



Artículo

Uso del extracto de pared celular de levadura en cerdos de engorde que consumen alimentos contaminados por micotoxinas por debajo o por encima de los niveles reglamentarios: Un metaanálisis con metarregresión

Alexandra C. Weaver ^{1,*} , Daniel M. Weaver ², Nicholas Adams ³ y Alexandros Yiannikouris ¹ ¹ Alltech, Inc., 3031 Catnip Hill Road, Nicholasville, KY 40356, EE. UU.; ayiannikouris@alltech.com² Investigador independiente, Orrington, ME 04474, EE. UU.; dnmw1121@gmail.com³ Alltech Reino Unido, Stamford PE91TZ, Reino Unido; nadams@alltech.com

* Correspondencia: aweaver@alltech.com

Resumen: Mediante un metaanálisis de efectos aleatorios, se evaluó el rendimiento de los cerdos de engorde expuestos a micotoxinas (MT) con o sin suplementación con extracto de pared celular de levadura (YCWE, Mycosorb®, Alltech Inc.). Tanto los animales expuestos a MT como a YCWE se compararon con animales de control que no recibieron micotoxinas (CTRL). Se utilizó la metarregresión para explorar más a fondo los efectos de las MT en niveles iguales/inferiores (categoría 1) o superiores (categoría 2) a los establecidos por la normativa internacional. Tras el cribado, se utilizaron 23 de las referencias (30 tratamientos con micotoxinas). En general, MT redujo la ganancia media diaria (ADG, $p < 0,001$) y la ingesta media diaria de alimento (ADFI, $p < 0,0001$) con respecto a CTRL en -84 y -165 g, respectivamente. La inclusión de YCWE durante la exposición a micotoxinas (YCWE + MT, media de 2,1 kg/tonelada) tendió a dar como resultado una mayor ADG (+17 g, $p = 0,068$) en comparación con los tratamientos con MT. La relación ganancia/alimentación (G:F) no se vio afectada por las MT o el YCWE + MT. La investigación adicional mediante metarregresión reveló que los cerdos alimentados con MT en la categoría 1 tenían una ADG más baja (-78,5 g, $p < 0,001$) frente a los de CTRL, mientras que los del YCWE + MT tenían una ADG más alta (+48 g, $p < 0,001$) con respecto a los de MT y similar a los de CTRL. La ADFI no se vio afectada, aunque YCWE + MT tuvo valores de ADFI similares a CTRL. En la categoría 2, la ADG y la ADFI de los cerdos alimentados con MT fueron inferiores con respecto a CTRL (-85,1 y -166 g, respectivamente, $p < 0,0001$), con una tendencia de YCWE + MT a dar como resultado una mayor ADFI (+25,3 g, $p = 0,062$). En resumen, la inclusión del YCWE aportó beneficios al rendimiento cuando se daban los niveles de exposición a micotoxinas habituales (iguales o inferiores a los reglamentarios).

Palabras clave: micotoxinas; metaanálisis; metarregresión; rendimiento; cerdos; extracto de pared celular de levadura

Contribución clave: Este metaanálisis con metarregresión mostró que las micotoxinas, tanto en niveles inferiores como superiores a los reglamentarios, pueden afectar negativamente al rendimiento de los cerdos. La inclusión del extracto de pared celular de levadura durante la exposición a micotoxinas dio como resultado un rendimiento igual al de los animales no expuestos, sobre todo en niveles de micotoxinas con frecuencia inferiores a los reglamentarios.



Cómo citar: Weaver, A.C.; Weaver, D.M.; Adams, N.; Yiannikouris, A. Uso del extracto de pared celular de levadura en cerdos de engorde que consumen alimentos contaminados por micotoxinas por debajo o por encima de los niveles reglamentarios: Un metaanálisis con metarregresión.

Toxins **2023**, *15*, 596. <https://doi.org/10.3390/toxins15100596>

Recibido: 22 de agosto de 2023

Revisado: 25 de septiembre de 2023

Aceptado: 28 de septiembre de 2023

Publicado: 3 de octubre de 2023



Derechos de autor: © 2023 por los autores. Titular de la licencia: MDPI, Basilea, Suiza. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introducción

Las micotoxinas son contaminantes comunes de los alimentos consumidos por los cerdos. Entre las micotoxinas más conocidas que resultan dañinas para los cerdos se encuentran la aflatoxina B1 (AFB1), la ocratoxina A (OTA), el deoxivalenol (DON), las toxinas T-2/HT-2, la zearalenona (ZEA) y las fumonisinas (FUM) [1]. Sin embargo, ahora se están identificando numerosas micotoxinas adicionales que pueden ser contaminantes frecuentes de los alimentos. Un estudio reciente realizado en los Estados Unidos indicó que el 98,6 % del grano de maíz analizado durante un período de siete años contenía micotoxinas, con una media de 4,8 micotoxinas por muestra en base a las 35 micotoxinas diferentes investigadas [2]. La micotoxina detectada con mayor frecuencia en más del 78 % de las muestras fue el ácido fusárico (AF). Además, más del 65 % de las muestras contenían DON y fumonisina B1 (FB1). Las micotoxinas no solo son una amenaza actual para la calidad y la seguridad de los piensos, sino que probablemente seguirán desempeñando un papel importante en el futuro. Se sugiere que el aumento de las temperaturas globales y las concentraciones de CO₂ tendrá un impacto significativo en los hongos toxigénicos y la producción de micotoxinas [3].

Por consiguiente, los productores de ganado porcino pueden seguir encontrando en el futuro un número igual o mayor de micotoxinas, así como concentraciones más altas de micotoxinas, en los alimentos y las raciones.

A medida que aumenta la exposición a las micotoxinas en la alimentación de los cerdos, se pueden esperar impactos negativos en el tracto gastrointestinal, los órganos internos, el aparato reproductor y el sistema inmunitario [4]. A su vez, estos efectos reducen el crecimiento y la salud de los cerdos, así como la rentabilidad de las operaciones porcinas incluso bajo exposición crónica. Aunque puede ser más fácil observar cambios en la salud o el rendimiento cuando se produce una exposición a concentraciones más altas de micotoxinas, es decir, aquellas superiores a los niveles reglamentarios de la Unión Europea (UE) para la alimentación del ganado porcino de 0,005 a 0,01 mg/kg de AFB1, 0,05 mg/kg de OTA, 0,9 mg/kg de DON, 5 mg/kg de FUM y de 0,1 a 0,25 mg/kg de ZEA [5–7], existe una creciente evidencia en las publicaciones que muestra que los niveles bajos o crónicos de micotoxinas también tienen efectos negativos. En concentraciones inferiores a las establecidas por la normativa de la UE, se ha demostrado que tanto el DON como las FUM alteran las poblaciones microbianas intestinales, lo que provoca un aumento de los microorganismos patógenos y una reducción de la diversidad microbiana [8,9]. Además, la combinación de niveles más bajos de micotoxinas puede aumentar la respuesta negativa general en el cerdo, lo que lleva a una mayor reducción en la ingesta de alimento, una pérdida de peso corporal, un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias y un aumento de microorganismos patógenos en el tracto intestinal [10].

Para minimizar el riesgo de las micotoxinas para los cerdos, es importante contar con un programa de manejo adecuado en la granja que incluya pruebas, monitorización y mitigación [11]. Una de las mejores formas de proteger directamente al animal de las micotoxinas es mediante el uso de aditivos alimentarios o ingredientes añadidos a las raciones [12]. El mecanismo propuesto implica la unión de micotoxinas en el tracto gastrointestinal para evitar la absorción y así minimizar los efectos negativos de estas en el animal. Entre estos productos, el extracto de pared celular de levadura (YCWE; Mycosorb®, Alltech, Inc., Nicholasville, KY, EE. UU.), rico en carbohidratos complejos insolubles, ha demostrado tener una capacidad considerable para la unión de varias micotoxinas *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* [13–16]. Aunque se han publicado numerosos artículos que investigan el uso de YCWE en cerdos expuestos a micotoxinas, puede ser difícil llegar a una conclusión general sobre el uso de YCWE debido a las variaciones entre las respuestas de los estudios individuales y al número limitado de animales sometidos a estudio. Para comprender mejor el uso de YCWE en dietas porcinas que contienen micotoxinas, se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios con metarregresión que permite la integración y cuantificación de un resultado general en todo el trabajo científico relacionado con el uso de YCWE.

Los resultados del metaanálisis pueden proporcionar una estimación más precisa de los efectos del tratamiento que un ensayo individual, debido a la evaluación estadística de un conjunto de datos más amplio [17]. El uso del modelo de efectos aleatorios incorpora una estimación de la variación o heterogeneidad entre estudios [18]. Se observa heterogeneidad cuando los efectos de la intervención varían más de lo esperado por azar [17]. La heterogeneidad en las magnitudes medias del efecto entre los estudios puede deberse a diferencias en el diseño y la metodología experimentales, como diferencias en las poblaciones objetivo, los métodos analíticos, los instrumentos de medición, las dosis de las intervenciones y los tiempos [19,20]. Cuando la heterogeneidad es alta (el estadístico I^2 se acerca a un máximo del 100 %), podría existir variabilidad y los resultados deben interpretarse con cautela [17,20]. Sin embargo, a través del análisis adicional mediante metarregresión, se podría explicar una parte de la heterogeneidad. En el presente estudio, la base de datos seleccionada también se evaluó mediante metarregresión para investigar cómo las concentraciones de micotoxinas desempeñan un papel en los efectos sobre los cerdos y la respuesta al uso de mitigación con YCWE durante la exposición a micotoxinas. Este estudio tenía dos objetivos. El primer objetivo era llevar a cabo un metaanálisis para evaluar el impacto del alimento contaminado por micotoxinas (MT) a todos los niveles sobre la incidencia calculada del aumento de peso, la ingesta de alimento y la eficiencia de los cerdos en comparación con aquellos alimentados con dietas de control sin micotoxinas (CTRL) o con los alimentados con YCWE durante la exposición a micotoxinas (YCWE + MT), así como determinar si los cerdos alimentados con YCWE + MT habían recuperado su rendimiento al nivel de los de CTRL. El segundo objetivo era evaluar los mismos tres tipos de comparaciones de tratamiento categóricamente mediante metarregresión: todas las micotoxinas estaban dentro o por debajo de los niveles reglamentarios de la UE y EE. UU. (categoría 1) y al menos una micotoxina estaba por encima de los niveles reglamentarios (categoría 2).

2. Resultados

2.1. Características de la investigación

Para este metaanálisis se utilizaron un total de 23 referencias (14 se llevaron a cabo con cerdos en destete y 11 con cerdos de engorde y finalización), que contenían 30 niveles diferentes de micotoxinas (Tabla 1). Los estudios se publicaron durante un período de 20 años (de 2002 a 2022) y se llevaron a cabo en 10 países diferentes (seis de EE. UU., cinco de Finlandia, cuatro de Canadá, dos de Alemania y uno de Bélgica, China, Italia, Lituania, República de Corea y Serbia respectivamente). Se incluyeron 3165 cerdos: 516 se alimentaron con CTRL, 1293 se alimentaron con MT y 1356 se alimentaron con YCWE + MT. Los ensayos se realizaron durante un período de 14 a 115 días (mediana: 26 días; media: 36,2 días). La mayoría de los ensayos incluían dietas naturalmente contaminadas por micotoxinas (Tabla 1), pero seis utilizaron fuentes puras de micotoxinas. Los tipos de micotoxinas notificados por estos estudios en las raciones de MT (Tabla 1) incluían aflatoxinas (AFs)/AFB1 (8 ensayos), OTA (1 ensayo), DON (16 ensayos), 15-acetil-deoxinivalenol. (2 ensayos), toxina T-2 (1 ensayo), FUM (6 ensayos), ZEA (15 ensayos) y FA (2 ensayos). La dosis media global de YCWE fue de 2,1 kg/t (Tabla 1), con un desglose adicional por categoría que dio como resultado una tasa media de inclusión del YCWE de 2,25 kg/t (rango de 1,0 a 4,0 kg/t) para los ensayos de la categoría 1 y de 2,11 kg/t (rango de 0,5 a 4,0 kg/t) para la categoría 2.

