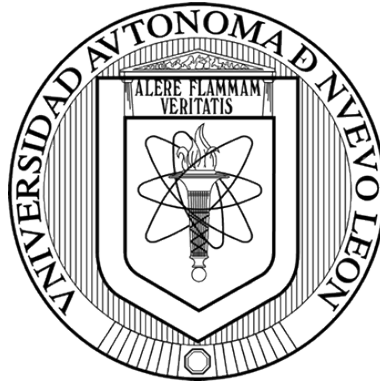


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1  
EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY  
(MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A  
SU CONSUMO**

**Por:**

**LN. ALEIDA GUZMAN PÉREZ**

**Como requisito parcial para la obtención del Grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN**

**ENERO DEL 2020**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1  
EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY  
(MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A  
SU CONSUMO**

**Presenta:**

**ALEIDA GUZMAN PEREZ**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN**

**ENERO DE 2020**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1  
EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY  
(MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A  
SU CONSUMO**

**PRESENTA**

**ALEIDA GUZMAN PEREZ**

**DIRECTOR**

**DR. ROGELIO SALAS GARCÍA**

**CO-DIRECTORA**

**DRA. PATRICIA AMANDA QUEVEDO GARZA**

**ASESORA**

**DRA. MIRNA ELIZABETH SANTOS LARA**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN**

**ENERO DE 2020**

**APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA**

**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1  
EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY  
(MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A  
SU CONSUMO**

**Comité de Tesis**

---

Dr. Rogelio Salas García  
Presidente

---

Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza  
Secretario

---

Dr. Zacarías Jiménez Salas  
Vocal

---

Dra. Blanca Edelia Martínez González  
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de Evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada: **“DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1 EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY (MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A SU CONSUMO”**, que presenta la L.N. Aleida Guzmán Pérez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

---

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Presidente

---

Dr. Rogelio Salas García

Secretario

---

Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza

Vocal

**DRA. EN C. BLANCA EDELIA MARTÍNEZ GONZÁLEZ**  
**SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U.A.N.L.**  
**PRESENTE.-**

Por este medio nos permitimos comunicarle a usted que se ha concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“DETERMINACIÓN LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1 EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY (MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO CARCINOGENICO ASOCIADO A SU CONSUMO”**, que presenta la L.N. Aleida Guzmán Pérez, con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, les envío un cordial saludo.

Atentamente

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey Nuevo León a 30 de enero del 2020.

---

**Dr. Rogelio Salas García**

**Director de tesis**

---

**Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza**

**Co-directora de tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a cada uno de mis formadores durante estos dos años de aprendizaje, Doctores de gran sabiduría, quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el otorgamiento de la beca para sustentar mis estudios.

A mis casas de estudios la Universidad Autónoma de Nuevo León, en especial a la Facultad de Salud Pública y Nutrición, que me brindó becas de estudios, así como los espacios y apoyo económico para la adquisición de material de laboratorio y realización de este trabajo.

Un agradecimiento especial a mi mentor, mi director de tesis el Dr. Rogelio Salas García por sus valiosas sugerencias en la dirección y revisión del presente trabajo, así como su paciencia, tiempo, comprensión y apoyo en cada momento que lo solicité.

A mi co-directora la Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza y mi asesora la Dra. Mirna Elizabeth Santos Lara respectivamente, por su ayuda y sus sabios consejos aportados al proyecto.

A los directivos de las instituciones donde realicé mis estudios y trabajo experimental, por abrirme las puertas y darme su confianza.

A mis compañeros y grandes amigos de generación que me apoyaron y ayudaron en los momentos de mayor estrés y trabajo.

## DEDICATORIA

A Dios que me dio la oportunidad de estudiar esta Maestría y las herramientas para concluirla.

A mis padres Modesta Pérez Rodríguez y Feliciano Guzmán Rodríguez quienes me dieron las bases, me impulsaron y apoyaron incondicionalmente en todas las etapas de mi vida y en cada meta que me propongo para superarme personal y profesionalmente, y estuvieron cerca cuando más lo necesité, sin su apoyo nada sería posible.

A Erik y Regina, mis amores y mi vida entera, quienes son mi inspiración, mi pilar y mi motor para seguir superándome.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>3</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
1. Generalidades de la leche materna.....	5
2. Composición de la leche materna .....	5
3. Propiedades .....	7
4. Micotoxinas .....	8
5. Aflatoxinas.....	9
6. Método de prueba para detección de aflatoxinas .....	19
7. Evaluación de riesgos asociados al consumo de aflatoxina .....	20
8. Índice de riesgo carcinogénico .....	20
9. Exposición humana .....	21
10. Normativa internacional.....	21
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>IV. HIPÓTESIS</b> .....	<b>26</b>
<b>V. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>26</b>
<b>VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>26</b>
<b>VII. METODOLOGÍA</b> .....	<b>27</b>
7.1 Diseño del estudio.....	27
7.2 Población de estudio .....	27
7.3 Criterios de selección .....	27
7.4 Técnica de muestra .....	28

7.5 Método de muestreo.....	28
7.6 Variables de estudio.....	28
7.7 Procedimiento.....	30
7.8 Estimación de la exposición a la AFM1 en población infantil.....	32
7.9 Estimación del riesgo (IR) a AFM1.....	34
7.10 Plan de análisis estadístico.....	34
<b>VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.....</b>	<b>35</b>
<b>IX. RECURSOS.....</b>	<b>37</b>
<b>X. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>XI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>XII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>XIII. ANEXOS.....</b>	<b>49</b>
<b>XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>56</b>
<b>XV. RESUMEN CURRICULAR.....</b>	<b>63</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Efecto de aflatoxinas en diversas especies .....	14
2. Límites máximos permisibles de AFM1 en diferentes países.....	21
3. Operacionalización de variables.....	28
4. Valores de ingesta diaria de leche materna y/o fórmulas lácteas en lactantes y peso corporal promedio (PCP) por grupos de edad de acuerdo a la ENSANUT 2012.....	34
5. Contenido de AFM1 en muestras de leche materna.....	39
6. Ingesta promedio de AFM1 por peso corporal promedio (PCP) / día e índice de riesgo carcinogénico (IRC) en lactantes de 0-12 meses.....	38
7. Ingesta diaria estimada de AFM1 en lactantes de 0-6 meses y 7-12 meses e índice de riesgo carcinogénico.....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Fases del crecimiento fúngico .....	6
2. Estructura química de las aflatoxinas .....	8
3. Concentración de AFM1 en leche materna (ng/L) en diversos países.....	12
4. Límites máximos permisibles establecidos a nivel mundial para AFB <sub>1</sub> en alimentos.....	20
5. Metabolismo de AFB <sub>1</sub> por el citocromo P450.....	15
6. Kit para determinación de aflatoxina M1 marca RIDASCREEN.....	32

## NOMENCLATURA

ADN	Acido desoxirribonucleico
AFB <sub>1</sub>	Aflatoxina B <sub>1</sub>
A. flavus	<i>Aspergillus flavus</i>
AFM1	Aflatoxina M1
ARN	Ácido ribonucleico
CINSP	Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FASPYN	Facultad de Salud Pública y Nutrición
g	Gramos
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDT	Ingesta diaria tolerable
IDP	Ingesta diaria probable
IRC	Índice de riesgo carcinogénico
Kg	Kilogramo
L	Litros
mL	Mililitros
μL	Microlitros
ng/kg/día	Nanogramos / kilogramo de peso corporal / día
nm	nanómetros
ng	Nanogramo
ng/L	nanogramos / litro
NOEL	Nivel sin efecto observado
OMS	Organización Mundial de la Salud

PCP	Peso corporal promedio
RIA	Radioinmunoensayo
TD <sub>50</sub>	Dosis tóxica media
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
°C	Grados centígrados

## RESUMEN

### **Determinación de la exposición en lactantes a aflatoxina M1 en muestras de leche materna en población de Monterrey (México) y su potencial de riesgo carcinogénico asociado a su consumo**

**Introducción:** La aflatoxina M1 es un metabolito de la aflatoxina B<sub>1</sub>, que se excreta en la leche de mamíferos que consumieron productos contaminados con B<sub>1</sub>. A las aflatoxinas se han relacionado con la patogénesis de varios tipos de desnutrición, como la pérdida del músculo (emaciación) y retraso en el crecimiento. Estudios experimentales con modelos animales se ha visto relacionada con deficiencias de micronutrientes como vitamina A y D, zinc y selenio. **Objetivo:** Determinar de la exposición a aflatoxina M1 en lactantes su potencial de riesgo carcinogénico asociado a su consumo. **Metodología:** Se analizó la presencia de AFM1 en 21 muestras de leche materna del área metropolitana de Monterrey, mediante un ensayo ELISA. La exposición a AFM1 fue determinada mediante una fórmula que utiliza la concentración de AFM1 encontrada por la ingesta promedio de leche dividido entre el peso corporal promedio de lactantes. Para la estimación del riesgo carcinogénico se utilizó el índice de riesgo encontrado por Kuiper-Goodman (1990), con un valor estimado de 2 ng/kg de peso corporal por día. **Resultados:** Las 21 muestras analizadas fueron positivas a AFM1 encontrándose un contenido promedio de 30.99 ng/L y un rango de 2.2-127.65 ng/L La exposición de las muestras analizadas para lactantes de 0 a 6 meses de edad fue de 4.3-7.4 ng/kg/día, y para el grupo de 7 – 12 meses de edad un rango de 3.4-6.0 ng/kg/día. Todos los valores encontrados están por encima del índice de riesgo carcinogénico de 2 ng/kg/día. **Conclusión:** De acuerdo a los resultados encontrados en las muestras analizadas, la exposición a esta micotoxina representa un riesgo para la salud de los lactantes desde los 0 a los 12 meses, la leche materna debería ser un alimento inocuo y la presencia de AFM1 altera su calidad, es de importancia el monitoreo constante de dicha micotoxina, con estudios posteriores que evalúen las fuentes directas en la dieta de mujeres lactantes.

## ABSTRACT

**Breast milk Aflatoxin M1 exposure determination on Monterrey (Mexico) infant population and its potencial for carcinogenic risk associated with its consumption.**

**Introduction:** Aflatoxin M1 is a metabolite of aflatoxin B1, which is excreted in milk in mammals that consume products contaminated with B1. Aflatoxins have been linked to the pathogenesis of various types of malnutrition, such as muscle loss (wasting) and stunted growth. Experimental studies with animal models have been related to micronutrient deficiencies such as vitamin A, D, zinc and selenium.

