević M, Flajs D, Balen D, Brzica H, et al. Low doses of ochratoxin A upregulate the protein expression of organic anion transporters Oat1, Oat2, Oat3 and Oat5 in rat kidney cortex. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;239(3):284-96.
- 31) Gayathri L, Karthikeyan BS, Rajalakshmi M, Dhanasekaran D, Li AP, Akbarsha MA. Metabolism-dependent cytotoxicity of citrinin and ochratoxin A alone and in combination as assessed adopting integrated discrete multiple organ co-culture (IdMOC). *Toxicol Vitro*. 2018;46:166-77.
- 32) Žanić-Grubišić T, Zrinski R, Cepelak I, Petrik J, Radic B, Pepeljnjak S. Studies of Ochratoxin A-induced inhibition of phenylalanine hydroxylase and its reversal by phenylalanine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;167(2):132-9.
- 33) Sorrenti V, Di Giacomo C, Acquaviva R, Barbagallo I, Bognanno M, Galvano F. Toxicity of ochratoxin A and its modulation by antioxidants: a review. *Toxins (Basel)*. 2013;5(10):1742-66.
- 34) Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA. An update on direct genotoxicity as a molecular mechanism of Ochratoxin A carcinogenicity. *Chem Res Toxicol*. 2012;25(2):252-62.
- 35) Murray AR, Kisin E, Castranova V, Kommineni C, Gunther MR, Shvedova AA. Phenol-induced in vivo oxidative stress in skin: evidence for enhanced free radical generation, thiol oxidation, and antioxidant depletion. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(12):1769-77.
- 36) Stiborová M, Bárta F, Levová K, Hodek P, Frei E, Arlt VM, et al. The influence of ochratoxin A on DNA adduct formation by the carcinogen aristolochic acid in rats. *Arch Toxicol*. 2015;89(11):2141-58.
- 37) Jimenez AM, López de Cerain A, Gonzalez-Peñas E, Bello J, Betbeder AM, Creppy EE. Exposure to Ochratoxin A in Europe: comparison with a region of Northern Spain. *J Toxicol Toxin Rev*. 1998;17(4):479-91.
- 38) Malir F, Ostry V, Pfohl-Leszkowicz A, Roubal T. Ochratoxin A exposure biomarkers in the Czech Republic and comparison with foreign countries. *Biomarkers*. 2012;17(7):577-89.
- 39) Özçelik N, Koşar A, Soysal D. Ochratoxin A in human serum samples collected in Isparta-Turkey from healthy individuals and individuals suffering from different urinary disorders. *Toxicol Lett*. 2001;121(1):9-13.
- 40) Grosso F, Saïd S, Mabrouk I, Fremy JM, Castegnaro M, Jemmali M, et al. New data on the occurrence of ochratoxin A in human sera from patients affected or not by renal diseases in Tunisia. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(8):1133-40.
- 41) George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;116:73-91.
- 42) Pavlović M, Pleština R, Krogh P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Scand B*. 1979;87(4):243-6.
- 43) Raghubeer S, Nagiah S, Chuturgoon AA. Acute Ochratoxin A exposure induces inflammation and apoptosis in human embryonic kidney (HEK293) cells. *Toxicon*. 2017;137:48-53.
- 44) Yang Q, Shi L, Huang K, Xu W. Protective effect of N-acetylcysteine against DNA damage and S-phase arrest induced by ochratoxin A in human embryonic kidney cells (HEK-293). *Food Chem Toxicol*. 2014;70:40-7.
- 45) Hennemeier I, Humpf HU, Gekle M, Schwerdt G.

- Role of microRNA-29b in the ochratoxin A-induced enhanced collagen formation in human kidney cells. *Toxicology*. 2014;324:116-22.
- 46) Shen XL, Zhang Y, Xu W, Liang R, Zheng J, Luo YB, et al. An iTRAQ-based mitoproteomics approach for profiling the nephrotoxicity mechanisms of ochratoxin A in HEK 293 cells. *J Proteomics*. 2013;78:398-415.
- 47) Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2005;99:S82-6.
- 48) Gan F, Zhou Y, Hou L, Qian G, Chen X, Huang K. Ochratoxin A induces nephrotoxicity and immunotoxicity through different MAPK signaling pathways in PK15 cells and porcine primary splenocytes. *Chemosphere*. 2017;182:630-7.
- 49) Stoev SD. Balkan Endemic Nephropathy - Still continuing enigma, risk assessment and underestimated hazard of joint mycotoxin exposure of animals or humans. *Chem Biol Interact*. 2017;261:63-79.
- 50) Costa JG, Saraiva N, Guerreiro PS, Louro H, Silva MJ, Miranda JP, et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: an integrative approach of complementary endpoints. *Food Chem Toxicol*. 2016;87:65-76.
- 51) Müller G, Burkert B, Rosner H, Köhler H. Effects of the mycotoxin ochratoxin A and some of its metabolites on human kidney cell lines. *Toxicol Vitro*. 2003;17(4):441-8.
- 52) World Health Organization. Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). *FAO Food Nutr Pap*. 2006;82:1-778.
- 53) Kuiper-Goodman T. Risk assessment of ochratoxin A: an update. *Food Addit Contam*. 1996;13 Suppl:53-7.
- 54) Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia 2015 [Internet]. Bogotá, D.C., 2015. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situaci%C3%B3n_de_la_Enfermedad_Renal_Cr%C3%B3nica_en_Colombia_2015.pdf [citado: 07/04/2017].
- 55) Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, Warram JH. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017;91(6):1300-11.
- 56) Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):65-79.
- 57) Coronel MB, Sanchis V, Ramos AJ, Marin S. Review. Ochratoxin A: presence in human plasma and intake estimation. *Food Sci Technol Int*. 2010;16(1):5-18.
- 58) El Khoury A, Atoui A. Ochratoxin A: general overview and actual molecular status. *Toxins (Basel)*. 2010;2(4):461-93.
- 59) Van de Perre E, Jacxsens L, Lachat C, El Tahan F, De Meulenaer B. Impact of maximum levels in European legislation on exposure of mycotoxins in dried products: Case of aflatoxin B1 and ochratoxin A in nuts and dried fruits. *Food Chem Toxicol*. 2015;75:112-7.
- 60) Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 4.506/2013 "Por la cual se establecen los niveles máximos de contaminantes en los alimentos destinados al consumo humano y se dictan otras disposiciones" [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-4506-de-2013.pdf> [citado: 07/04/2017].
- 61) Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am J Med*. 2009;122(1):12-7.

Recibido en su forma original: 12 de octubre de 2018

En su forma en corregida: 16 de noviembre de 2018

Aceptación final: 7 de diciembre de 2018

Dra. Diana Carolina Chaves Silva

Laboratorio de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

e-mail: dcchavess@unal.edu.co