Tabla 1. Descripción de los estudios utilizados para el metaanálisis de efectos aleatorios que examina los efectos de las micotoxinas sin o con inclusión de extracto de pared celular de levadura en el rendimiento de los cerdos de engorde.

Ref.	Ubicación	Cerdos/tto ²	Peso kg ³	Fase ⁴	Días ⁵	YCWE, kg/t ⁶	Contam ⁷	Micotoxinas notificadas, µg/kg ¹							
								AFs	OTA	DON, Tipo B	T2	FUM	ZEA	FA	
Cat. 1 ⁸															
[21]	Italia	5	110,0	EF	28	2,0	Pura	20							
[21]	Italia	5	110,0	EF	28	2,0	Pura		50						
[22]	Lituania	65	9,6	D	38	2,0	Natural	3,7		40				55	
[22]	Lituania	65	27,4	EF	62	2,0	Natural	3,7		40				55	
[23]	Alemania	12	-	EF	84	1,0	Mezcla			560				82	
[24]	EE. UU.	12	7,5	D	36	2,0	Natural	1		990		270		45	
[25]	Finlandia	8	35,2	EF	28	4,0	Pura	15						202	
[26]	Finlandia	4	35,2	EF	28	4,0	Natural			730				2	
[27]	EE. UU.	113	8,5	D	21	2,0, 3,0	Natural			1000					
[28]	Finlandia	6	36,0	EF	28	4,0	Pura							217	
[29]	Canadá	337	7,3	D	39	1,0	Natural			700					
[30]	Bélgica	5	5,7	D	18	1,0	Pura				83				
Cat. 2 ⁸															
[31]	Alemania	20	7,7	D	35	2,0	Natural			4440					
[24]	EE. UU.	12	7,5	D	36	2,0	Natural	45		3450		620		96	
[32]	Finlandia	8	31,2	EF	28	4,0	Pura							268	
[33]	EE. UU.	30	55,6	EF	35	2,0	Natural	180				14 000			
[33]	EE. UU.	12	6,0	D	48	2,0	Natural	180		1000		9000			
[34]	Corea	4	61,7	EF	14	4,0	Natural			2940					
[27]	EE. UU.	113	8,5	D	21	2,0, 3,0	Natural			3900					
[35]	Serbia	8	14,4	D	31	1,0	Natural							384	
[36]	EE. UU.	260	22,9	EF	115	1,0, 2,0	Natural			4870		670		570	
[37]	China	25	8,0	D	28	2,0	Natural			1990		290		650	
[37]	China	25	8,0	D	28	2,0	Natural			3980		580		1300	
[38]	EE. UU.	30	6,0	D	35	2,0	Natural	32				1600			
[39]	Canadá	35	10,0	D	21	0,5, 1,0, 2,0	Natural			5100				300	23 400
[40]	Canadá	30	9,3	D	21	2,0	Natural			3900				200	36 200
[40]	Canadá	30	9,3	D	21	2,0	Natural			6100				500	49 300
[41]	Canadá	10	6,0	D	14	1,0	Natural			4610					
[42]	EE. UU.	21	9,1	D	42	2,0	Natural			4800				300	
[43]	Finlandia	10	36,5	EF	28	4,0	Cultivo			1139				289	600

¹ Tipos y niveles de micotoxinas notificados en los estudios utilizados en este metaanálisis. AFs: aflatoxina B1 o aflatoxinas totales, incluyendo B1 + B2 + G1 + G2; OTA: ocratoxina A; DON: deoxinivalenol; Tipo B: cualquier total de deoxinivalenol, 3-acetil-deoxinivalenol, 15-acetil-deoxinivalenol, deoxinivalenol-3-glucósido, nivalenol o fusarenon-X; T2: toxina T-2; FUM: fumonisinas, incluyendo B1, B2 y B3; ZEA: zearalenona; AG: ácido fusárico; ² Cerdos/tto.: número de cerdos por tratamiento; ³ Peso Inicial, kg: peso inicial de los cerdos al comienzo del ensayo. Los ensayos que no notificaron el peso inicial se marcan con un «-»; ⁴ Fase: fase de crecimiento de los cerdos notificada por cada ensayo, ya sea en (D) destete/inmaduros o (EF) de engorde o finalización; ⁵ Días: número de días durante los que se realizó el ensayo; ⁶ YCWE, kg/t: tasa de inclusión de extracto de pared celular de levadura (Mycosorb®, Alltech, Inc.) durante la exposición a micotoxinas. Las tasas de inclusión de tratamientos múltiples están separadas por «,»; ⁷ Contam.: fuente de contaminación por micotoxinas utilizada para las dietas de exposición a micotoxinas. Las fuentes incluyen alimentos contaminados naturalmente, micotoxinas derivadas de material de cultivo, micotoxinas cristalinas puras o una mezcla de diferentes fuentes; ⁸ Cat.1/Cat. 2: categoría 1 o categoría 2. La categoría 1 de meta-regresión representa ensayos con niveles de micotoxinas notificados iguales o inferiores a los recomendados por las normativas de la UE y de EE. UU., mientras que la categoría 2 representa ensayos con al menos una micotoxina notificada por encima de los límites recomendados por las normativas.

2.2. Metaanálisis: Impacto general en el rendimiento de los cerdos

El consumo de dietas con MT en los cerdos de engorde tuvo como resultado una ganancia media diaria (ADG) significativamente menor ($p < 0,001$) frente a los cerdos alimentados con dietas de control, con una diferencia media de 84 g (Tabla 2). La alimentación con YCWE durante la exposición a micotoxinas tendió ($p = 0,068$) a dar como resultado una ADG mayor en 17 g con respecto a MT. La ADFI de los cerdos alimentados con MT fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en 165 g en comparación con CTRL (Tabla 2), mientras que los cerdos alimentados con YCWE no difirieron de MT. Aunque la ADG y la ADFI se vieron afectadas, el consumo de MT o YCWE por parte de los cerdos no alteró significativamente el efecto medio general para la G:F (Tabla 2). Los diagramas de bosque se proporcionan en la sección Materiales complementarios, Figuras S2 a S4.

Tabla 2. Estimaciones globales de la magnitud media del efecto a partir del metaanálisis de efectos aleatorios de las dietas de control no contaminadas por micotoxinas, los tratamientos con micotoxinas o los tratamientos con extracto de pared celular de levadura durante la exposición a micotoxinas sobre el rendimiento de los cerdos de engorde.

Elemento ¹	N.º Comp. ²	Magnitud media del efecto	IC del 95 % ³	Valor de p	Prueba de heterogeneidad		Egger Valor de p ⁵
					I^2 (%) ⁴	Valor de p	
ADG, g/d ⁶							
MT-CTRL	20	-84,0	-105,3; -62,8	<0,001	66,81	0,0003	0,4427
YCWE+MT-MT	31	17,0	-1,2; 35,2	0,0679	57,66	0,0003	0,3246
YCWE+MT-CTRL	21	-75,8	-110,8; -40,8	<0,0001	88,85	0,0001	0,7579
ADFI, g/d ⁶							
MT-CTRL	17	-165,0	-215,9; -114,1	<0,0001	69,69	0,0002	0,9190
YCWE+MT-MT	26	18,2	-6,4; 42,7	0,1472	25,94	0,2600	0,3014
YCWE+MT-CTRL	18	-143,8	-202,3; -85,2	<0,0001	79,21	<0,0001	0,6692
G:F ⁶							
MT-CTRL	19	0,0008	-0,0316; 0,0332	0,9627	92,33	<0,0001	0,1543
YCWE+MT-MT	30	0,0026	-0,0091; 0,0142	0,6666	70,42	<0,0001	0,4022
YCWE+MT-CTRL	20	-0,0051	-0,0320; 0,0217	0,7071	89,48	<0,0001	0,1138

¹ Los tratamientos representan CTRL: dietas de control que, según se notifica, contienen contaminación por micotoxinas mínima o indetectable; MT: dietas con contaminación por micotoxinas notificada y YCWE + MT: dietas con extracto de pared celular de levadura (Mycosorb®, Alltech, Inc.) que contienen tanto YCWE como micotoxinas. Los efectos se determinaron por las diferencias entre los tratamientos de MT y control (MT - CTRL), YCWE + MT y MT (YCWE + MT - MT), o YCWE + MT y control (YCWE + MT - CTRL); ² N.º. Comp.: número de comparaciones de ensayos diferentes disponibles para cada tratamiento y variable de rendimiento; ³ IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %; ⁴ I^2 : porcentaje de variación entre estudios; ⁵ Egger Valor de p : Prueba de asimetría de Egger para medir el sesgo de publicación; ⁶ ADG: ganancia media diaria; ADFI: ingesta media diaria de alimento; G:F: relación ganancia/alimentación.

Se evaluaron la heterogeneidad entre estudios y el sesgo de publicación (Tabla 2). Los resultados de heterogeneidad (I^2) mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los estudios para todas las comparaciones de tratamientos y parámetros analizados. Los valores de I^2 se situaron por encima del 57,66 % para todas las comparaciones excepto para la ADFI entre YCWE y MT. La prueba de asimetría de Egger no indicó sesgo de publicación ($p > 0,05$) para todos los efectos de tratamiento de ADG, ADFI y G:F (Tabla 2 y Materiales complementarios, Figuras S5 a S7).

2.3. Metarregresión: Efectos de las micotoxinas en niveles inferiores a los reglamentarios

Los cerdos de engorde alimentados con MT en la categoría 1 tuvieron una diferencia media de 78,5 g menos de ADG (Figura 1) con respecto a los alimentados con CTRL ($p < 0,001$). Al mismo tiempo, la inclusión del YCWE derivó en un aumento de la ADG ($p < 0,01$) de 48,0 g con respecto a MT, que fue similar al de CTRL ($p = 0,888$). Aunque la ADG se vio afectada en los ensayos de la categoría 1, la ADFI y la G:F no se vieron alteradas por MT o YCWE (Figuras 2 y 3).