**Objective:** To determine the exposure in infants to aflatoxin M1 and its potential for carcinogenic risk associated with its consumption. **Methodology:** The

presence of AFM1 in 21 breast milk samples from the Monterrey metropolitan area was analyzed by an ELISA. AFM1 exposure was determined using a formula that uses the concentration of AFM1 found by the average milk intake divided by the average body weight of infants. For the analysis of the carcinogenic risk, the risk index found by Kuiper-Goodman (1994) was found, with an estimated value of 2 ng / kg of body weight per day. **Results:** The 21 samples analyzed were positive for AFM1 found an average content of 30.99 ng / L and a range of 2.2-127.65 ng / L The exposure of the samples analyzed for infants from 0 to 6 months of age was 4.3-7.4 ng / kg / day, and for the group of 7 - 12 months of age a range of 3.4-6.0 ng / kg / day. All values found are above the carcinogenic risk index of 2 ng / kg / day. **Conclusion:** According to the results found in the samples analyzed, exposure to this mycotoxin represents a health risk for infants from 0 to 12 months, breast milk should be a safe food and the presence of AFM1 alter its quality, the constant monitoring of said mycotoxin is important, with subsequent studies evaluating the direct sources in the diet of lactating women.



## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las aflatoxinas son sustancias tóxicas, producidas principalmente por el hongo *Aspergillus flavus*. La necesidad de investigar estas toxinas se ha vuelto causa principal de diversos estudios debido a su alta incidencia en alimentos de consumo humano y su impacto sobre la salud (Martínez-Miranda, Vargas-del Río y Gómez-Quintero, 2013).

La ciudad de Monterrey cuenta con las condiciones ideales para la producción de toxinas fúngicas, pues los ambientes de mayor incubación son los climas tropicales y subtropicales, cabe recalcar que este clima se encuentra presente en la mayor parte del territorio de México. Debido a esto la mayoría de productos alimenticios son susceptibles a contaminación (Frías, Martínez, y Peña, 2017).

En México en un estudio realizado en 2007 en granos de maíz, se observó una incidencia de *Aspergillus flavus* del 50.3% y 44.6% en maíz amarillo y blanco, respectivamente (Hernández-Delgado, Reyes-López, García-Olivares, Mayek-Pérez y Reyes-Méndez, 2007). Se ha reportado también la presencia de aflatoxinas en arroz, especias, cacao, nueces, cacahuates, trigo, leguminosas, harinas, y todos sus derivados. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) estima que más de un 25% de alimentos en el mundo se encuentra contaminado con algún tipo de micotoxinas (Mejía, Alvarado y Vázquez, 2014).

Según el *Codex Alimentarius* el límite máximo permisible para AFM1 en fórmulas infantiles es de 0.5 µg/kg. Sin embargo, en México la NOM-243-SSA1-2010 referente a leche, fórmula láctea, producto lácteo combinado y derivados lácteos también establece un límite máximo permisible de 0.5 µg/kg de AFM1, pero no es específica para fórmulas infantiles.

La aflatoxina M1, es un metabolito secundario de la aflatoxina B<sub>1</sub>, se encuentra en la leche de mamíferos que consumen productos contaminados con aflatoxina B<sub>1</sub> (Cantú-Cornelio, et al., 2016).

Esta micotoxina puede ser pasada al hijo por medio de la leche materna, siendo la población infantil más expuesta a los efectos que la AFM1, debido a su capacidad disminuida de detoxificación y a los altos requerimientos energéticos para su edad. Algunos de los efectos que pueden causar son: inhibición en la síntesis de proteínas, síndromes de Reye, y de kwashiorkor, inmunosupresión, irritación dérmica, disrupciones endocrinas, hepatitis aguda, así como otras alteraciones metabólicas. A largo plazo pueden provocar efectos carcinogénicos, mutagénicos, inmunotóxicos, nefrotóxicos y neurotóxicos (Martínez, et. al, 2000).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a todas las madres la lactancia materna exclusiva por seis meses, con el fin de que los infantes tengan un crecimiento y desarrollo adecuados, permitiendo su salud óptima. Posteriormente, se sugiere continuar hasta los dos años con alimentación complementaria (Organización Mundial de la Salud, 2011).

Por tal razón se plantea la necesidad de determinar la exposición de aflatoxina M1 en muestras de leche materna como agente contaminante, y establecer el riesgo que se asocia a su consumo para la población lactante de Monterrey, Nuevo León.

## II. ANTECEDENTES

### **1. Generalidades de la leche materna**

La leche materna es considerada como un biofluido altamente complejo y variable en su composición, provee un estándar para la nutrición del infante, así como promueve la salud, su adecuado desarrollo y protección contra enfermedades en los bebés (Ballard y Morrow, 2013).

Se ha evidenciado que la composición de la leche materna es cambiante entre tomas del infante y responde a diversos factores, como los propios requerimientos del bebé de acuerdo a la edad y otras características. Específicamente, se cree que los componentes en la leche se adaptan individualmente en cada madre y reflejan las necesidades y requerimientos de su hijo (Andreas, Kampmann y Mehring, 2015).

Algunos compuestos antimicrobianos e inmunomoduladores compensan las deficiencias del sistema inmune que el recién nacido puede tener. La leche materna contiene factores bioactivos que son capaces de inhibir la inflamación, como lo son antioxidantes, interleucinas 1, 6, 8 y 10, factor de crecimiento transformante (TGF), defensinas e inhibidores de la proteasa leucocitaria secretora (Andreas *et al.*, 2015).

### **2. Composición de la leche materna**

#### **2.1 Lípidos**

Los lípidos presentes en la leche materna representan la principal fuente de energía, aportando entre el 40% y 55% de su energía total. La mayoría se encuentran en forma de triglicéridos (98%) y el resto como mono y diacilglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol. Más de 200 diferentes ácidos grasos están presentes en la leche materna, y algunos se encuentran en mayor proporción que otros, como el ácido oleico que representa

entre 30 y 40g por cada 100g de la fracción lipídica de la leche (Ballard y Morrow, 2013).

La estructura molecular de los ácidos grasos, específicamente la posición en la que se encuentren en la columna de glicerol, influye directamente en la disponibilidad y absorción de los mismos. Esta particularidad de la leche materna no puede ser replicada por las fórmulas artificiales, por lo que hay una diferencia significativa en el perfil lipídico de lactantes amamantados con leche materna y los alimentados con fórmulas artificiales. Una de las funciones de los lípidos encontrados en la leche materna, es la inactivación de patógenos como el estreptococo del grupo B. Esto supone una protección aún mayor para los lactantes (Ballard y Morrow, 2013).

## ***2.2 Proteínas***

Las proteínas contenidas en la leche materna proveen de aminoácidos esenciales para promover el crecimiento del lactante. Dichas proteínas participan en la protección inmune y el mejoramiento de la digestión de los nutrientes y la biodisponibilidad de micronutrientes. El calostro presenta una proporción de suero-caseína de 90:10, comparado con la leche madura de 60:40; el suero de la leche materna se encuentra compuesto por más de 150 proteínas, la más abundante de todas es la alfa-lactoalbúmina, que contiene niveles altos de aminoácidos como el triptófano, lisina y cisteína; algunos péptidos liberados durante su digestión, poseen propiedades antimicrobianas y actividad prebiótica, esto permite una estimulación benéfica para la colonización de bacterias en el intestino. Otras de las proteínas presentes en la leche materna son la lactoferrina, inmunoglobulinas y lisozimas, relacionadas con la protección inmune en el neonato (Mónaco, Kim y Donovan, 2016).

## ***2.3 Nitrógeno no proteico***

La fracción de nitrógeno no proteico de la leche materna representa el 25% del total, se compone de urea, creatinina, nucleótidos, aminoácidos libres y péptidos; son muchas las moléculas bioactivas presentes en la leche materna, un ejemplo claro son los nucleótidos, considerados nutrimentos esenciales durante las primeras etapas de crecimiento, representando papeles importantes

en los procesos celulares como por ejemplo en la actividad enzimática y mediación del metabolismo. Además de esto, aportan al organismo del lactante el desarrollo y la maduración adecuadas y una función inmune mejorada (Ballard y Morrow, 2013).

#### **2.4 Hidratos de carbono**

Los carbohidratos de mayor proporción son la lactosa y oligosacáridos de la leche materna. La lactosa es el macronutriente que menos varía a través de las distintas etapas de la lactancia, su concentración se correlaciona con la producción de leche. Se digiere casi completamente en el intestino por medio de la lactasa, aunque una menor proporción sin digerir contribuye a evacuaciones más blancas y un aumento de la absorción de minerales. Los oligosacáridos son el tercer componente más abundante de la leche materna, se han identificado más de 200 estructuras (Mónaco, Kim, y Donovan, 2016).

### **3. Propiedades**

La complejidad biológica de la leche materna es indiscutible, además de proteger activamente, tiene la propiedad de ser inmunomoduladora, por lo que protege contra infecciones y alergias específicas, sin dejar de estimular el crecimiento y desarrollo del sistema inmunológico del lactante. En estudios realizados *in vitro*, se ha comprobado la efectividad de la leche materna contra microorganismos patógenos. Estos componentes celulares de la leche materna le aportan propiedades antibacterianas, antivirales, antiparasitarias (Shellhorn y Valdés, 1995).

La leche materna es una sustancia activa única y esencial en el desarrollo de los lactantes, funciona exclusivamente como su fuente de nutrición (Picaud y Buffin, 2017). Debido a esto, resulta primordial que no represente un riesgo para la salud de los bebés, ya que constituye la principal fuente nutritiva, no superada por ningún otro alimento existente. Es por eso que resulta importante garantizar la calidad de la leche mediante el aseguramiento de la ausencia de micotoxinas.

## 4. Micotoxinas

### 4.1 Concepto y origen

Los hongos utilizan para su crecimiento sustancias químicas llamadas metabolitos primarios, que pueden ser ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos en su mayoría y se consideran nutrientes esenciales para su desarrollo. Las micotoxinas son metabolitos secundarios, provienen del metabolismo primario del hongo *Aspergillus*; son compuestos que tienen lugar cuando la fase final de crecimiento llega a su etapa final y durante la fase estacionaria. En la figura 1 se muestran las fases del crecimiento fúngico, las cuales constan de tres; en la primer fase se da la inoculación y crecimiento de enzimas que servirán para el crecimiento, en la fase exponencial el hongo crece exponencialmente hasta llegar a la fase estacionaria en la cual dejan de crecer debido al agotamiento de nutrientes o acumulación de productos tóxicos (Figura 1) (Soriano Del Castillo, 2007).