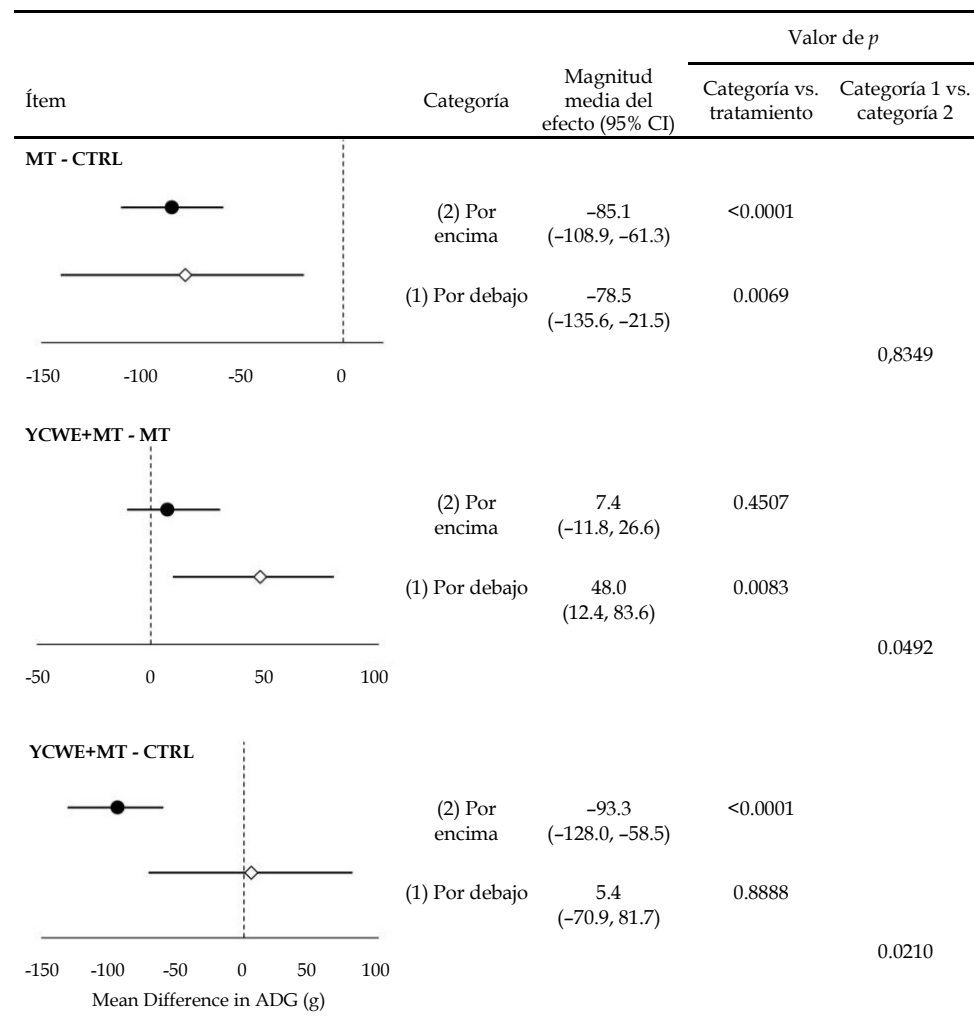


Figura 1. Estimaciones de la magnitud media del efecto con un intervalo de confianza del 95 % (95% CI) para la ganancia media diaria (ADG) expresada en gramos de los cerdos de engorde, a partir de la metarregresión de efectos mixtos, entre los tratamientos de micotoxinas y control (MT - CTRL), los de extracto de pared celular de levadura con exposición a micotoxinas (YCWE, Mycosorb®, Alltech, Inc.) y micotoxinas solas (YCWE + MT - MT), y los de YCWE y control (YCWE - CTRL). Cada ensayo utilizado en esta metarregresión se clasificó en una de las dos categorías: (1) dentro o por debajo (rombos blancos) o (2) por encima (círculos negros) de los niveles reglamentarios de la UE y los EE. UU. con respecto a la presencia de micotoxinas en alimentos para el ganado porcino.

La evaluación de los tratamientos de categoría 2 indicó que los cerdos alimentados con MT tenían una ADG más baja (Figura 1) que CTRL por una diferencia media de 85,1 g ($p < 0,0001$). Esta reducción de la ADG no fue diferente de la pérdida de ganancia observada en la categoría 1. La inclusión del YCWE en la categoría 2 no provocó una diferencia significativa de la ADG con respecto a MT, aunque fue numéricamente mayor. Sin embargo, sí hubo una diferencia entre los resultados de las categorías 1 y 2 con respecto a la inclusión del YCWE ($p < 0,05$). La ADFI (Figura 2) de los cerdos alimentados con MT en la categoría 2 se redujo ($p < 0,0001$) en 166 g, no observándose diferencias con respecto a la categoría 1. La alimentación con YCWE tendió ($p = 0,062$) a dar como resultado una ADFI mayor que la alimentación solo con MT en 25,3 g, si bien no recuperó completamente el nivel de CTRL. La G:F no se vio alterada por las MT o el YCWE en los ensayos de la categoría 2 (Figura 3).

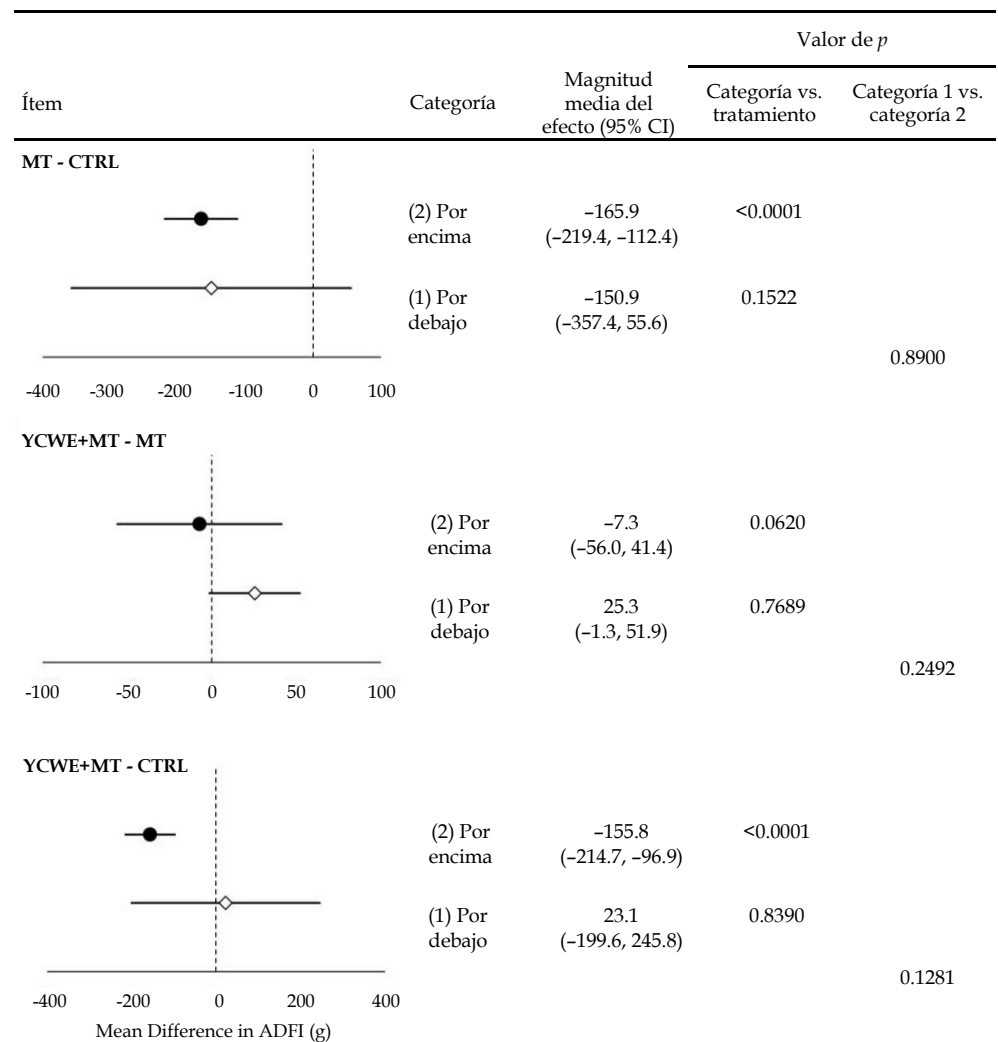


Figura 2. Estimaciones de la magnitud media del efecto para la ingesta media diaria de alimento (ADFI) expresada en gramos de los cerdos de engorde, a partir de la metarregresión de efectos mixtos, entre los tratamientos de micotoxinas y control (MT - CTRL), los de extracto de pared celular de levadura con exposición a micotoxinas (YCWE, Mycosorb, Alltech, Inc.) y micotoxinas solas (YCWE + MT - MT), y los de YCWE y control (YCWE - CTRL). Cada ensayo utilizado en esta metarregresión se clasificó en una de las dos categorías: (1) dentro o por debajo (rombos blancos) o (2) por encima (círculos negros) de los niveles reglamentarios de la UE y los EE. UU. con respecto a la presencia de micotoxinas en alimentos para el ganado porcino.

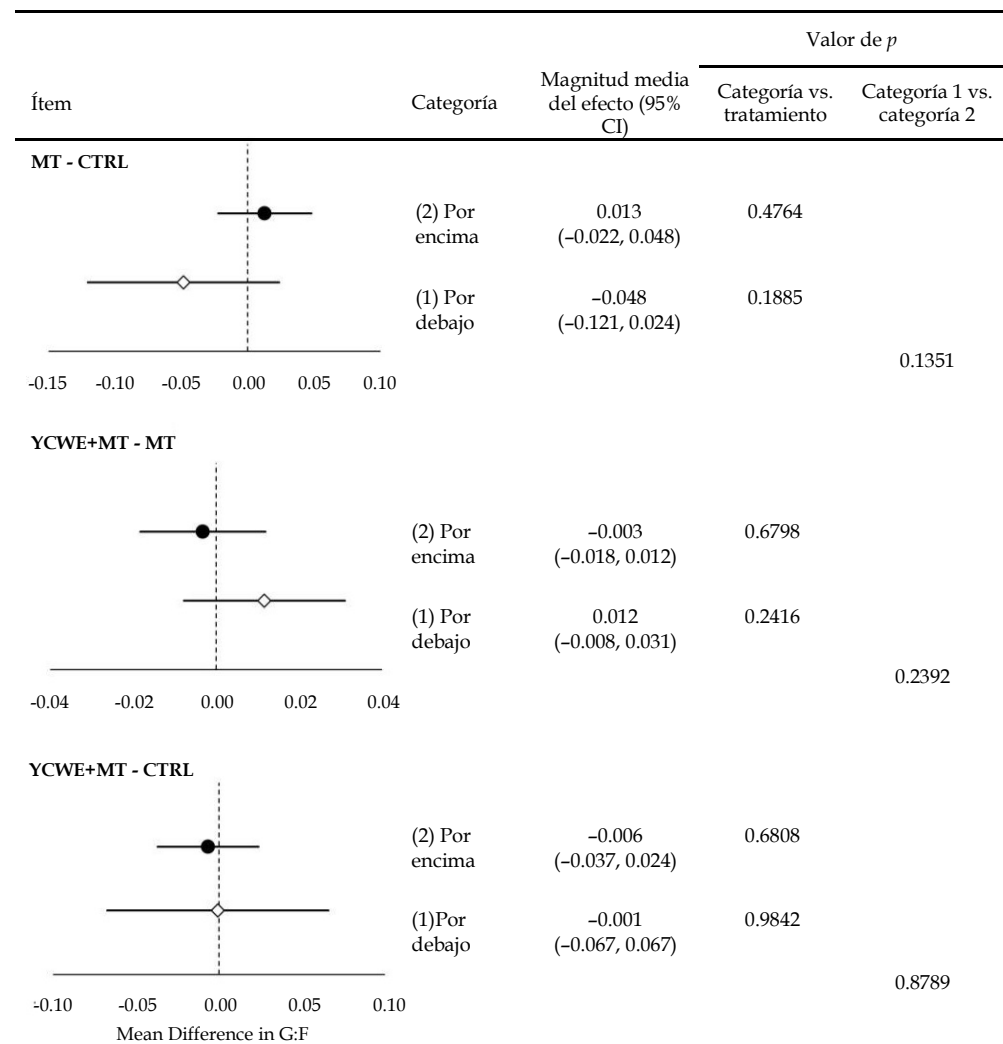


Figura 3. Estimaciones de la magnitud media del efecto para la relación ganancia/alimentación (G:F) de los cerdos de engorde, a partir de la metarregresión de efectos mixtos, entre los tratamientos de micotoxinas y control (MT - CTRL), los de extracto de pared celular de levadura con exposición a micotoxinas (YCWE, Mycosorb, Alltech, Inc.) y micotoxinas solas (YCWE + MT - MT), y los de YCWE y control (YCWE - CTRL). Cada ensayo utilizado en esta metarregresión se clasificó en una de las dos categorías: (1) dentro o por debajo (rombos blancos) o (2) por encima (círculos negros) de los niveles reglamentarios de la UE y los EE. UU. con respecto a la presencia de micotoxinas en alimentos para el ganado porcino.

3. Discusión

El presente metaanálisis con metarregresión se centró en el uso de YCWE durante la exposición a micotoxinas como método de gestión de micotoxinas en cerdos. Utilizando datos procedentes de 23 referencias (30 tratamientos diferentes con micotoxinas), esta investigación estudió los beneficios del uso de este adsorbente para favorecer el rendimiento del crecimiento. Los resultados indicaron que las micotoxinas de diferentes tipos y concentraciones pueden tener un impacto general en el rendimiento de los cerdos de engorde, lo que resulta en una reducción significativa de la ADG en 84,0 g y la ADFI en 165,0 g. Un metaanálisis publicado anteriormente, que incluía una base de datos de 85 artículos publicados, también indicó que las micotoxinas desempeñan un papel en la ganancia y la ingesta de alimento de los cerdos [44]. En ese estudio, los datos mostraron que las mezclas de micotoxinas redujeron significativamente la ganancia diaria en 135 g y la ingesta diaria de alimento en 270 g. Estos efectos son mayores de lo que notificamos, pero dentro de una amplitud similar, considerando las diferencias en el tipo y contenido de micotoxinas entre los dos metaanálisis. Por el contrario, en otro metaanálisis se notificó que los efectos de las micotoxinas sobre la ADG de los cerdos eran más similares a nuestros resultados, con una diferencia media de 80 g/d de ganancia en la investigación en la que los cerdos consumieron DON en contraposición a 69 g/d la de FUM [45]. En cualquiera de estos

ensayos, podrían surgir ligeras diferencias debido a las micotoxinas presentes y las posibles interacciones entre micotoxinas [46-48]; las diversas formas [49,50], como las formas conjugadas [51], o las micotoxinas no consideradas, como las toxinas emergentes [52-54].

El efecto de las micotoxinas sobre la eficiencia alimentaria de los cerdos puede ser controvertido, ya que se notifican resultados contradictorios. A diferencia de los resultados del presente trabajo, que no mostraron ningún impacto en la eficiencia, Holanda y Kim [16] notificaron que DON y FUM aumentaron la G:F, ZEA disminuyó la G:F y las aflatoxinas (AFs) no tuvieron ningún impacto. Sin embargo, en otros ejemplos, las micotoxinas tuvieron efectos opuestos, donde las AFs, DON y FUM redujeron la G:F y la ZEA no tuvo ningún impacto [44,45]. Estos efectos variables sobre la eficiencia parecen depender no solo del tipo de micotoxina, sino también de la concentración y de otros factores como la edad y el sexo de los cerdos [44]. La falta de significancia en la G:F en el presente metaanálisis puede deberse a esas diferencias y/o a una combinación de efectos.

Se pueden añadir agentes desintoxicantes de micotoxinas al alimento para contrarrestar los efectos de las micotoxinas en los animales. Esos productos varían en su composición y modo de acción [16,55-57]). El YCWE estudiado aquí contiene una combinación de carbohidratos insolubles asociados con una red parietal compleja, que han mostrado propiedades de adsorción hacia una variedad de micotoxinas, entre las que se incluyen AFB1, ZEA, DON y FUM, y mantienen esta adsorción durante los cambios de pH del tracto intestinal [14,16]. Específicamente, los β -D-glucanos en la pared celular de la levadura son en gran medida responsables de la interacción con las micotoxinas mediante las fuerzas de Van der Waals y los débiles enlaces de hidrógeno. Una vez unidas a YCWE, es menos probable que las micotoxinas ejerzan efectos negativos en los sistemas inmunitario, intestinal, endocrino y en los órganos internos del animal. Un metaanálisis publicado anteriormente con pollos de engorde mostró los beneficios del uso de YCWE durante la exposición a micotoxinas con mayor ganancia e ingesta de alimento, menor índice de conversión alimenticia y menor mortalidad [58]. En el presente metaanálisis con cerdos, los resultados también mostraron la tendencia a una mayor ADG en general, según la comparación de varios ensayos que contemplaban todos los niveles de micotoxinas. Aunque la investigación realizada en pollos de engorde resulta útil, los cerdos pueden tener una respuesta diferente a las micotoxinas y a las estrategias de mitigación. Debido a una variedad de factores, como la falta de transformación microbiana previa al intestino de algunas micotoxinas y el aumento de la afinidad de los receptores celulares hacia otras, en general, se considera que los cerdos tienen una mayor sensibilidad a las micotoxinas, lo que los convierte en uno de los animales más afectados. [59], incluso tratándose de dosis bajas [60-62].

Aunque puede resultar interesante ver el impacto general de las micotoxinas en el rendimiento porcino, quizás sean más útiles los resultados de la metarregresión que investiga el efecto del nivel de contaminación por micotoxinas como covariable. Los ensayos en los que todas las micotoxinas notificadas se situaban dentro o por debajo de los niveles recomendados por las normativas de la UE y de EE. UU. se incluyeron en la categoría 1, mientras que aquellos en los que al menos una micotoxina estaba por encima de los niveles recomendados se incluyeron en la categoría 2. Esta covariable (nivel de micotoxinas) se aplicó para comparar los efectos en el rendimiento del crecimiento con o sin YCWE en niveles de exposición que eran más bajos y, por lo tanto, más probables de ser experimentados diariamente en condiciones de campo habituales (es decir, la categoría 1) frente a niveles más altos de micotoxinas, que es probable que se consuman de manera más esporádica (es decir, la categoría 2). Adaptar más covariables disminuiría el tamaño de la muestra entre categorías, aumentaría la varianza y no proporcionaría información a la hora de identificar relaciones causales. Además, los tamaños de muestra pequeños entre categorías y los análisis repetidos con diferentes covariables pueden aumentar la probabilidad de cometer errores de tipo 1 o 2 y reducir la capacidad de identificar relaciones causales. Además, en publicaciones anteriores ya han evaluado algunas otras covariables, como el tipo de micotoxina, sobre el rendimiento del crecimiento de los cerdos [45]. Aunque la información sobre el tipo de micotoxina puede ser útil, los cerdos pueden estar más expuestos con mayor frecuencia a múltiples micotoxinas en lugar de a una sola [2]. Así pues, los resultados del presente metaanálisis con metarregresión que estudia los niveles de micotoxinas inferiores o superiores a los reglamentarios podrían constituir un enfoque científico original y un conocimiento novedoso de los efectos reales experimentados en las granjas debido a la exposición crónica y a múltiples micotoxinas.

Se podría esperar que los niveles de micotoxinas en la categoría 2 afecten al rendimiento de los cerdos; por ejemplo, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de DON redujeron la tasa de crecimiento de las lechonas, aumentando el tiempo para alcanzar los 110 kg en 14,1 días [47]. Sin embargo, la presente investigación sostiene que las micotoxinas que se encuentran dentro o por debajo de los niveles recomendados por la UE y EE. UU. aún pueden afectar al rendimiento de los cerdos.

Con frecuencia se detectan concentraciones inferiores a las reglamentarias [2,63–65] y podrían inducir mayor presión sobre los sistemas económicos de producción animal [66,67]. Esta consideración no se contempla a menudo en la normativa, la cual se centra exclusivamente en la seguridad del alimento y la salud animal. Por ejemplo, los resultados de este metaanálisis mostraron que los cerdos alimentados con MT tenían una ADG menor que los alimentados con CTRL en 78,5 g. De manera similar, los estudios que suministraron a los cerdos una combinación de DON y ZEA en cantidades cercanas al límite reglamentario de la UE notificaron una pérdida de ganancia de alrededor de 46 g/día [10]. Si bien el objetivo del presente metaanálisis era averiguar cómo el rendimiento del crecimiento puede verse alterado por niveles más bajos de micotoxinas, es importante no olvidar otros parámetros de salud. En investigaciones publicadas anteriormente se ha demostrado que 50 µg/kg de OTA pueden afectar a la inmunidad de los cerdos, como demuestra el aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias [68]. Muchas toxinas afectan en primer lugar a la salud intestinal. Por ejemplo, tanto el DON como los alcaloides del cornezuelo en niveles cercanos al límite reglamentario de la UE redujeron la altura de las vellosidades intestinales [69,70], lo que podría afectar a la salud digestiva. La alimentación de los cerdos con 800 µg/kg de DON redujo la diversidad y abundancia de microorganismos en el colon [8], mientras que 750 µg/kg de DON durante la exposición al virus de la diarrea epidémica porcina aumentaron la tasa de diarrea [69]. Estos efectos sobre la salud intestinal podrían afectar a la absorción de energía y nutrientes, la morbilidad y la mortalidad, y alterar la homeostasis [71,72]. Curiosamente, y en contraste con estos efectos negativos mencionados sobre la salud y la función intestinal, niveles más bajos de toxina T-2 de 15 o 83 µg/kg están implicados en la reducción de los niveles de *Salmonella typhimurium* en el contenido intestinal de los cerdos [73]. A pesar de este efecto, los cerdos alimentados con 83 µg/kg continuaron reduciendo la ganancia de peso. Los niveles más bajos de micotoxinas también pueden estar implicados en daños físicos, como la necrosis de la cola. Un estudio de caso de Van Limbergen et al. [74] notificó una alta prevalencia de DON en muestras de alimento de piaras de cerdos con altas tasas de necrosis de la cola. El nivel medio de DON fue de 484 212 µg/kg en granjas con casos de necrosis clínica de la cola. En este informe, los cerdos que consumieron estas concentraciones crónicas de DON también tuvieron menos lechones destetados por cerda al año [74].