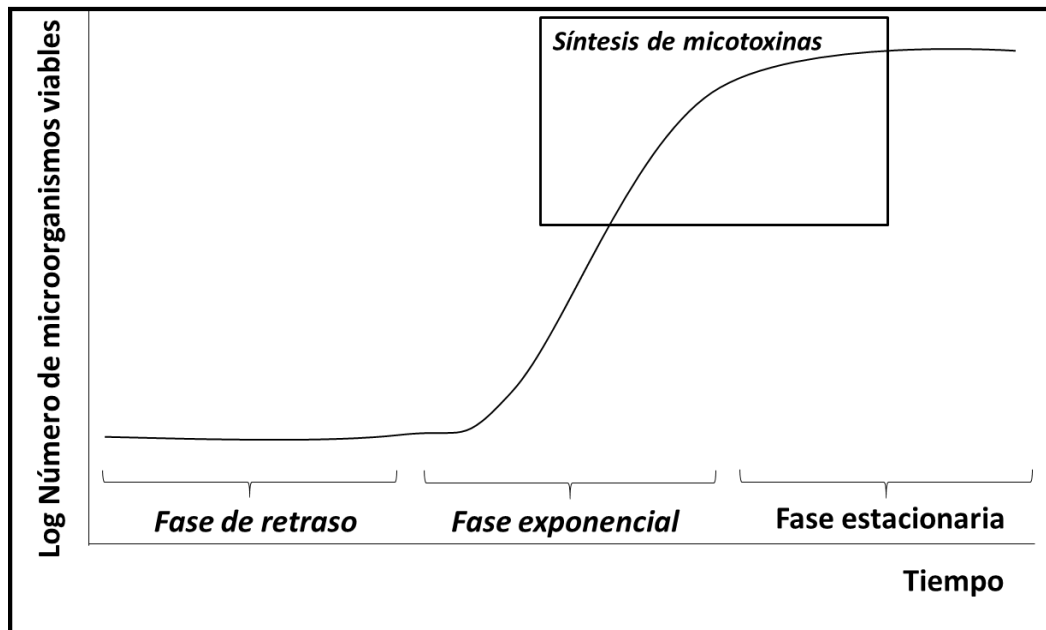


Figura 1. Fases del crecimiento fúngico. Adaptado de: Carrillo y Audisio, 2007.

La presencia de micotoxinas en alimentos constituye un problema, cuya única solución es prevenir el crecimiento fúngico; su presencia en vegetales puede deberse a tres factores: a) la infección de plantas por colonización de hongos patógenos debido a condiciones ambientales que favorecen su

crecimiento, b) colonización de mohos patógenos post cosecha durante el almacenamiento de granos o frutos, c) desarrollo fúngico durante el almacenamiento de productos ya procesados (Carrillo y Audisio, 2007).

Las condiciones para el crecimiento del hongo *Aspergillus* son una humedad relativa entre el 90 y 100%, un contenido de agua en gramos del 22 o 23, además de un amplio rango de temperatura entre 0 y 35°C, aunque algunos pueden desarrollarse a temperaturas mayores a esas. Dentro de los hongos principales productores de micotoxinas se encuentran los del género *Aspergillus* que son los principales productores de aflatoxinas, sustancias consideradas altamente tóxicas para el ser humano (Carrillo y Audisio, 2007).

#### **4.2 *Aspergillus flavus***

Es un hongo filamentoso productor de micotoxinas, de importancia biológica, pues tienen impactos negativos en la salud humana; su hábitat natural es el suelo, donde sobreviven y se desarrollan sobre materia en descomposición. El género es muy común en la naturaleza y se ha reportado en casi cualquier ambiente. Su reproducción es por medio de esporas asexuales denominadas conidios, dando lugar a las hifas que forman parte de la estructura de los hongos. Las condiciones de óptimo crecimiento requieren una humedad relativa de entre 70-90% y el rango de temperatura de 1 a 45 °C estas condiciones dan pie a que sea muy fácil de reproducirse; *Aspergillus flavus* se caracteriza por su capacidad de producción de micotoxinas, específicamente aflatoxinas. Existen más de 20 tipos de aflatoxinas, pero la más importante es la aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), puesto que es la más peligrosa de todas (Martínez-Padrón, et al. 2013).

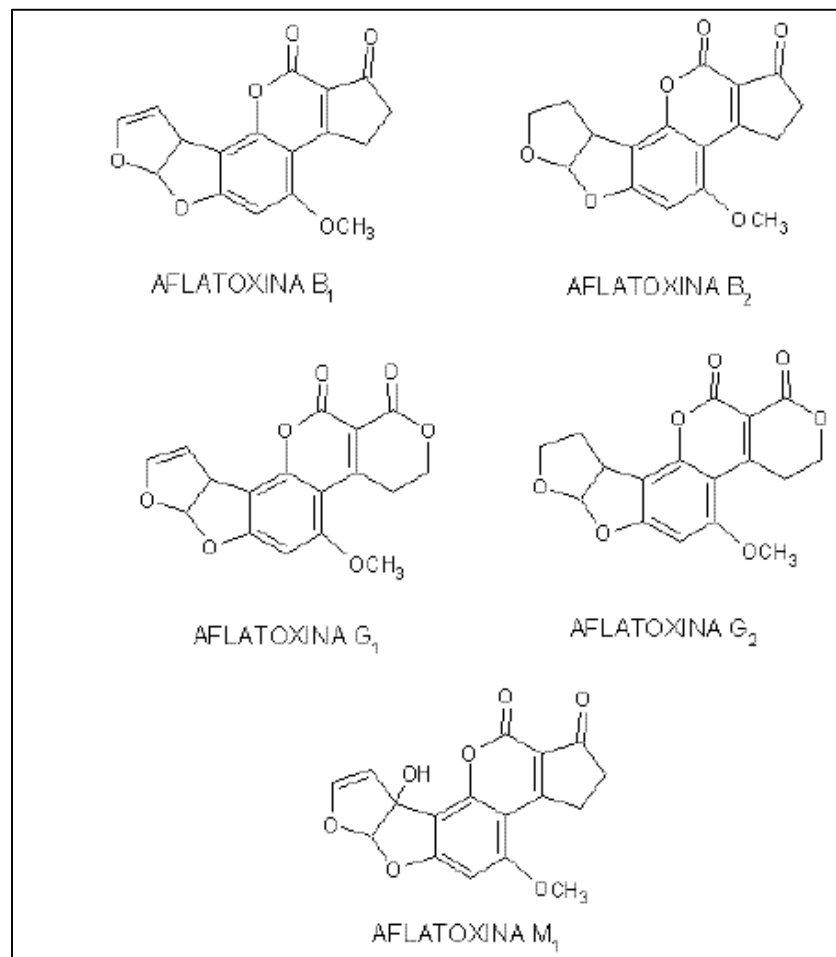
### **5. Aflatoxinas**

#### **5.1 Generalidades**

Químicamente las aflatoxinas son micotoxinas, compuestos químicos orgánicos no proteicos, con un peso molecular bajo. Son producidas por varias especies del hongo *Aspergillus*, *A. flavus* produce solo las aflatoxinas del tipo B, mientras *A. parasiticus* produce de los tipos B y G que se denominan así de acuerdo al color fluorescente que emiten bajo la luz ultravioleta. Dichas especies productoras de aflatoxinas se encuentran en el medio ambiente de manera

natural y fácilmente colonizan productos agrícolas expuestos a humedad y temperatura. La aflatoxina M<sub>1</sub> es un metabolito de la aflatoxina B<sub>1</sub>, que se libera en la leche de mamíferos que consumieron productos contaminados con B<sub>1</sub>, y puede estar presente también en productos lácteos. *A. flavus* se desarrolla con mayor facilidad en el maíz, cacahuates y semillas de algodón, aunque pueden desarrollarse en otros alimentos si encuentran las condiciones ideales para su crecimiento (International Agency for Research on Cancer, 2012). Su estructura molecular consta de un anillo de furano unido al núcleo de cumarina (Figura 2) (Martínez Miranda, Vargas del Río y Gómez Quintero, 2013).

**Figura 2. Estructura química de las aflatoxinas (Martínez, 2013).**



Existen más de 20 tipos de moléculas de aflatoxinas, pero las más las importantes se muestran en la figura 2. Las aflatoxinas exhiben una gran resistencia a los tratamientos convencionales usualmente aplicados en el



procesamiento de alimentos, incluidos la pasteurización, esterilización u otras aplicaciones térmicas (Ismail, A., Goncalves, L., Neeff, D., 2018).

### **5.2 Biosíntesis de aflatoxinas**

La ruta metabólica de síntesis de las aflatoxinas es la de los policétidos (metabolitos secundarios de bacterias y hongos), mediante reacciones de condensación, oxidación, reducción, alquilación y halogenación, que dan como resultado final una molécula con un anillo de cumarina unido a una unidad bis-dihidrofurano y a una ciclopentanona. La formación de aflatoxinas inicia a partir de la condensación de acetil-coenzima A y la malonil-coenzima A, que produce acetil-S coenzima A, que es la molécula iniciadora para la formación de AFB<sub>1</sub>. Es importante recalcar que dentro de la ruta biosintética la versicolorina A contiene un doble enlace entre los carbonos 8 y 9 de la molécula bis-furano, es debido a este doble enlace que la AFB<sub>1</sub> es la más reactiva de todas las aflatoxinas pues es blanco para su activación (Martínez Padrón, et. al 2013).

### **5.3 Mecanismo de acción de las aflatoxinas**

En el organismo, las aflatoxinas son inmunosupresoras de la fagocitosis y la síntesis proteica, debido a la transformación en el hígado a epóxidos reactivos, que interrumpen la formación de ADN, ARN y proteínas en los ribosomas (Martínez Padrón, et. al 2013). Cuando se ingieren alimentos contaminados con AFB<sub>1</sub>, se absorbe en el intestino delgado fácilmente debido a su permeabilidad con la membrana plasmática, luego es transportada a través de la sangre donde es conducida hacia el hígado. Es aquí donde las células hepáticas la metabolizan en el retículo endoplasmático y es transformada en sus metabolitos secundarios P<sub>1</sub>, Q<sub>1</sub> y M<sub>1</sub> por medio de una hidroxilación. Esta reacción tiene lugar en el citocromo P450 y las enzimas que participan son CYP1A2, 2B6, 3A4, 3A5, 3A7 y GSTM1 (Martínez Padrón, et. al 2013).

Al mismo tiempo de la transformación de los metabolitos secundarios se forman toxinas B1-8, 9-epoxido, que son moléculas altamente reactivas para el ADN. El hecho de que las aflatoxinas son mutagénicas es debido a que su estructura es afín a los ácidos nucleicos y proteínas, uniéndose a ellos mediante enlaces covalentes. Estos enlaces van a producir un efecto en la traducción y

transcripción del ADN, es por eso que uno de los efectos de estas micotoxinas es la inmunosupresión del ADN y ARN alteraciones en los cromosomas que van a provocar los efectos carcinogénicos, teratogénicos y mutagénicos. La AFM1 es secretada en leche de mamíferos, se excreta 48 horas después de la ingestión y representa entre el 1-4% de la AFB<sub>1</sub> ingerida (Martínez, et. al, 2013).

#### **5.4 Incidencia en alimentos**

En America Latina se presenta una alta incidencia en especial de la aflatoxina B<sub>1</sub> en alimentos de alto consumo. Los alimentos que se consideran más susceptibles a la contaminación por hongos productores de aflatoxinas son maíz, arroz, trigo, sorgo, cacahuates, pistaches, nueces de Brasil, pulpa seca de coco, semillas oleaginosas como de girasol, y soja, aceites vegetales sin refinar, almendras, avellanas, nueces, pimientos, chile, pimienta, frutas desecadas como higos, pasas, café y cacao, en restos de cereales y sus productos derivados y piensos, (Martínez, et. al, 2013).

La contaminación se puede dar desde la pre y/o post cosecha, almacenamiento, procesamiento y/o transporte de los alimentos. Las carnes como res, cerdo, pollo también son susceptibles a contaminación por aflatoxinas, así también leche y huevo y todos sus derivados, puesto que puede existir una exposición del ganado a través de granos o cereales contaminados con los que pueden ser alimentados, puesto que se ha encontrado aflatoxina B<sub>1</sub> almacenada en tejidos y excretada por leche como aflatoxina M1 (Fu et. al., 2008).

Productos derivados de lácteos como yogurt, requesón, quesos, leche en polvo, etc., también pueden contener la aflatoxina M1 puesto que esta se considera resistente altas temperaturas y procesos de cocción y pasteurización (Ayhan Filazi y Ufuk Tansel Sireli 2013).

La lista de todos los alimentos que están propensos a contaminación es larga, debido a esto las aflatoxinas representan un gran riesgo para la salud humana por los efectos que pueden tener en la salud.

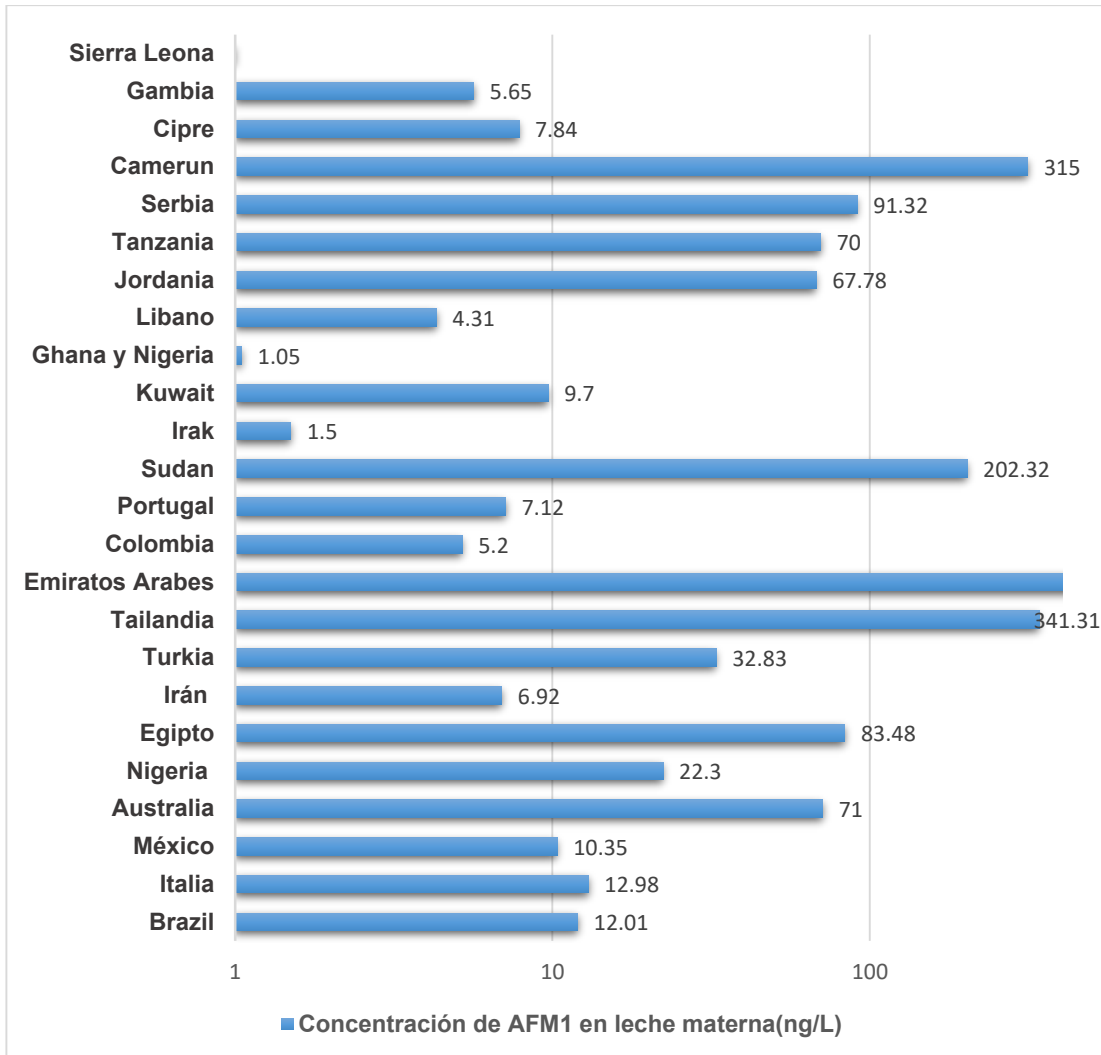
Se han realizado numerosos estudios para tener una aproximación del nivel de contaminación de la leche y productos lácteos por AFM1. En muchos se

asocia la presencia de AFM1 con determinadas condiciones ambientales de humedad y temperatura que propician el crecimiento de los hongos en el forraje con el que se alimenta el ganado. En un estudio realizado en Europa donde se analizaron 7,573 muestras, la concentración de AFM1 en leche fue inferior de 0.1 ng/mL, de las muestras contaminadas todas contenían un valor inferior de 0.05 ng/mL de AFM1. Pero en países en desarrollo donde no se tienen suficientes medidas de control sobre los piensos los valores pueden ser mayores a 1 ng/mL. El valor máximo permitido por la Comunidad Europea y la FAO es de 0.05 ng/mL de AFM1. Sin embargo los efectos sobre la salud son crónicos, debido a la exposición continua de alimentos contaminados con micotoxinas (Soriano Del Castillo, 2007).

### ***5.5 Presencia de aflatoxina M1 en leche materna***

Estudios científicos se han realizado en una gran cantidad de países y han evidenciado la presencia de AFM1 en leche materna (Figura 3). Un meta-análisis realizado en 2019, incluyó 196 estudios desde 1983 hasta 2017, mostrando las concentraciones mínimas y máximas de AFM1 en leche materna en países como Sierra Leona (0.80 ng/L) y en los Emiratos Árabes Unidos (465.76 ng/L), respectivamente. La menor prevalencia (2%) fue encontrada en Brasil, mientras que la mayor prevalencia (100%) se encontró en países como Gambia, Tanzania y Jordania. De acuerdo a los resultados de un meta-análisis el aumento de la lluvia y de la pobreza aumentó la presencia de AFM1 significativamente. Así también desde 1983 al 2017 se vio una disminución de AFM1 en leche materna con el tiempo, que puede correlacionarse con el mejoramiento de las condiciones higiénicas y una mayor conciencia pública respecto a la contaminación con aflatoxinas de productos alimenticios (Fakhri, et al., 2019).

**Figura 3. Concentración de AFM1 en leche materna(ng/L) en diversos países (Fakhri, et al. 2019).**



### **5.6 Implicaciones a la salud humana**

Se le llama aflatoxicosis a la enfermedad ocasionada por el consumo de sustancias o comida contaminada con aflatoxinas. La severidad de dicha enfermedad varía de acuerdo a las cantidades ingeridas, puede existir intoxicación aguda y crónica. La aflatoxicosis aguda se produce por un consumo de altas concentraciones de aflatoxinas, el órgano más afectado es el hígado puesto que allí es donde ocurre el metabolismo de aflatoxinas y da como resultado la pérdida de sus funciones los síntomas se producen a corto plazo y

pueden ser hepatitis aguda, vómito, diarrea, fiebre, hemorragias, necrosis y muerte (Zain, 2011).

La intoxicación crónica ocurre cuando la exposición se da por periodos más largos de tiempo a concentraciones bajas, los efectos a largo plazo son hepatitis crónica, cáncer, mutaciones, inmunosupresión, cirrosis (Wild y Montesano, 2009).

En infantes y niños pequeños la detoxificación por parte del hígado se ve disminuida y más lenta debido al desarrollo incompleto del mismo, esto da lugar a una exposición más prolongada a esta toxina. Otros órganos también podrían verse afectados durante la metabolización en el citocromo P450 (Eaton y Groopman, 1994).

Los efectos del consumo de micotoxinas sobre la salud humana son: inhibición de la síntesis de proteínas, síndromes de Reye y de Kwashiorkor especialmente en niños de los trópicos, inmunosupresión, irritación dérmica, disrupciones endocrinas, hepatitis aguda y otras perturbaciones metabólicas; el cuadro clínico incluye hígado graso y edema cerebral severo. A largo plazo se presentan efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos, estrogénicos, inmunotóxicos, nefrotóxicos y neurotóxicos (Martínez et. al, 2013)

La ingestión de alimentos contaminados es la forma más común de micotoxicosis, la inhalación de esporas toxigénicas y el contacto cutáneo directo también se consideran importantes rutas de intoxicación. Por otra parte, se ha relacionado a las aflatoxinas con la patogénesis de distintos tipos de desnutrición, como la pérdida del tamaño del musculo (emaciación) y retraso en el crecimiento en estudios experimentales con modelos animales se han visto deficiencias de micronutrientes como vitamina A, D, zinc y selenio (Martínez et. al, 2013).

La Agencia Internacional para la Investigación contra el Cáncer (IARC) por sus siglas en ingles ha considerado a la AFB<sub>1</sub> como evidente carcinógeno en animales de experimentación y clasificada como cancerígeno humano (grupo I), y la aflatoxina M1 dentro del grupo 2b posible cancerígeno para humanos por lo que es de mayor importancia para la salud pública (International Agency for

Research on Cancer, 2012). Asimismo, estudios han correlacionado la exposición a aflatoxinas, con hepatotoxicidad y encefalopatía, hepatitis aguda y cirrosis (Ruiquian et al., 2004).

La tabla 1 describe los efectos producidos por aflatoxinas en algunas especies.