Con respecto al uso de YCWE, esta investigación pudo reconocer propiedades beneficiosas adicionales al completar una metarregresión que contemplaba la clasificación de las concentraciones de micotoxinas en categorías utilizando los umbrales establecidos por la normativa. Durante la exposición a niveles más bajos de micotoxinas, que se ajustan a la definición de la categoría 1, los cerdos alimentados con YCWE + MT tuvieron una ADG significativamente mayor, con una diferencia media de 48,0 g, igualando a la de los cerdos alimentados con CTRL. Las concentraciones de micotoxinas en los ensayos de la categoría 1 estaban dentro o por debajo de los límites recomendados por la normativa y, por lo tanto, se trataba de niveles que los productores de cerdos podían encontrarse a diario. Un estudio realizado entre 2013 y 2019 mostró que el 75 % de las muestras de grano de maíz de EE. UU. recogidas en la cosecha contenían 914 µg/kg de DON y 4750 µg/kg de FB1 [2]. Así pues, en las exposiciones habituales a las micotoxinas, el uso de YCWE puede ser un método eficaz para recuperar el rendimiento óptimo del crecimiento. Además, a medida que aumentaron los niveles de micotoxinas (ensayos de la categoría 2), la ADG y la ADFI continuaron siendo numéricamente mejores al utilizar YCWE. Hubo una gran variación en los niveles de micotoxinas en los ensayos de la categoría 2, específicamente hasta 6100 µg/kg de DON, hasta 14 000 µg/kg de FUM y hasta 1300 µg/kg de ZEA, también con niveles altos de AF notificados en ciertos ensayos. Como tal, la categoría 2 tuvo un rango más amplio de concentraciones de micotoxinas que la categoría 1 y podría ser la causa de la significación reducida (aunque aún numéricamente mayor) observada al utilizar YCWE en las exposiciones de la categoría 2.

Es probable que los nutricionistas y los productores de ganado porcino se basen en la mejora del rendimiento del crecimiento a la hora de considerar el uso de una solución para la gestión de las micotoxinas. Sin embargo, el uso de YCWE en la exposición a micotoxinas podría tener otros beneficios para la salud de los cerdos que no fueron evaluados en nuestro metaanálisis debido a un número limitado de ensayos disponibles, pero que podrían ser importantes en las granjas. Por ejemplo, en dietas contaminadas naturalmente por micotoxinas de *Fusarium*, el YCWE ayudó indirectamente a mantener la neuroquímica cerebral del cerdo mediante un aumento limitado de la serotonina cerebral y del ácido hidroxindolacético, lo que a su vez evitó una reducción de la ingesta de alimento y del letargo asociados a la contaminación por *Fusarium* [75]. Además, se demostró que los cerdos que consumieron YCWE durante la exposición a micotoxinas tenían niveles más bajos de estrés oxidativo [33,76], el estado de las inmunoglobulinas era más fuerte [33., 39], y sufrían menos impactos negativos de

las micotoxinas en la morfología del tracto intestinal [13,41]. Además, el estudio que investigó el microbioma intestinal indicó que el YCWE podría desempeñar un papel en la reducción de bacterias patógenas al tiempo que se preserva la flora microbiana comensal en el tracto gastrointestinal en varias especies de animales y peces [33,77].

4. Conclusiones

Los resultados de este metaanálisis de efectos aleatorios con metarregresión mostraron que el consumo de alimentos contaminados por micotoxinas, tanto en niveles iguales o inferiores como en niveles superiores a los reglamentarios podría afectar negativamente al rendimiento del crecimiento de los cerdos. Es importante destacar que este metaanálisis también proporciona información útil a los nutricionistas y productores de ganado porcino acerca de la gestión de micotoxinas mediante el uso de YCWE, respaldando especialmente su uso en los casos en los que las micotoxinas se sitúan en niveles que es habitual encontrar en el campo. En este caso, el rendimiento de los cerdos no solo aumentó y mejoró con respecto a la exposición a micotoxinas por sí sola, sino que también volvió al nivel del de los cerdos que no consumieron micotoxinas. Como tal, se podría recomendar el uso de YCWE en las raciones en una tasa media de aproximadamente 2,0 kg/tonelada para restablecer los niveles óptimos de rendimiento y rentabilidad en las operaciones porcinas.

5. Materiales y métodos

5.1. Búsqueda bibliográfica y selección de referencias.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en abril de 2022. En este metaanálisis se utilizaron tanto estudios publicados como informes de ensayos no publicados que evaluaban el efecto de la inclusión del YCWE (Mycosorb®, Alltech Inc., KY, EE. UU.) durante la exposición a micotoxinas en el impacto del rendimiento de los cerdos de engorde. El extracto de pared celular de YCWE constituye entre el 15 y el 30 % del peso seco de la célula de *Saccharomyces cerevisiae* utilizada y se compone principalmente de β -(1,3)-D-glucanos y β -(1,6)-D-glucanos (definidos como glucanos, que se han correlacionado con la actividad de adsorción de micotoxinas y representaron entre el 25 y el 35 % de la masa del extracto de pared celular de levadura), manoproteínas (que aportan no menos del 18 % de la proteína de la pared celular) y quitina. Estos componentes se unen formando complejos macromoleculares mediante enlaces covalentes, que se ensamblan a su vez para formar la pared intacta, a menudo descrita como un «bloque de construcción flexible» [78,79] que forma una red tridimensional que rodea toda la célula. Esta red se mantiene unida mediante alineamientos locales entre secuencias de moléculas de β -(1,3)-D-glucano, lo que permite la formación de múltiples enlaces de hidrógeno. El material arcilloso está presente en los productos analizados como agente antiaglomerante, sin llegar a exceder la tasa de inclusión del 2 % dentro del material.

La búsqueda de bibliografía publicada se realizó a través de bases de datos en línea (Google Scholar, Agricola, PubMed). En todas las búsquedas se incluyeron las palabras clave «micotoxinas» y «cerdos» o «porcino», junto con al menos una de las siguientes palabras clave: «extracto de pared celular de levadura», «glucomanano esterificado», «polímero de glucomanano», «Mycosorb®» o «Alltech». No se establecieron restricciones de fecha o región en los motores de búsqueda. Además, en este metaanálisis se incluyeron ensayos no publicados disponibles a partir de presentaciones en conferencias o procedentes de la base de datos interna de Alltech para proporcionar una gama más amplia de datos. Aumentar el número y las fuentes de datos, incluyendo los datos no publicados, puede reducir la posibilidad de que se produzca un sesgo de publicación [80,81].

Tras la búsqueda bibliográfica, tanto las investigaciones publicadas como las no publicadas se sometieron a un cribado de selección de acuerdo a las siguientes condiciones: (1) los ensayos se habían realizado con cerdos en destete o con cerdos de engorde y finalización; (2) la investigación contenía al menos un tratamiento con MT, así como al menos un tratamiento con YCWE + MT; (3) se prefería, aunque no se requería, la inclusión de un tratamiento de control sin micotoxinas detectables o con un contenido mínimo de micotoxinas (CTRL); (4) se requería información sobre el tipo y la concentración de micotoxinas; (5) se requería la tasa de inclusión del YCWE; (6) se proporcionaba al menos una variable del rendimiento, incluyendo la ADG, la ADFI y la G:F; y (7) el ensayo notificaba el número de días del período experimental y el número de animales. En la sección Materiales complementarios, Figura S1, se muestra un diagrama de flujo PRISMA que muestra el proceso de revisión sistemática, siguiendo los pasos del proceso de recopilación de datos descrito por Page et al. [82].

Para evaluar más a fondo el impacto de los diferentes niveles de micotoxinas en el rendimiento de los cerdos, se aplicaron técnicas de metarregresión para situar cada ensayo dentro de la categoría (1), cuando todas las micotoxinas notificadas se encontraban dentro o

por debajo de los límites recomendados por las normativas de la UE y de EE. UU. en relación con los alimentos acabados para el ganado porcino (Tabla 3); o de la categoría (2), cuando al menos una de las micotoxinas notificadas estaba por encima de estos límites. Se utilizó una combinación de niveles reglamentarios para establecer los límites entre categorías; en concreto se utilizaron los niveles establecidos por la UE para todas las micotoxinas enumeradas en la Tabla 3, a excepción del DON. Se empleó la cantidad recomendada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de 1000 µg/kg para el DON [83], en lugar de la recomendación de 900 µg/kg de la UE [5] con el fin de incluir dos ensayos adicionales en la categoría 1 (ensayos [24] y [27]) para lograr una mejor distribución general de los ensayos de la categoría. Estos dos ensayos tenían niveles de DON de 990 µg/kg [24] y 1000 µg/kg [27]. Se emplearon los límites adecuados a la edad de los cerdos de cada ensayo, tanto en destete como de engorde, si se especificaban unas pautas diferentes para ese tipo de micotoxina. No se han publicado los límites para el total de tricotecnos tipo B; por lo que en este caso se utilizaron las pautas aplicables al DON. Además, la AF estaba presente en varios ensayos. No existen niveles reglamentarios para la AF, por lo que no se tuvo en cuenta en el desglose de las categorías, si bien todos los ensayos con AF pertenecían a la categoría 2 debido a las concentraciones más altas de otras micotoxinas.

Tabla 3. Valores orientativos de micotoxinas establecidos por la normativa y utilizados como referencia para la determinación de las categorías 1 y 2 de la metarregresión. Los límites se basan en los sugeridos para los alimentos acabados para el ganado porcino [5–7,83].

Micotoxina	Valores orientativos (µg/kg)	
	Inmaduro	De finalización
Aflatoxinas	5	20
Ocratoxina A	50	50
Deoxivalenol	1000	1000
Toxinas T-2 + HT-2	250	250
Fumonisinina B1 + B2	5000	5000
Zearalenona	100	250

5.2. Extracción de datos

El impacto de los tratamientos con MT y YCWE + MT en los cerdos se evaluó a través de las variables de rendimiento de la ADG, la ADFI y la G:F. La ganancia media diaria se proporcionó en todos los ensayos excepto en dos. El último de ellos proporcionó en su lugar la ganancia de peso total. En estos dos casos, calculamos la ADG utilizando la ganancia total publicada dividida entre el número de días del ensayo. Hubo cuatro fuentes que no proporcionaron información sobre la ingesta de alimento, pero todas las demás proporcionaron la ADFI. La mayoría de las referencias proporcionaron la G:F, pero hubo cinco que proporcionaron la relación de conversión alimenticia (es decir, la relación alimentación/ganancia). En estos casos, la G:F se calculó manualmente a partir de los resultados de la ADG y la ADFI. Además, un ensayo no proporcionó información sobre la eficiencia alimentaria o la ADFI; por lo tanto, solo se utilizó la ADG para este ensayo.

5.3. Análisis estadístico

5.3.1. Metaanálisis

Las magnitudes medias del efecto se calcularon a partir de las diferencias medias brutas de cada variable de respuesta (es decir, ADG, ADFI o G:F) de los grupos de tratamiento (CTRL, MT y YCWE + MT) notificados en cada estudio. También se recogieron el error estándar (SEM) y el tamaño de la muestra para cada grupo de tratamiento de cada ensayo. Cuando no se notificó el SEM, se calculó un SEM medio para cada grupo de tratamiento a partir de los estudios disponibles, que sirvió como valor para los datos faltantes.

Se empleó un metaanálisis jerárquico de efectos aleatorios como primer paso del análisis [58,84,85], que asumió una heterogeneidad a priori en las magnitudes medias del efecto entre estudios debido a las diferencias en el diseño y la metodología experimentales [19]. Un metaanálisis es un método estadístico formal y cuantitativo que se utiliza para evaluar e integrar sistemáticamente los resultados de un conjunto de investigaciones con el fin de extraer conclusiones [17]. Los resultados del metaanálisis pueden generar una estimación más precisa de los efectos del tratamiento que cualquier estudio individual como resultado de los datos reunidos. El modelo de efectos aleatorios incorpora una estimación de la variación o heterogeneidad entre estudios [18]. El modelo de metaanálisis se expresó de la siguiente manera:

$$\hat{\theta}_i = \mu + e_i + \zeta_i \quad (1)$$

donde θ_i es la magnitud del efecto observada en el i -ésimo estudio, μ representa una magnitud media real del efecto a partir de una distribución de magnitudes reales del efecto, e_i es el error de muestreo asociado a $e_i \sim N(0, v_i)$ y ζ_i es el error asociado a la distribución de magnitudes del efecto (es decir, a la heterogeneidad entre los estudios) con $\zeta_i \sim N(0, \tau^2)$. La varianza muestral (v_i) se utilizó a partir de los estudios o se imputó mediante el método descrito anteriormente. La varianza asociada a la distribución de las magnitudes del efecto (τ^2) se obtuvo mediante la estimación por máxima verosimilitud restringida [86]. No se utilizó la transformación de datos para seguir una distribución normal de las estimaciones.