**Tabla 1. Efecto de aflatoxinas en diversas especies (Zain, 2011)**

Aflatoxina	Especie	Efectos adversos
B <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	Humanos	Dolor abdominal, cirrosis hepática, cáncer de hígado, vomito, Síndrome de Reye
B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub>	Bovinos	Disminución de producción de leche Disminución de motilidad Hemorragias Disminución de crecimiento
B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub>	Aves	Lesiones hepáticas Disminución de la productividad Producción y calidad de huevos deficiente
B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub>	Cerdos	Lesiones hepáticas Disminución de crecimiento Inmunosupresión Hepatitis hemorrágica

## 5.7 Metabolismo

Las aflatoxinas de todos los tipos se absorben en el duodeno y una vez en el torrente sanguíneo se unen a la albumina para ser transportadas hacia el hígado y metabolizadas través del citocromo P450 el cual la biotransforma y activa metabólicamente y forma epóxidos. La AFB<sub>1</sub> se convierte en el epóxido (AFB<sub>1</sub> 8-9 epóxido y AFM<sub>1</sub>-8, 9-epoxido) este último liberado en leche materna ambos son compuestos altamente tóxicos que es capaz de unirse al ADN de las células del hígado formando el producto AFB<sub>1</sub>-ADN, mismos que a su vez interfieren con la replicación y/o transcripción del ADN dando como resultado efectos mutagénicos, teratogénicos y cancerígenos (Figura 5), (Hernández - Mendoza 2008).

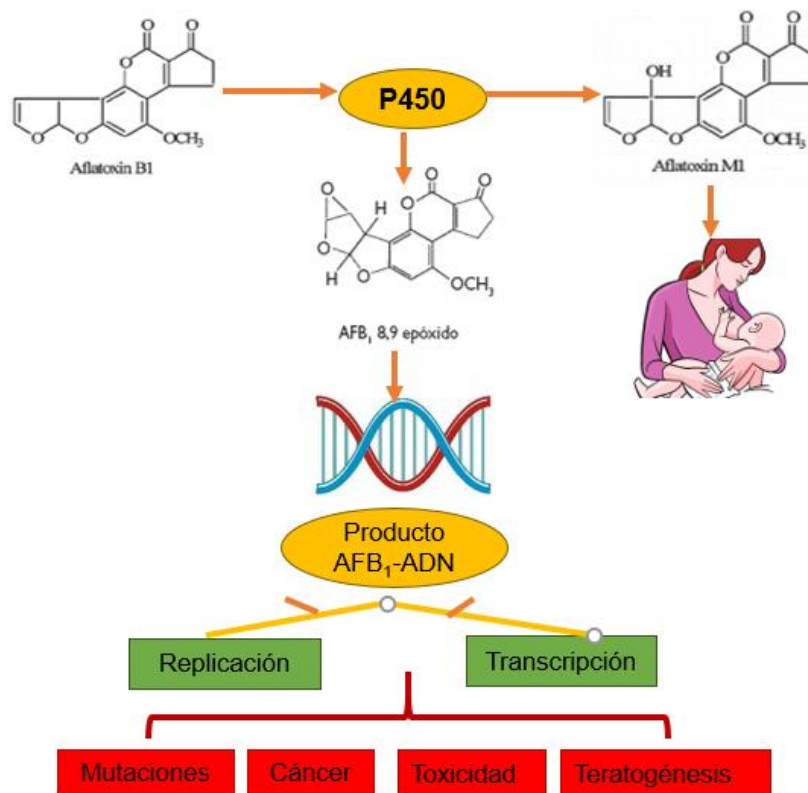


Figura 5. Metabolismo de AFB<sub>1</sub> por el citocromo P450 (Urrego y Díaz, 2006).

Las transferasas son las encargadas del catabolismo de aflatoxinas en el hígado. El epóxido de AFB<sub>1</sub> puede conjugarse con el glutatión (GSH) para posteriormente excretarse en bilis y heces, mientras que la AFM<sub>1</sub> se libera en la orina y la leche de mamíferas lactantes aproximadamente de 12-24 h después de la ingestión de AFB<sub>1</sub> (Gimeno, 2004).

### **5.8 Métodos de descontaminación y detoxificación**

Existen métodos físicos, químicos y biológicos para descontaminación de aflatoxinas. Uno de los métodos físicos es la extracción, que sirve para remover las toxinas de semillas, este método es utilizado solo en aquellas que se vayan a utilizar para alimentación animal, pues se utilizan solvente como el etanol. El método de adsorción, de carácter químico, se basa en la utilización de agentes adsorbentes que se unen a la micotoxinas, evitando su disociación en el tracto digestivo, un ejemplo de este método es la utilización de arcilla administrada en alimentos contaminados, uniéndose a moléculas de AFB<sub>1</sub>, y blindando la adsorción en el sistema digestivo cuando se consume, por lo que se vuelve inofensiva. La aplicación de calor constante a alimentos contaminados es otro de los métodos de descontaminación, sin embargo, las aflatoxinas poseen altas temperaturas de descomposición, que van desde los 237°C a los 306°C, esto puede representar cambios en las características organolépticas de los alimentos (Martínez, et. al, 2013).

Algunos estudios demuestran que los usos de sales orgánicas, como del ácido propiónico, son eficaces para la degradación de los niveles de aflatoxinas. Sustancias que se consideran seguras para su uso en alimentos resultaron eficaces en la descontaminación de aflatoxinas dentro de las que se encuentran el bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, potasio y amonio, ácido acético y propionato de sodio. El proceso de nixtamalización en el maíz es un ejemplo de método químico que disminuye los niveles de micotoxinas en un 75 a 90%. Sin embargo, la utilización de este método parece no ser tan efectiva como se cree, pues un porcentaje alto de aflatoxinas se revierte a su forma original en un medio ácido, como lo es el estómago durante la digestión (Martínez-Moreno, Vázquez-Badillo y Facio-Parra, 2000).



Existen fitoquímicos naturales como la peroxidasa de manganeso (MnP) que es una enzima filtrada de raíz blanca del hongo *Pleurotus ostreatus* esta enzima tiene la capacidad de producir radicales para oxidar las estructuras aromáticas y romper los enlaces covalentes. El extracto de MnP se ha encontrado que remueve el 86% de AFB<sub>1</sub> después de 48 horas de tratamiento (Peng, Z., et. al., 2018)

## **6. Método de prueba para detección de aflatoxinas**

### **6.1 HPLC**

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por sus siglas en inglés, es el método más utilizado para la detección de aflatoxinas. Esta técnica se basa en la separación, identificación y cuantificación de los constituyentes de una muestra, su principio se basa en los equilibrios de la concentración de los compuestos de la muestra presentes en dos fases: la fase estacionaria, que se encuentra inmóvil en una columna, y la fase móvil, la cual se desplaza en el seno de la primera. La velocidad de elución de los analitos de la muestra presentes en la fase móvil, va depender de la solubilidad de estos en la fase móvil y de la fuerza de interacción con la fase estacionaria, (Martínez, M. et. al, 2013).

### **6.2 Inmunoensayos**

En este tipo de ensayos, dos son los que más se han utilizado para el análisis de micotoxinas: radioinmunoensayo (RIA) y el enzimoimmunoensayo (ELISA). El RIA se basa en añadir un anticuerpo específico al medio de reacción y una cantidad conocida de la micotoxina marcada radioactivamente, que se incubara con las muestras problema, después de un lavado de los medios se mide la radioactividad emitida por la muestra, el resultado es proporcional a la concentración de la micotoxina en la muestra problema. La técnica ELISA se basa en la reacción específica antígeno-anticuerpo (Martínez, et. al, 2013).

#### **6.2.1 ELISA competitivo**

Existen diferentes clasificaciones de ELISAs, basadas principalmente en los principios de la reacción. En los ensayos competitivos los anticuerpos o los

antígenos se inmovilizan sobre la fase sólida y su unión con el conjugado antígeno-enzima o anticuerpo-enzima, es inhibida por la presencia de analito no marcado en la muestra. Las incubaciones pueden ser simultaneas o secuenciales. En esta última variante no es estrictamente competitiva, se alcanza una mayor afinidad y se recomienda cuando se quieren detectar anticuerpos de baja afinidad (Ochoa Azze, 2012).

### ***7. Evaluación de riesgos asociados al consumo de aflatoxina***

La evaluación del riesgo implica cierta incertidumbre y en términos absolutos se define como la frecuencia predicha de ocurrencia de efectos adversos de la exposición a cierta toxina. Es decir, el riesgo evalúa la exposición, o ingesta diaria probable (IDP), en relación a la dosis o ingesta que es considerada como “segura” (o tolerable) (IDT). Se encuentra compuesta de dos componentes principales: (1) la evaluación de la toxicidad (usualmente con datos de ensayos experimentales y estudios de caso en humanos) en los cuales se determina el riesgo biológico mas significativo; (2) la estimación de “nivel sin efecto observado” (NOEL) por sus siglas en inglés, el cual se divide entre un factor de seguridad y se extrapola a una “dosis virtual segura”. El establecimiento de una “dosis segura” es el punto final de la evaluación de riesgos. Ambas aproximaciones utilizan puntos o valores de la región de efectos no observados de la curva dosis-respuesta (Kuiper-Goodman, 1990).

### ***8. Índice de riesgo carcinogénico***

Se ha propuesto utilizar el índice de riesgo carcinogénico establecido por los autores Kuiper-Goodman (1990) la cual se basa utilizando el valor de TD50 de AFM1 la cual es de 10.38 $\mu$ g y se divide entre un factor de seguridad de 5000 para llegar al estimado de “dosis segura” de 2 ng/kg/día, es así como se determina la ingesta diaria tolerable (IDT).

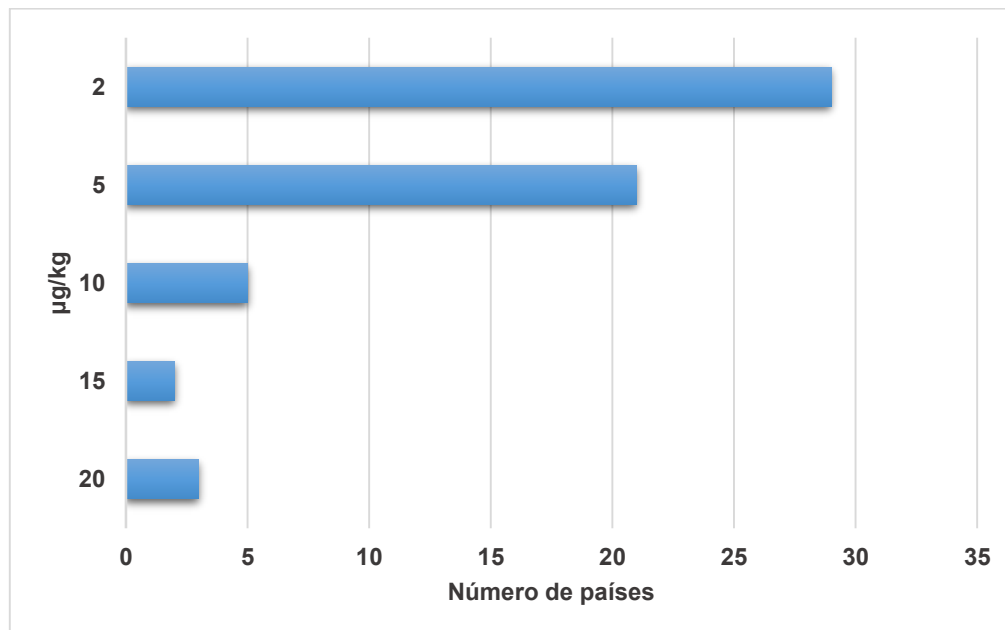
## **9. Exposición humana**

La exposición se refiere a la ingesta diaria probable (IDP). El consumo dietético representa la principal fuente de exposición humana a aflatoxinas, las ingestas en nanogramos o microgramos al día pueden ocurrir a través del consumo de alimentos contaminados con el hongo *Aspergillus*. La proporción de aflatoxinas que se detecta en muestras con aflatoxinas pueden variar desde el 7% hasta el 30% o más en regiones de América Latina y Asia (International Agency for Research on Cancer, 2012).

La exposición a micotoxinas es resultado de la medición del nivel de micotoxina presente en cierto alimento y combinada con los patrones de consumo de dicho alimento. La evaluación de la exposición, la cual puede ser distinta entre países, individuo y grupos; y la evaluación del peligro, la cual se refiere a las propiedades intrínsecas de una sustancia química y los efectos tóxicos que puede causar con un grado particular de exposición (Kuiper-Goodman, 1990).

## **10. Normativa internacional**

A causa de los efectos y riesgos que pueden traer las aflatoxinas a la salud humana, varios países han desarrollado normativas específicas para establecer los límites máximos permisibles para estas micotoxinas para alimentos de consumo humano y animal, los niveles van desde los 2 hasta los 20 µg/kg (Figura 4).



**Figura 4. Límites máximos permisibles establecidos a nivel mundial para  $AFB_1$  en alimentos (FAO, 2004).**

El Codex Alimentarius establece los niveles máximos permisibles para aquellos alimentos en las que se puedan encontrar aflatoxinas. Estos niveles se fijan de manera que el consumidor resulte lo suficientemente protegido. Para el caso de la aflatoxina M1 el nivel máximo permisible en la leche de especies rumiantes es de  $0.05 \mu\text{g/L}$ , (FAO 1995).

La normativa mexicana establece un límite máximo permisible de aflatoxina M1 de  $0.5 \mu\text{g/L}$  para leche y productos lácteos de acuerdo a la NOM-184-SSA1-2002.

La tabla 2 muestra los niveles máximos permisibles para AFM1 en leche para consumo humano.

**Tabla 2. Límites máximos permisibles de AFM1 en diferentes países**

Tipo de alimento	País	Organización	Nivel máximo permitido ( $\mu\text{g/L}$ )
Leche de vaca	México	NOM-184-SSA1-2002	0.5
	EUA	FDA	0.5
	Unión Europea	Codex Alimentarius	0.05
	Suiza	Legislación Suiza	0.05
Fórmulas infantiles	Unión Europea	Codex Alimentarius	0.025
	Suiza	Legislación Suiza	0.01

(Cantú-Cornelio, 2016)

Para leche materna no existe regulación para AFM1 puesto que esta debería ser inocua y libre de aflatoxinas. Aun así, el Codex Alimentarius de 1995 a establecido el valor de 0.5  $\mu\text{g/kg}$  máximo para el caso de leche.

### III. JUSTIFICACIÓN

En lactantes la exposición crónica a concentraciones bajas o moderadas de aflatoxinas se asocia con malnutrición, cáncer de hígado, bajo peso para la edad, y desarrollo inadecuado durante la infancia y en etapas posteriores de su vida (Cantú-Cornelio, *et. al.*, 2016).

Se han realizado estudios para investigar el papel de las aflatoxinas en el crecimiento de lactantes en el centro de México, Cantú-Cornelio (2016) evaluó la ocurrencia de AFM1 en 112 muestras de leche materna y encontró presencia de la aflatoxina en el 89% de las muestras, de las cuales el 7% excedían la regulación de la Comisión Europea que establecen un máximo de 5 ng/L.

La aflatoxina B<sub>1</sub> causante de la producción de AFM1 dentro de su metabolismo secundario, ha sido considerada por la Agencia Internacional de Investigaciones para el Cáncer (IARC) como carcinógeno potencial carcinógeno en humanos (International Agency for Research on Cancer, 2012).

En México no existe reglamentación alguna específica para la aflatoxina M1, aún y con la importancia que tiene debido a sus efectos en el organismo, las leyes mexicanas no han establecido un límite máximo permisible.

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante 6 meses (OMS, 2011) y debido a esto existe cierta preocupación por el consumo leche materna que podría estar contaminada con AFM1, ya que representa un factor de riesgo para los lactantes debido que los infantes se encuentran más susceptibles a los efectos adversos de AFM1 en función de su bajo peso corporal, tasa metabólica aumentada y capacidad disminuida de desintoxicación debido a un desarrollo incompleto de órganos vitales y tejidos, especialmente el sistema nervioso central (Cantú-Cornelio, *et. al* 2016).

La importancia de la evaluación del riesgo a aflatoxina M1 radica precisamente en los efectos que a corto o mediano plazo pueden tener para la salud de los infantes; así también, el conocer el grado de exposición de la población de Monterrey va permitir dar un primer acercamiento del panorama en que se encuentra la población infantil y de las consecuencias que pueda traer a la salud de los bebés, además de servir para la planeación de acciones correctivas encaminadas a disminuir el riesgo y exposición.

En México, específicamente en Nuevo León, la exposición en lactantes de AFM1 en leche materna permanece inexplorada. Quevedo-Garza (2014), realizó una investigación para conocer la ocurrencia de AFM1, pero específicamente en fórmulas infantiles y encontró que infantes desde los 0 a los 24 meses presentaban una ingesta diaria de 2.54 a 4.40 ng/kg/día de AFM1 que puede considerarse como riesgo.

A causa de la falta de estudios de AFM1 en leche materna, se pretende que los resultados de la presente investigación pongan en manifiesto los valores de dicha micotoxina en la región para poder darnos un acercamiento sobre el grado de exposición en lactantes a esta micotoxina altamente dañina.

Debido a esto resulta de gran interés determinar la ocurrencia de AFM1 en la leche materna en muestras del estado de Nuevo León, para estimar el potencial de riesgo asociado a su consumo crónico, así como el índice de riesgo carcinogénico en lactantes.

## **IV. HIPÓTESIS**

La exposición en lactantes a AFM1 con concentración mayor a 2 ng/kg/día a través de leche materna representa un riesgo carcinogénico.

## **V. OBJETIVO GENERAL**

Analizar la exposición de lactantes a aflatoxina M1 y su potencial de riesgo carcinogénico asociado a su consumo.

## **VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la presencia y nivel de contaminación de aflatoxina M1 en muestras de leche materna a través del método de Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).
2. Determinar la exposición a aflatoxina M1 en población infantil utilizando la fórmula basada en la concentración de AFM1 calculada por la ingesta promedio de leche y peso corporal.
3. Estimar el índice de riesgo carcinogénico por grupo de edad de acuerdo a lo establecido por Kuiper-Goodman 1990.



## VII. METODOLOGÍA

### **7.1 Diseño del estudio**

Es un estudio descriptivo, transversal para analizar la presencia de AFM1 en leche materna en el Estado de Nuevo León, México.

### **7.2 Población de estudio**

Muestras de leche materna provenientes de madres en periodo de lactancia.

### **7.3 Criterios de selección**

#### **a) Criterios de inclusión para el estudio**

Mujeres con estado de salud óptimo con ausencia de enfermedad.

#### **b) Criterios de exclusión**

Mujeres lactando que refirieron tener algún problema de salud físico o estructural como cáncer, infecciones, mastitis, y/o con tratamiento médico fueron excluidas del estudio.

#### **c) Criterios de eliminación**

Muestras que no se les quito adecuadamente la capa de grasa, muestras que no se procesaron rápidamente durante su análisis.

#### **7.4 Técnica de muestra**

La difusión del estudio se llevó a cabo mediante la distribución de volantes y la disposición de carteles en lugares públicos como centros de salud, clínicas y redes sociales. En el contenido del cartel mostró información acerca del estudio, lugar en donde se realizaría y datos de contacto (teléfono y correo electrónico), al cual acudir para participar con la donación de la muestra para el estudio (Anexo 1).

#### **7.5 Método de muestreo**

Muestreo por conveniencia de 21 muestras de leche materna. Las muestras fueron donadas por madres en periodo de lactancia, las cuales acudieron a una consulta de nutrición especializada al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, para la extracción manual de la muestra de leche (15 mL), la cual fue recolectada en frascos de vidrio estériles y protegidas de la luz, posteriormente congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  para su conservación hasta el momento de su análisis. Los frascos fueron identificados con un código para su almacenamiento.

#### **7.6 Variables de estudio**

##### ***Aflatoxina M1***

Metabolito altamente tóxico intermediario de la aflatoxina B<sub>1</sub>, excretada en leche materna de mamíferos, producida por el hongo *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*.

##### ***Ingesta promedio de leche en lactantes***

Es el consumo de leche promedio consumido durante un día por lactantes de acuerdo a su edad en meses según la Encuesta Estatal de Salud y Nutrición (Gutiérrez, et al., 2012).

##### ***Peso corporal promedio***

Es el peso corporal promedio de acuerdo a la edad en meses de los lactantes del estado de Nuevo León.

**Tabla 4. Operacionalización de variables**

Objetivo	Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
1. Analizar la presencia y nivel de contaminación de AFM1	AFM1	Independiente	Es la concentración de AFM1 en leche materna obtenida mediante la técnica de ELISA.	Intervalo	Muestras
2. Determinar la exposición en lactantes a AFM1	Ingesta promedio de leche expresada en litros	Dependiente	Es la ingesta promedio de leche materna expresada en litros obtenida de la ENSANUT.	Intervalo	Gutierrez, et. al., 2012
	Promedio de AFM1 que contienen las muestras	Independiente	$\frac{[\text{de AFM1 de cada muestra}]}{\text{Total de muestras}} = [\text{concentración}] \text{ promedio}$	Intervalo	Muestras
	Peso corporal por grupo de edad	Independiente	Es el peso corporal promedio obtenido de la base de datos de la ENSANUT 2012 por grupo de edad.	Intervalo	Gutierrez, et. al., 2012.
3. Estimar el índice de riesgo carcinogénico	Valor promedio de AFM1 encontrado por grupo de edad superior a 2 ng/kg.	Dependiente	Es el valor el cual indica un riesgo asociado al consumo de AFM1.  $IDT > \frac{2ng}{kg} = \text{riesgo}$	Nominal	Kuiper-Goodman 1994.