Se generaron gráficos en embudo para investigar el sesgo de publicación. Los gráficos en embudo son diagramas de dispersión que representan las estimaciones del efecto de ensayos individuales en función de la precisión del estudio [87]. Las estimaciones del efecto para estudios más grandes serán más estrechas, mientras que los estudios más pequeños se dispersarán más ampliamente en la parte inferior del gráfico. El sesgo de publicación se cuantificó mediante el uso de la prueba de Egger [88]. La prueba de Egger examina la asimetría en los gráficos en embudo de la magnitud del efecto y el SEM, y puede sugerir un sesgo de publicación. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó utilizando el estadístico de heterogeneidad calculado (I^2) [89,90]. La heterogeneidad es una medida de la diversidad de efectos entre los estudios y puede detectarse si la variación entre los resultados es superior a la esperada por azar [91]. Este estadístico se calcula de la siguiente manera:

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\% \quad (2)$$

donde Q es el estadístico de chi-cuadrado calculado y df son los grados de libertad asociados a una comparación. Los valores de heterogeneidad calculados (I^2) representan diferencias no contempladas en las magnitudes medias del efecto entre los tratamientos (CTRL, MT y YCWE + MT) para cada variable de respuesta (ADG, ADFI, y G:F). Los valores menores de I^2 (< 50 %) indican una menor heterogeneidad, mientras que los valores mayores (> 50 %) indican una mayor heterogeneidad [17,89]. Entre todos los análisis, los valores de I^2 oscilaron entre el 26 y el 92 %. En otros trabajos de metaanálisis se notifica una amplitud similar en los valores de I^2 [87]. Se planteó la hipótesis de que la división de los ensayos por contenido de micotoxinas explicaría una variabilidad adicional no contemplada en los metaanálisis generales.

5.3.2. Metarregresión de efectos mixtos

La heterogeneidad no contemplada se exploró examinando los efectos de la concentración de micotoxinas (la covariable) en el metaanálisis general mediante la metarregresión de efectos mixtos. Cada ensayo se clasificó en una de las dos categorías, 1 o 2, descritas anteriormente. Estas dos categorías se eligieron una forma de evaluar los efectos de las micotoxinas en niveles inferiores a los reglamentarios y que, por lo tanto, pueden encontrarse habitualmente en las granjas o en niveles superiores a los reglamentarios, que pueden encontrarse de manera más esporádica. Como tal, para examinar los efectos de la concentración de micotoxinas en el rendimiento de los cerdos, se empleó una metarregresión de efectos mixtos [87,92]. El modelo se especificó de la siguiente manera:

$$\hat{\psi}_i = \psi + \beta x_i + e_i + \zeta_i \quad (3)$$

donde $e_i \sim N(0, v_i)$ y $\zeta_i \sim N(0, \tau^2)$. El modelo estima la magnitud media del efecto (ψ_i) en el i -ésimo estudio como una función del covariable nivel de micotoxinas (x_i) con un coeficiente de regresión β . Los términos de error e_i y ζ_i se definieron previamente a partir de nuestro metaanálisis general. Los coeficientes de metarregresión calculados se utilizaron para describir las relaciones lineales entre las magnitudes medias del efecto de los grupos de tratamiento (CTRL, MT y YCWE + MT) y las variables de respuesta (ADG, ADFI y G:F) para los dos niveles de categorías. Se evaluaron dos regresiones que incluían o excluían el término del intercepto. En primer lugar, se realizó una prueba de metarregresión sin intercepto, que permitió examinar cómo los subgrupos (categorías 1 y 2) influyeron en las dos magnitudes medias del efecto que se comparaban y si esas magnitudes del efecto eran estadísticamente distintas de cero. En segundo lugar, se realizó una prueba de metarregresión con intercepto, que permitió determinar si había diferencias estadísticas en la magnitud media del efecto entre las dos categorías de concentraciones de micotoxinas. El metaanálisis de efectos aleatorios y la metarregresión se llevaron a cabo utilizando R [93], RStudio (versión 1.4.1106, RStudio, Boston, MA, EE. UU.) [94] y el paquete metafor («META-analysis FOor R») [95].

La significación estadística se estableció en un valor alfa inferior a 0,05, considerándose una tendencia cuando se situaba entre 0,05 y 0,10.

Materiales complementarios: El siguiente material de apoyo se puede descargar en: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/toxins15100596/s1>, Figura S1: Diagrama de flujo PRISMA que muestra la búsqueda, el cribado y la selección final de los ensayos incluidos en el metaanálisis de efectos aleatorios con metarregresión que investiga la influencia de las micotoxinas con o sin suplementación de extracto de pared celular de levadura (Mycosorb®, Alltech Inc.) en los cerdos de engorde; Figura S2: Diagramas de bosque que muestran la diferencia media en la ganancia media diaria de los cerdos de engorde a partir del metaanálisis general de efectos aleatorios; Figura S3: Diagramas de bosque que muestran la diferencia media en la ingesta media diaria de alimento de los cerdos de engorde a partir del metaanálisis general de efectos aleatorios; Figura S4: Diagramas de bosque que muestran la diferencia media en la relación ganancia/alimentación de los cerdos de engorde a partir del metaanálisis general de efectos aleatorios; Figura S5: Gráficos en embudo para evaluar el sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectos aleatorios para la ganancia media diaria; Figura S6: Gráficos en embudo para evaluar el sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectos aleatorios para la ingesta media diaria de alimento; Figura S7: Gráficos en embudo para evaluar el sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectos aleatorios para la relación ganancia/alimentación.

Contribuciones del autor: Conceptualización: A.C.W., D.M.W., N.A. y A.Y.; Metodología: A.C.W. y D.M.W.; Software: D.M.W.; Análisis formal: A.C.W. y D.M.W.; Investigación: A.C.W.; Curación de datos: A.C.W. y D.M.W.; Escritura (borrador original): A.C.W. y D.M.W.; Redacción (revisión y edición): A.C.W., D.M.W., N.A. y A.Y.; Visualización: A.C.W.; Supervisión: N.A.; Administración del proyecto: N.A. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: Esta investigación no recibió financiación externa.

Conflictos de interés: Los autores A.C.W., A.Y. y N.A. son empleados de Alltech, que produce y comercializa Mycosorb®, el producto comercial evaluado en este metaanálisis.

Referencias

1. Devreese, M.; De Backer, P.; Croubels, S. Overview of the most important mycotoxins for the pig and poultry husbandry. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.* **2013**, *82*, 171–180. [Ref. cruzada]
2. Weaver, A.C.; Weaver, D.M.; Adams, N.; Yiannikouris, A. Co-Occurrence of 35 Mycotoxins: A Seven-Year Survey of Corn Grain and Corn Silage in the United States. *Toxins* **2021**, *13*, 516. [Ref. cruzada] [PubMed]
3. Moretti, A.; Pascale, M.; Logrieco, A.F. Mycotoxin risks under a climate change scenario in Europe. *Trends Food Sci. Technol.* **2019**, *84*, 38–40. [Ref. cruzada]
4. Pierron, A.; Alassane-Kpembé, I.; Oswald, I.P. Impact of mycotoxin on immune response and consequences for pig health. *Anim. Nutr.* **2016**, *2*, 63–68. [Ref. cruzada]
5. Recomendación (UE) 2016/1319 de la Comisión de 29 de julio de 2016 que modifica la Recomendación 2006/576/CE por lo que se refiere al deoxinivalenol, la zearalenona y la ocratoxina A en los alimentos para animales de compañía (Texto pertinente a efectos del EEE). *Diario Oficial de la Unión Europea* **2016**, *208*, 58–59. Disponible en línea: <http://data.europa.eu/eli/reco/2016/1319/oj> (consultado el 1 de julio de 2021).
6. Reglamento (UE) N° 574/2011 de la Comisión de 16 de junio de 2011 por el que se modifica el anexo 1 de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo con respecto a los contenidos máximos de nitritos, melamina, Ambrosia spp., y a la transferencia de determinados coccidiostáticos e histomonóstatos, y por la que se consolidan sus anexos I y II (Texto pertinente a efectos del EEE). *Diario Oficial de la Unión Europea* **2011**, *159*, 7–24. Disponible en línea: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/574/oj> (consultado el 10 de noviembre de 2021).
7. Recomendación de la Comisión (UE) de 27 de marzo de 2013 sobre la presencia de toxinas T-2 y HT-2 en los cereales y los productos a base de cereales (Texto pertinente a efectos del EEE). *Diario Oficial de la Unión Europea* **2013**, *91*, 12–15. Disponible en línea: <http://data.europa.eu/eli/reco/2013/165/oj> (consultado el 10 de noviembre de 2021).
8. Moon, S.-H.; Koh, S.-E.; Oh, Y.; Cho, H.-S. Exposure to low concentrations of mycotoxins triggers unique responses from the pig gut microbiome. *Korean J. Vet. Serv.* **2020**, *43*, 39–44. [Ref. cruzada]
9. Oswald, I.P.; Desautels, C.; Ladditte, J.; Fournout, S.; Peres, S.Y.; Odin, M.; Le Bars, P.; Le Bars, J.; Fairbrother, J.M. Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, *69*, 5870. [Ref. cruzada]
10. Jia, R.; Liu, W.; Zhao, L.; Cao, L.; Shen, Z. Low doses of individual and combined deoxynivalenol and zearalenone in naturally moldy diets impair intestinal functions via inducing inflammation and disrupting epithelial barrier in the intestine of piglets. *Toxicol. Lett.* **2020**, *333*, 159–169. [Ref. cruzada]
11. Weaver, A.C.; Adams, N.; Yiannikouris, A. Use of technology to assess and monitor multimycotoxin and emerging mycotoxin challenges in feedstuffs. *Appl. Anim. Sci.* **2020**, *36*, 19–25. [Ref. cruzada]