## **7.7 Procedimiento**

### ***a) Protocolo de reclutamiento de mujeres lactantes***

Las pacientes interesadas en participar en la investigación fueron citadas en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) en la Facultad de Salud Pública (FaSPyN) y Nutrición de la UANL, para explicar detalladamente el procedimiento completo de la investigación, las etapas y el protocolo. De aceptar su participación, se entregó un consentimiento informado para su firma (Anexo 3). Se les realizó una consulta nutricional especializada para lactancia y se entregaron recomendaciones nutricionales, así como un plan de alimentación personalizado como beneficio de participar en el estudio. Todos los procedimientos seguidos en este trabajo estaban de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de la experimentación humana de CIAD AC, y con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008. Se obtuvo un consentimiento informado escrito y firmado de todos los voluntarios incluidos en el estudio. Se les realizó un expediente clínico nutricional a fin de proporcionar una vigilancia nutricional.

Posterior a la consulta nutricional, siguiendo con la metodología propuesta por Cantú-Cornelio, 2016, las participantes realizaron la extracción manual de la muestra aproximadamente 15 mL de leche materna. Al tener las muestras de leche completas, se continuó con el análisis de laboratorio el cual se realizó en la Unidad de Nutrición del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la UANL. Todas las muestras se analizaron por duplicado, se realizó un ensayo ELISA el cual requirió el Kit de laboratorio RIDASCREEN para aflatoxina M1 de la marca R-Biopharm.

**b) Detección cuantitativa de AFM1 mediante ensayo competitivo  
ELISA**

Para el análisis de AFM1 en leche por el método ELISA se utilizó el kit RIDASCREEN®FAST Aflatoxin M1 de R-Biopharm AG (Alemania) (Figura 5).



**Figura 6. Kit para determinación de aflatoxina M1 marca RIDASCREEN.**

*Protocolo propuesto por el fabricante para la cuantificación de AFM1.*

**a) Preparación de las muestras para el análisis**

1. Las muestras fueron descongeladas gradualmente a 4°C y después mezcladas, posteriormente fueron centrifugadas a (3500 g/ 10 min/ 10°C) y se les quitó la capa de grasa sobrenadante con una espátula. El objetivo de la remoción de la grasa es evitar interferencias durante el reconocimiento del anticuerpo.
2. Se agregaron 100 µL por pocillo de cada muestra por duplicado.

#### b) Consideraciones preliminares seguidas

1. Los reactivos se atemperaron antes de que fueran utilizados
2. Un día antes se preparó el buffer de lavado contenido en el kit disolviendo la sal del tampón en 1 litro de agua destilada.

#### c) Procedimiento del test

1. Registro de las posiciones de los estándares 0, 5, 10, 20, 40, 80 ng/L) y muestras (por duplicado).
2. Adición de estándares y muestras a los pocillos (50 µL)
3. Adición del conjugado de AFM1 (50 µL).
4. Adición de anticuerpo anti-aflatoxina M1, mezclar e incubar 10 min a 20 – 25°C.
5. Vaciamiento de los pocillos y lavado con 250 µL con buffer de lavado (tres veces).
6. Adición de 100 µL de cromógeno e incubación 5 minutos en oscuridad a 20 – 25°C
7. Adición de la solución stop, mezcla del contenido y medición de la absorción a 450 nm.

### ***7.8 Estimación de la exposición a la AFM1 en población infantil***

Para la estimación de la exposición de la población infantil a AFM1 se determinó la ingesta diaria de AFM1 por consumo de leche contaminada por grupos de edad, siguiendo la metodología utilizada por Quevedo-Garza, 2014.

Se combinaron los datos sobre el consumo promedio de leche por grupos de edad, con la concentración promedio de AFM1, así como el peso corporal promedio de la población infantil por grupos de edad, utilizando la siguiente fórmula:

Ingesta diaria estimada de AFM1 (ng/kg/día) Quevedo-Garza, 2014 =

$$\frac{[AFM_1] \times [Ingesta \text{ promedio de leche (L)}]}{\text{Peso corporal (kg)}}$$

Donde:

- Ingesta promedio de leche fue la ingesta que la población lactante ingiere de leche diariamente, expresada en litros.
- AFM1 es la concentración promedio de AFM1 que resultó en las muestras analizadas expresadas en µg/L.
- Peso corporal (kg) representa el promedio de peso en la población infantil por grupos de edad.

Se obtuvieron los datos correspondientes al estado de Nuevo León utilizando la ingesta promedio de leche y el peso corporal promedio por grupo de edad reportados en la ENSANUT 2012 (tabla 5).

La tabla 4 muestra los referentes a peso corporal promedio (PCP) e ingesta diaria de leche promedio por grupo de edad que para el grupo de los 0 a los 6 meses y para el grupo de 6 a 12 meses de acuerdo a la ENSANUT 2012 para la región de Nuevo León.

**Tabla 4. Valores de ingesta diaria de leche materna y/o fórmulas lácteas en lactantes y peso corporal por grupos de edad de acuerdo a la ENSANUT 2012**

Grupo	Edad (meses)	Rango de consumo de leche (L)	Rango de peso corporal (kg)
Lactante menor	0/6	0.780 – 0.930	3.55 – 7.3
Lactante menor	6/12	0.840 - 0.930	7.3 – 10.8

Datos obtenidos de la ENSANUT 2012.

Para fines de la presente investigación se consideraron las edades de los hijos de las madres donantes las cuales eran desde los 0 a los 12 meses, se realizó el cálculo de la exposición considerando todas las muestras como un solo grupo, posteriormente se subdividieron en dos grupos y se volvió a calcular la exposición, el grupo de los 0 a 6 meses que fueron 12 muestras y 7 a 12 meses

que fueron 9 muestras, considerando la lactancia materna exclusiva y la inclusión de sucedáneos, respectivamente.

### **7.9 Estimación del riesgo (IR) a AFM1**

Para la estimación riesgo se utilizó de referencia el índice propuesto por los autores Kuiper-Goodman (1990), que estimaron la ingesta diaria tolerable (IDT) de AFM1 dividiendo el TD50 (dosis umbral por peso corporal), que para la AFM1 es de 10,38  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal por día, y se dividió por el factor de seguridad de 5000 que dio un valor estimado de 2  $\text{ng}/\text{kg}$  de peso corporal por día como índice de riesgo, resultados por encima de este índice serán considerados como riesgo.

### **7.10 Plan de análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos encontrados en las muestras de leche presentando las variables cuantitativas (ingesta promedio de AFM1, peso corporal promedio, ingesta de leche promedio por grupo de edad) como valores promedio con su desviación estándar. Así como una prueba t para diferencia de medias utilizando el programa estadístico SPSS ver. 20.

Planteamiento de hipótesis:

$H_0$ : La exposición en lactantes de Monterrey a AFM1, presenta niveles inferiores a 2  $\text{ng}/\text{kg}/\text{día}$ .

$H_1$ : La exposición en lactantes de Monterrey a AFM1, presenta niveles superiores o iguales a 2  $\text{ng}/\text{kg}/\text{día}$ .



## VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Todos los procedimientos que se siguieron en este trabajo fueron regidos por la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 que establece la clasificación de residuos peligrosos biológico-infecciosos y especificaciones para su manejo, así como la Declaración de Helsinki de 1975.

A las participantes donantes se les otorgó un consentimiento informado en el cual se detallan los objetivos, procedimientos y etapas de la investigación, así como los riesgos y beneficios de participar en el presente proyecto (Anexo 3).

Los materiales de vidrio, área de trabajo y equipo utilizado siguieron las directrices para la descontaminación y los procedimientos para neutralizar derrames y remanentes de los extractos de las muestras, de acuerdo a lo que dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-243-SSA1-2010 Productos y servicios. Leche, fórmula láctea, producto lácteo combinado y derivados lácteos. Disposiciones y especificaciones sanitarias.

En cuanto a aspectos de seguridad, se siguieron las indicaciones establecidas por el fabricante R-biopharm que indica lo siguiente.

### ***a) Protocolo de descontaminación del material de laboratorio***

Todo el material de vidrio del laboratorio que sea utilizado durante el análisis deberá sumergirse en una solución de hipoclorito, el cual se preparará diluyendo una parte de solución comercial de hipoclorito de sodio (con una concentración entre 5 y 6%) con 10 partes de agua.

Después del tratamiento, el material debe enjuagarse abundantemente con agua corriente seguido de agua destilada, secar por escurrimiento o en estufa de 90-100°C.

### ***b) Descontaminación del área de trabajo***

La superficie de las mesas de trabajo y las paredes en las que pudiera haberse contaminado de leche con aflatoxinas, deben limpiarse con una toalla desechable impregnada en solución de hipoclorito de sodio o solución blanqueadora comercial después de cada sesión.

### ***c) Descontaminación de material desechable***

Todo el material desechable como son las columnas y placas deben sumergirse durante un mínimo de 5 min en una solución de hipoclorito de sodio utilizando una parte de blanqueador comercial y diez partes de agua. La solución des contaminadora ya usada debe eliminarse por el drenaje y los materiales desechables tratados deben empacarse en una bolsa de plástico sellada para colocarse en el depósito de desechos.

### ***d) Tratamiento de derrames***

Los derrames de soluciones de aflatoxinas deben tratarse inmediatamente con hipoclorito de sodio o blanqueador doméstico y verterlo directamente del envase, recoger los líquidos con un papel absorbente, el cual también se colocará en una bolsa de plástico.

### ***e) Tratamiento de remanentes de extracto de muestras***

Una vez que se ha separado una alícuota del extracto de la muestra es frecuente que permanezca un remanente del mismo. Estos restos de extractos deben tratarse con una cantidad de blanqueador equivalente a la unidad del volumen del residuo a tratar. Los líquidos resultantes se deben acumular en un recipiente para desechos líquidos y eliminarse en un lugar destinado especialmente para este propósito.

El presente proyecto de investigación fue aprobado con el número de registro 18-FaSPyN-SA-13.TP por el Comité de Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.