12. Čolović, R.; Puvača, N.; Cheli, F.; Avantaggiato, G.; Greco, D.; Duragić, O.; Kos, J.; Pinotti, L. Decontamination of mycotoxin-contaminated feedstuffs and compound feed. *Toxins* **2019**, *11*, 617. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
13. Weaver, A.C.; King, W.D.; Verax, M.; Fox, U.; Kudupoje, M.B.; Mathis, G.; Lumpkins, B.; Yiannikouris, A. Impact of Chronic Levels of Naturally Multi-Contaminated Feed with *Fusarium* Mycotoxins on Broiler Chickens and Evaluation of the Mitigation Properties of Different Titers of Yeast Cell Wall Extract. *Toxins* **2020**, *12*, 636. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
14. Kolawole, O.; Meneely, J.; Greer, B.; Chevallier, O.; Jones, D.S.; Connolly, L.; Elliott, C. Comparative in vitro assessment of a range of commercial feed additives with multiple mycotoxin binding claims. *Toxins* **2019**, *11*, 659. [[Ref. cruzada](#)]
15. Yiannikouris, A.; Apajalahti, J.; Kettunen, H.; Ojanperä, S.; Bell, A.N.W.; Keegan, J.D.; Moran, C.A. Efficient aflatoxin B1 sequestration by yeast cell wall extract and hydrated sodium calcium aluminosilicate evaluated using a multimodal in-vitro and ex-vivo methodology. *Toxins* **2021**, *13*, 24. [[Ref. cruzada](#)]
16. Holanda, D.M.; Kim, S.W. Mycotoxin occurrence, toxicity, and detoxifying agents in pig production with an emphasis on deoxynivalenol. *Toxins* **2021**, *13*, 171. [[Ref. cruzada](#)]
17. Lean, I.J.; Rabiee, A.R.; Duffield, T.F.; Dohoo, I.R. Invited review: Use of meta-analysis in animal health and reproduction: Methods and applications. *J. Dairy Sci.* **2009**, *92*, 3545–3565. [[Ref. cruzada](#)]
18. Harris, R.J.; Bradburn, M.J.; Deeks, J.J.; Harbord, R.M.; Altman, D.G.; Sterne, J.A.C. Meta: Fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J.* **2008**, *8*, 3–28. [[Ref. cruzada](#)]
19. Bornstein, M.; Hedges, L.V.; Higgins, J.P.T.; Rothstein, H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effect models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods* **2010**, *1*, 97–111. [[Ref. cruzada](#)]
20. Imrey, P.B. Limitations of meta-analyses of studies with high heterogeneity. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e1919325. [[Ref. cruzada](#)]
21. Battaccone, G.; Carboni, G.; Nicolussi, P.; Ligios, C.; Pulina, G. Use of a glucomannan polymer to reduce the effects of mycotoxin-contaminated diets in finishing pigs. *Ital. J. Anim. Sci.* **2007**, *6* (Suplemento 1), 673–675. [[Ref. cruzada](#)]
22. Bobin, A. Use of Mycotoxin Detoxifying Agent for Improving the Health of Fattening Piglets. Tesis de master, lituano Academia de Veterinaria de la Universidad de Ciencias de la Salud de Lituania, Kaunas, Lituania, 2018.
23. Hackl, W.; Spitschack, K.; Zwierz, P.; Spring, P. Effect of yeast cell wall-based toxin adsorbents on performance and health of gilts fed diets containing zearalenone and DON. En Proceedings of the Alltech's 19th Annual Symposium Biotechnology in the Feed and Food Industries, Lexington, KY, EE. UU., 11–14 de mayo de 2003.
24. Holanda, D.M.; Yiannikouris, A.; Kim, S.W. Investigation of the efficacy of a postbiotic yeast cell wall-based blend on newly weaned pigs under a dietary challenge of multiple mycotoxins with emphasis on deoxynivalenol. *Toxins* **2020**, *12*, 504. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
25. Morán, C.A.; Yiannikouris, A.; Keegan, J.D.; Vienola, K.; Apajalahti, J. The Effect of Aflatoxin B1 and Zearalenone on Growing Pigs and the Use of Mycosorb A+. Manuscrito no publicado. 2019.
26. Yiannikouris, A.; Vartiainen, R.; Koivunen, E.; Raatikainen, K.; Apajalahti, J.; Moran, C.A. Effect of Deoxynivalenol and Zearalenone on the Performance of Growing Pigs and the use of Mycosorb A+. Manuscrito no publicado. 2022.
27. Mahan, D. Evaluation of three commercial mycotoxin inhibitors added to vomitoxin (DON) contaminated corn diets for weanling pigs: A report from the NCCC-042, S-1044, and NCERA-89 regional committees on swine nutrition and management. In Proceedings of the Midwest Swine Nutrition Conference, Indianápolis, IN, EE. UU., 9 de septiembre de 2010.
28. Moran, C.A.; Yiannikouris, A.; Keegan, J.D.; Vienola, K.; Apajalahti, J. The effect of Mycosorb A+ and Zearalenone on Growing Pigs. Manuscrito no publicado. 2017.
29. Swamy, H.V.L.N.; Skinner, S.; Groenewegen, P. Economics of Mycosorb® inclusion in nursery pig diets contaminated with low levels of vomitoxin. In Proceedings of the Alltech's 26th International Animal Health and Nutrition Symposium, Lexington, KY, EE. UU., 16–19 de mayo de 2010.
30. Verbrugge, E.; Croubels, S.; Vandenbroucke, V.; Goossens, J.; De Backer, P.; Eeckhout, M.; De Saeger, S.; Boyen, F.; Leyman, B.; Van Parys, A.; et al. A modified glucomannan mycotoxin-adsorbing agent counteracts the reduced weight gain and diminishes cecal colonization of *Salmonella typhimurium* in T-2 toxin exposed pigs. *Res. Vet. Sci.* **2012**, *92*, 1139–1141. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
31. Danicke, S.; Goyarts, T.; Valenta, H. On the specific and unspecific effects of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent on piglets when fed with uncontaminated or with *Fusarium* toxins contaminated diets. *Arch. Anim. Nutr.* **2007**, *61*, 266–275. [[Ref. cruzada](#)]
32. Moran, C.A.; Yiannikouris, A.; Keegan, J.D.; Vienola, K.; Apajalahti, J. The effect of Mycosorb A+ on the uptake of zearalenone from the digestive tract of growing pigs. In Proceedings of the 10th Conference of The World Mycotoxin Forum, Amsterdam, Países Bajos Países Bajos, 12–14 de marzo de 2018.
33. Kim, S.W.; Holanda, D.M.; Gao, X.; Park, I.; Yiannikouris, A. Efficacy of a yeast cell wall extract to mitigate the effect of naturally co-occurring mycotoxins contaminating feed ingredients fed to young pigs: Impact on gut health, microbiome and growth. *Toxins* **2019**, *11*, 633. [[Ref. cruzada](#)]
34. Kong, C.; Park, C.S.; Kim, B.G. Evaluation of a mycotoxin adsorbent in swine diets containing barley naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins. *Rev. Colomb. Cienc. Pecu.* **2016**, *29*, 169–177. [[Ref. cruzada](#)]
35. Nešić, K.; Pupavac, S.; Sinovec, Z.J. Efficacy of different adsorbents in alleviating zearalenone effects on performance of pigs. *Zb. Matice Srp. Prir. Nauk.* **2005**, *108*, 173–179. [[Ref. cruzada](#)]
36. Patience, J.F.; Myers, A.J.; Ensley, S.; Jacobs, B.M.; Madson, D. Evaluation of two mycotoxin mitigation strategies in grow-finish swine diets containing corn-dried distillers grains with soluble naturally contaminated with deoxynivalenol. *J. Anim. Sci.* **2014**, *92*, 620–626. [[Ref. cruzada](#)]

37. Su, J.; Chen, D.; Yu, B.; Wang, X. Effects of feeding diets naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on utilization of nutrients in weaning piglets and the protective effects of the mycotoxin adsorbent Mycosorb®. In Proceedings of the Alltech's 22nd Annual Symposium Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries, Lexington, KY, EE. UU., 24–26 de abril de 2006.
38. Sun, Y.W.; Park, I.; Guo, J.Y.; Weaver, A.C.; Kim, S.W. Impacts of low level aflatoxins in feed and the use of modified yeast cell wall extract on growth and health of nursery pigs. *Anim. Nutr.* **2015**, *1*, 177–183. [Ref. cruzada]
39. Swamy, H.V.L.N.; Smith, T.K.; MacDonald, E.J.; Boermans, H.J.; Squires, E.J. Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on swine performance, brain regional neurochemistry, and serum chemistry and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. *J. Anim. Sci.* **2002**, *80*, 3257–3267. [Ref. cruzada]
40. Swamy, H.V.L.N.; Smith, T.K.; MacDonald, E.J.; Karrow, N.A.; Woodward, B.; Boermans, H.J. Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on growth and immunological measurements of starter pigs, and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. *J. Anim. Sci.* **2003**, *81*, 2792–2803. [Ref. cruzada] [PubMed]
41. Van Le Thanh, B.; Lessard, M.; Chorfi, Y.; Guay, F. The efficacy of anti-mycotoxin feed additives in preventing the adverse effects of wheat naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on performance, intestinal barrier function and nutrient digestibility and retention in weanling pigs. *Can. J. Anim. Sci.* **2015**, *95*, 197–209. [Ref. cruzada]
42. Weaver, A.C.; See, M.T.; Kim, S.W. Protective effect of two yeast based feed additives on pigs chronically exposed to deoxynivalenol and zearalenone. *Toxins* **2014**, *6*, 3336–3353. [Ref. cruzada] [PubMed]
43. Yiannikouris, A.; Vartiainen, R.; Koivunen, E.; Raatikainen, K.; Apajalahati, J.; Moran, C.A. Effect of Mycosorb A+ on the Uptake and Deposition of Deoxynivalenol and Zearalenone in Growing Pigs. In Proceedings of the 14th Conference of The World Mycotoxin Forum, Parma, Italia, 16–18 de mayo de 2022.
44. Andretta, I.; Kipper, M.; Lehnen, C.R.; Hauschild, L.; Vale, M.M.; Lovatto, P.A. Meta-analytical study of productive and nutritional interactions of mycotoxins in growing pigs. *Animal* **2012**, *6*, 1476–1482. [Ref. cruzada] [PubMed]
45. Kipper, M.; Andretta, I.; Ribeiro, A.M.L.; da Silva Pires, P.G.; Franceschina, C.S.; Cardinal, K.M.; de Oliveira Moraes, P.; Schroeder, B. Assessing the implications of mycotoxins on productive efficiency of broilers and growing pigs. *Sci. Agric.* **2020**, *77*, e20180236. [Ref. cruzada]
46. Gerez, J.R.; Pinton, P.; Callu, P.; Grosjean, F.; Oswald, I.P.; Bracarense, A.P.F. Deoxynivalenol alone or in combination with nivalenol and zearalenone induce systemic histological changes in pigs. *Exp. Toxicol. Pathol.* **2015**, *67*, 89–98. [Ref. cruzada]
47. Alassane-Kpembi, I.; Puel, O.; Oswald, I.P. Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* **2015**, *89*, 1337–1346. [Ref. cruzada]
48. Alassane-Kpembi, I.; Puel, O.; Pinton, P.; Cossalter, A.M.; Chou, T.C.; Oswald, I.P. Co-exposure to low doses of the food contaminants deoxynivalenol and nivalenol has a synergistic inflammatory effect on intestinal explants. *Arch. Toxicol.* **2017**, *91*, 2677–2687. [Ref. cruzada]
49. Alizadeh, A.; Braber, S.; Akbari, P.; Kraneveld, A.D.; Garssen, J.; Fink-Gremmels, J. Deoxynivalenol and its modified forms: Are there major differences? *Toxins* **2016**, *8*, 334. [Ref. cruzada]
50. Gratz, S.W.; Currie, V.; Richardson, A.J.; Duncan, G.; Holtrop, G.; Farquharson, F.; Louis, P.; Pinton, P.; Oswald, I.P.; Björkroth, J. Porcine small and large intestinal microbiota rapidly hydrolyze the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside and release deoxynivalenol in spiked batch cultures in vitro. *Appl. Environ. Microbiol.* **2018**, *84*, e02106-17. [Ref. cruzada]
51. Broekaert, N.; Devreese, M.; Van Bergen, T.; Schauvliege, S.; De Boevre, M.; De Saeger, S.; Vanhaecke, L.; Berthiller, F.; Michlmayr, H.; Malachová, A.; et al. In vivo contribution of deoxynivalenol-3- β -d-glucoside to deoxynivalenol exposure in broiler chickens and pigs: Oral bioavailability, hydrolysis and toxicokinetics. *Arch. Toxicol.* **2016**, *91*, 699–712. [Ref. cruzada]
52. Kolf-Clauw, M.; Sassahara, M.; Luciola, J.; Rubira-Gerez, J.; Alassane-Kpembi, I.; Lyazhri, F.; Borin, C.; Oswald, I.P. The emerging mycotoxin, enniatin B1, down-modulates the gastrointestinal toxicity of T-2 toxin in vitro on intestinal epithelial cells and ex vivo on intestinal explants. *Arch. Toxicol.* **2013**, *87*, 2233–2241. [Ref. cruzada] [PubMed]
53. Gruber-Dorninger, C.; Novak, B.; Nagl, V.; Berthiller, F. Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 7052–7070. [Ref. cruzada] [PubMed]
54. Fraeyman, S.; Croubels, S.; Devreese, M.; Antonissen, G. Emerging *Fusarium* and *Alternaria* Mycotoxins: Occurrence, Toxicity and Toxicokinetics. *Toxins* **2017**, *9*, 228. [Ref. cruzada]
55. Nešić, K.; Habschied, K.; Mastanjević, K. Possibilities for the Biological Control of Mycotoxins in Food and Feed. *Toxins* **2021**, *13*, 198. [Ref. cruzada] [PubMed]
56. Zhu, Y.; Hassan, Y.; Lepp, D.; Shao, S.; Zhou, T.; Zhu, Y.; Hassan, Y.I.; Lepp, D.; Shao, S.; Zhou, T. Strategies and methodologies for developing microbial detoxification systems to mitigate mycotoxins. *Toxins* **2017**, *9*, 130. [Ref. cruzada] [PubMed]
57. Papp, L.A.; Horváth, E.; Peles, F.; Pócsi, I.; Miklós, I. Insight into yeast-mycotoxin relations. *Agriculture* **2021**, *11*, 1291. [Ref. cruzada]
58. Weaver, A.C.; Weaver, D.M.; Yiannikouris, A.; Adams, N. Meta-analysis of the effects of mycotoxins and yeast cell wall extract supplementation on the performance, livability, and environmental sustainability of broiler production. *Poult. Sci.* **2022**, *101*, 102043. [Ref. cruzada]
59. Xu, R.; Kiarie, E.G.; Yiannikouris, A.; Sun, L.; Karro, N.A. Nutritional impact of mycotoxins in food animal production and strategies for mitigation. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **2022**, *13*, 69. [Ref. cruzada]
60. Marin, D.E.; Taranu, I.; Bunaciu, R.P.; Pascale, F.; Tudor, D.S.; Avram, N.; Sarca, M.; Cureu, I.; Criste, R.D.; Suta, V.; et al. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *J. Anim. Sci.* **2002**, *80*, 1250–1257. [Ref. cruzada]

61. Becker, C.; Reiter, M.; Pfaffl, M.W.; Meyer, H.H.; Bauer, J.; Meyer, K.H. Expression of immune relevant genes in pigs under the influence of low doses of deoxynivalenol (DON). *Mycotoxin Res.* **2011**, *27*, 287–293. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
62. House, J.D.; Abramson, D.; Crow, G.H.; Nyachoti, C.M. Feed intake, growth and carcass parameters of swine consuming diets containing low levels of deoxynivalenol from naturally contaminated barley. *Can. J. Anim. Sci.* **2002**, *82*, 559–565. [[Ref. cruzada](#)]
63. Muñoz-Solano, B.; González-Peñas, E. Co-Occurrence of Mycotoxins in Feed for Cattle, Pigs, Poultry, and Sheep in Navarra, a Region of Northern Spain. *Toxins* **2023**, *15*, 172. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
64. Streit, E.; Schatzmayr, G.; Tassis, P.; Tzika, E.; Marin, D.; Taranu, I.; Tabuc, C.; Nicolau, A.; Aprodu, I.; Puel, O.; et al. Current situation of mycotoxin contamination and co-occurrence in animal feed-focus on Europe. *Toxins* **2012**, *4*, 788–809. [[Ref. cruzada](#)]
65. Santos Pereira, C.C.; Cunha, S.; Fernandes, J.O. Prevalent Mycotoxins in Animal Feed: Occurrence and Analytical Methods. *Toxins* **2019**, *11*, 290. [[Ref. cruzada](#)]
66. Pitt, J.I. Economics of mycotoxins: Evaluating costs to society and cost-effectiveness of interventions. *IARC Sci. Publ.* **2012**, *158*, 119–129.
67. Magnoli, A.P.; Poloni, V.L.; Cavaglieri, L. Impact of mycotoxin contamination in the animal feed industry. *Curr. Opin. Food Sci.* **2019**, *29*, 99–108. [[Ref. cruzada](#)]
68. Marin, D.E.; Braicu, C.; Gras, M.A.; Pistol, G.C.; Petric, R.C.; Neagoe, I.B.; Palade, M.; Taranu, I. Low level of ochratoxin A affects genome-wide expression of kidney of pig. *Toxicon* **2017**, *136*, 67–77. [[Ref. cruzada](#)]
69. Liu, D.; Ge, L.; Wang, Q.; Su, J.; Chen, X.; Wang, C. Low-level contamination of deoxynivalenol: A threat from environmental toxins to porcine epidemic diarrhea virus infection. *Environ. Int.* **2020**, *143*, 105949. [[Ref. cruzada](#)]
70. Maruo, V.M.; Bracarense, A.P.; Metayer, J.-P.; Vilarino, M.; Oswald, I.P.; Pinton, P. Ergot alkaloids at doses close to EU regulatory limits induce alterations of the liver and intestine. *Toxins* **2018**, *10*, 183. [[Ref. cruzada](#)]
71. Mace, O.J.; Marshall, F. Digestive physiology of the pig symposium: Gut chemosensing and the regulation of nutrient absorption and energy supply. *J. Anim. Sci.* **2013**, *91*, 1932–1945. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
72. Sauvé, B.; Chorfi, Y.; Montminy, M.-PL; Guay, F. Vitamin D supplementation impacts calcium and phosphorus metabolism in piglets fed diet contaminated with deoxynivalenol and challenges with lipopolysaccharides. *Toxins* **2023**, *15*, 394. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
73. Verbrugghe, E.; Vandenbroucke, V.; Dhaenens, M.; Shearer, N.; Goossens, J.; De Saeger, S.; Eeckhout, M.; D'Herde, K.; Thompson, A.; Deforce, D.; et al. T-2 toxin induced *Salmonella typhimurium* intoxication results in decreased *Salmonella* numbers in the cecum T-2 toxin induced *Salmonella typhimurium* intoxication results in decreased *Salmonella* numbers in the cecum *Vet. Res.* **2012**, *43*, 22. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
74. Van Limbergen, T.; Devreese, M.; Croubels, S.; Broekaert, N.; Michiels, A.; De Saeger, S.; Maes, D. Role of mycotoxins in herds with and without problems with tail necrosis in neonatal pigs. *Vet. Rec.* **2017**, *181*, 539. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
75. Swamy, H.V.L.N.; Smith, T.K.; MacDonald, E.J. Effects of feeding blends of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on brain regional neurochemistry of starter pigs and broiler chickens. *J. Anim. Sci.* **2004**, *82*, 2131–2139. [[Ref. cruzada](#)]
76. Van Le Thanh, B.; Lessard, M.; Chorfi, Y.; Guay, F. SHORT COMMUNICATION: Antioxidant capacity in the intestinal mucosa of weanling piglets fed diets containing *Fusarium* mycotoxins and the efficacy of commercial supplements sold as detoxifiers. *Can. J. Anim. Sci.* **2015**, *95*, 569–575. [[Ref. cruzada](#)]
77. Wang, T.; Yang, J.; Lin, G.; Li, M.; Zhu, R.; Yiannikouris, A.; Wang, R.; Zhang, Y.; Mai, K. Evaluation of the mitigation efficacy of a yeast cell wall extract toward deoxynivalenol contaminated diet fed to turbot (*Scophthalmus maximus*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2021**, *216*, 112221. [[Ref. cruzada](#)]
78. Kollar, R.; Reinhold, B.B.; Petrakova, E.; Yeh, H.J.C.; Ashwell, G.; Drgonova, J.; Kapteyn, J.C.; Klis, F.M.; Cabib, E. Architecture of the yeast cell wall. B(1-6)-gluten interconnects mannoprotein, β (1-3)-glucan, and chitin. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 17762–17775. [[Ref. cruzada](#)]
79. Klis, F.M.; Mol, P.; Hellingwerf, K.; Brul, S. Dynamics of cell wall structure in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol. Rev.* **2002**, *26*, 239–256. [[Ref. cruzada](#)]
80. Sterne, J.A.C.; Sutton, A.J.; Ioannidis, J.P.A.; Terrin, N.; Jones, D.R.; Lau, J.; Carpenter, J.; Rucker, G.; Harbord, R.M.; Schmid, C.H.; et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ* **2011**, *343*, d4002. [[Ref. cruzada](#)]
81. Duval, S.; Tweedie, R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* **2000**, *56*, 455–463. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
82. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
83. Asociación Nacional de Cereales y Piensos de Estados Unidos. FDA mycotoxin regulatory guidance. En *A Guide for Grain Elevators, Feed Manufacturers, Grain Processors and Exporters*; Asociación Nacional de Cereales y Piensos: Arlington, VA, EE. UU., 2019.
84. Thompson, S.G.; Turner, R.M.; Warn, D.E. Multilevel models for meta-analysis, and their application to absolute risk differences. *Stat. Methods Med. Res.* **2001**, *10*, 375–392. [[Ref. cruzada](#)] [[PubMed](#)]
85. Gelman, A.; Hill, J. *Data Analysis Using Regression and Hierarchical/Multilevel Models*; Cambridge University Press: Nueva York, NY, EE. UU., 2007.

86. Viechtbauer, W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J. Educ. Behav. Stat.* **2005**, *30*, 261–293. [Ref. cruzada]
87. Rodney, R.M.; Celi, P.; Scott, W.; Breinhild, K.; Lean, I.J. Effects of dietary fat on fertility of dairy cattle: meta-regression. *J. Dairy Sci.* **2015**, *98*, 5601–5620. [Ref. cruzada] [PubMed]
88. Egger, M.; Smith, G.D.; Schneider, M.; Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* **1997**, *315*, 629–634. [Ref. cruzada]
89. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [Ref. cruzada]
90. Von Hippel, P.T. The heterogeneity statistic I^2 can be biased in small meta-analyses. *BMC Med. Res. Methodol.* **2015**, *15*, 35. [Ref. cruzada]
91. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558. [Ref. cruzada]
92. Harrer, M.; Cuijpers, P.; Furukawa, T.A.; Ebert, D.D. *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*; Chapman & Hall: Londres, Reino Unido; CRC Press: Boca Ratón, FL, EE. UU., 2021; ISBN 978-0-367-61007-4.
93. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Viena, Austria, 2023.
94. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R, version 1.4.1106*; RStudio, PBC: Boston, MA, EE. UU., 2023; disponible en línea: <http://www.rstudio.com/> (consultado el 30 de abril de 2023).
95. Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J. Stat. Softw.* **2010**, *36*, 1–48. [Ref. cruzada]

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de MDPI ni de los editores. MDPI y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o a la propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.