## IX. RECURSOS

### 10.1 Materiales

#### *10.1.1 Equipo*

- a) Centrifuga c40 Solbat
- b) Espectofotómetro Multiskan FC Thermo Scientific
- c) Micropipetas Eppendorf (10-100  $\mu$ L)
- d) Software RIDA®SOFT Win.net (Art. No. Z9996) para RIDASCREEN® inmunoensayo enzimático R5812 FAST aflatoxin M1

#### *10.1.2 Materiales*

- a) Hoja de consentimiento informado e historia clínica impresa
- b) Cinta antropométrica
- c) Reactivos (R-Biopharm®)
  - Kit RIDASCREEN aflatoxin M1

## X. RESULTADOS

### 11.1 Obtención de la muestra

Se obtuvieron 21 muestras de leche materna de las cuales 12 provenían de madres con hijos de edades comprendidas de los 0 a los 6 meses y 9 muestras con hijos de 7 a 12 meses, el rango de edad de las madres donantes fue de 18 a 36 años; de las muestras donadas 6 fueron de madres habitantes del municipio de Monterrey, 5 de Guadalupe, 3 San Nicolás, 3 de Santa Catarina, 2 Escobedo 2 de San Pedro. El peso y estatura promedio de las participantes fue de  $75.6 \pm 8.39$  Kg y  $1.61 \pm 0.051$  m, respectivamente. Todas las participantes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para el estudio, evitando así cualquier interferencia con la determinación y cuantificación de la AFM1 en las muestras de leche materna.

### 11.2 Presencia de Aflatoxina M1 en leche materna

En relación al contenido de AMF1 en muestras de leche materna; el 100% de las muestras fueron positivas con una concentración promedio de 30.99 ng/L  $\pm$  34.42 DE considerando la edad de los lactantes de 0 a 12 meses (tabla 5).

**Tabla 5. Contenido de AFM1 en muestras de leche materna**

Edad (meses)	N	Concentración media de AFM1 $\pm$ DE (ng/L)	Rango de consumo (ng/L)
0 a 12	21	30.99 $\pm$ 34.42	2.23 a 127.65

Los valores se muestran en media  $\pm$  DE.

AFM1 aflatoxina M1.

ng/L= nanogramos / litro

### 11.3 Determinación de la exposición de AFM1 en lactantes e índice de riesgo carcinogénico (IRC)

La tabla 6 muestra los resultados de la ingesta promedio de AFM1 e índice de riesgo carcinogénico en el grupo de edad de 0 a 12 meses. La ingesta diaria estimada de AFM1 en lactantes de 0 meses fue de 2.66 ng/kg/día y de 6.8 ng/kg/día para los de 12 meses, concentraciones que están por encima del índice de riesgo carcinogénico 2 ng/kg/día (tabla 6).

**Tabla 6. Ingesta de AFM1 por peso corporal promedio (PCP) / día en lactantes de 0-12 meses**

Edad (meses)	Peso promedio <sup>a</sup> (kg)	Ingesta de leche materna <sup>a</sup> (L/día)	Concentración media de AFM1 (ng/L) ± DE	Ingesta de AFM1 (ng/kg/día)	Valor p*
0 a 12	3.55 a 10.8	0.78 a 0.93	30.99 ± 34.42	2.66 a 6.8	0.001

\*Prueba t student (P < 0.05)

\*Índice de riesgo carcinogénico según propuesta de Kuiper-Goodman (1990) y Shundo *et al.* (2009)

<sup>a</sup>Datos obtenidos de ENSANUT 2012

AFM1, aflatoxina M1; IRC, índice de riesgo carcinogénico

Considerando la recomendación de la OMS de lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad, se dividieron las muestras en dos grupos (0-6 meses y 7-12 meses) para un cálculo de la exposición más específica por grupo de edad. La tabla 7 muestra los resultados de la ingesta diaria estimada para los lactantes de entre los 0 y 6 meses de edad, las cuales fueron 12 muestras. El peso promedio tomado de la ENSANUT para los lactantes de 0 meses fue de 3.55 kg y el peso promedio para los lactantes a los seis meses de edad es de 7.3 kg. La ingesta promedio de leche al día es de 0.84 L/día en lactantes de 0 meses y 0.93 L/día en lactantes de seis meses.

De acuerdo a los datos obtenidos, el consumo promedio de AFM1 fue de 7.4 ng/kg/día, en lactantes de 0 meses y 4.3 ng/kg/día en lactantes de 6 meses de edad; el cual disminuyó debido a un mayor peso corporal, estos valores fueron los más altos estimados de todos los calculados, esto se debe a que el consumo de leche materna en lactantes más pequeños es mayor, así como un peso más

bajo comparado con los lactantes de 6 meses de edad. Los valores de ingesta de la AFM1 considerados como el riesgo carcinogénico, de acuerdo al *p* valor.

**Tabla 7. Ingesta diaria estimada de AFM1 en lactantes de 0 a 6 meses y 7 a 12 meses**

Edad (meses)	N	Concentración de AFM1 ng/L (media ± DE)	Peso <sup>a</sup> corporal promedio (kg)	Ingesta promedio de LM por día <sup>a</sup> (L/día)	Ingesta de AFM1 (ng/kg/día)	Valor de <i>p</i>
0 - 6	12	33.76 ± 41.79	3.55 a 7.3	0.84 a 0.93	7.4 a 4.3	0.0043
7-12	9	27.31 ± 23.09	7.3 a 10.8	0.78 a 0.93	6.0 a 3.4	0.0013

\*Prueba t student (P < 0.05)

<sup>a</sup> Datos obtenidos de la ENSANUT 2012

AFM1, aflatoxina M1; IRC, índice de riesgo carcinogénico.

LM = leche materna

Para el segundo grupo de edad calculado (7 - 12 meses) las cuales fueron 9 muestras las analizadas pertenecientes a este grupo de edad. En la tabla 7 muestra los resultados de la ingesta diaria estimada de AFM1. El peso promedio de acuerdo a la ENSANUT para los lactantes de 7 meses es de 7.3 kg de peso corporal e ingesta de leche promedio de 0.78 L/día y para los de 12 meses 10.8 kg/peso corporal un consumo de leche de 0.93 L/día. El consumo promedio de AFM1 fue de 6 ng/kg/día en lactantes de 7 meses y 3.4 ng/kg/día en los de 12 meses respectivamente; estos valores se consideran como riesgo de acuerdo *p* valor calculado para el índice de riesgo carcinogénico.

## XI. DISCUSIÓN

### 12.1 Presencia de AFM1 en muestras de leche materna

Los resultados demuestran que la totalidad de las muestras analizadas fueron positivas, con una concentración promedio de 0.031  $\mu\text{g}$  AFM1/L, en la leche materna y una ingesta en el rango de 0.0068 – 0.0026  $\mu\text{g}$  AFM1/kg/día lo cual indica riesgo carcinogénico ( $p < 0.05$ ). Al comparar los resultados obtenidos de la concentración de AFM1 en leche materna en este estudio con los límites máximos establecidos por la FDA, el Codex Alimentarius (0.5  $\mu\text{g}$  AFM1/L) y la Unión Europea (0.05  $\mu\text{g}$  AFM1/L) para leche de consumo humano y sus derivados, se determinó que todas las muestras estuvieron por debajo de la normativa mexicana y la FDA. Sin embargo, el *Codex Alimentarius* cuenta con reglamentación para fórmulas infantiles (0.025  $\mu\text{g}$  AFM1/L) y así también la normativa suiza que tiene uno de los reglamentos más estrictos para AFM1 (0.01  $\mu\text{g}$  AFM1/L), de acuerdo a estas normativas, nuestras fórmulas analizadas superan la concentración de AFM1 en un 38% y 66% respectivamente.

En un estudio similar realizado en el centro de México, se reportó la presencia de AFM1 en el 89% de las muestras analizadas, y un consumo desde los 0.92 - 6.28 ng/kg/día (Cantú-Cornelio, 2016). Por otro lado, la prevalencia de AFM1 encontrada en el presente estudio (100%), fue similar al determinado previamente en muestras de leche materna de diferentes países como los Emiratos Árabes Unidos en donde se encontró una prevalencia del 92-99.5% con concentraciones que variaban desde los 2 a 3400 ng AFM1/L (Saad, et al. 1995). Así también en Turquía se encontró una prevalencia del 100% y concentraciones que van desde 60.9 a 299.9 ng AFM1/L (Abdulrazzaq, et al., 2003). En Irán la prevalencia fue de 98.1% y una concentración menor comparada con los países antes mencionados la cual era de 0.3 a 26.7 ng AFM1/L (Sadeghi et al., 2009).

Así también, otros estudios han encontrado ocurrencias moderadas de AFM1; en Egipto se encontró una ocurrencia del 56% sin embargo las muestras que presentaron la AFM1 tenían niveles que iban desde los 4.2 hasta los 19,000 ng AFM1/L (Polychronaki et al., 2007) (Tomerak, Shaban, Khalafallah y Shazly, 2011).

Contrariamente a lo mostrado, existen reportes de estudios mostrando incidencias bajas, como es el caso en Brasil en 2004, donde se encontró una ocurrencia del 2% (Turconi et al., 2004) e Italia 0.4 % (Navas, et al., 2005).

La concentración de AFM1 en leche materna puede variar dependiendo de la estación del año, de acuerdo a lo reportado por Lamplugh et al. (1988), coincidiendo con el periodo de recolección de nuestro estudio, el cual fue realizado durante la temporada invernal, así como también lo reportado en estudios desarrollados en el centro y sur de México (Cantú-Cornelio, 2016), y lo reportado en Brasil, donde el 2% de las muestras analizadas y recolectadas en la misma temporalidad mostró presencia de aflatoxina M1 (Navas et al., 2005).

A pesar de que la legislación acerca de esta toxina en la Comunidad Europea, la cual es una de las regulaciones más restringidas en el mundo, varios países, incluido México, no tienen un límite legal para AFM1 en la leche materna y la fórmula para lactantes. Desde esta perspectiva, los datos mostraron que de 21 muestras analizadas 8 de ellas excedían los límites legales prescritos (25 ng/L) para la fórmula de leche infantil establecida por el *Codex Alimentarius*.



## **12.2 Exposición en lactantes a AFM1 en leche materna e índice de riesgo carcinogénico**

Para la realización del cálculo de la ingesta diaria estimada de AFM1 se utilizaron los niveles medios de AFM1 encontrados en muestras de leche. De acuerdo a lo encontrado en el centro de México por (Cantú-Cornelio 2016) la ingesta diaria estimada para lactantes de 0 meses fue de 2.35 ng/kg/día, los resultados encontrados por este estudio para el mismo grupo de edad se encuentran muy por encima (6.8 ng/kg/día) de lo encontrado para la región del centro de México; estos resultados están de acuerdo con la evaluación de la exposición del infante a AFM1 en otros países, por ejemplo, se han estimado los valores de ingesta diaria similares de 6,7 ng/kg/día para bebés en Egipto (Polychronaki et al. 2006); en otros países son inferiores, como en Portugal en 2018 la exposición fue de 1.06 ng/kg/día para lactantes con peso mayor a 7 kg y 0.86 ng/kg/día para lactantes con peso menor a 7 kg (Bogalho et al. 2018).

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JEFCA) no ha establecido una ingesta diaria tolerable (IDT) para estos compuestos tóxicos. Sin embargo, se ha recomendado que el nivel de aflatoxinas sea "lo más bajo posible"; además, han informado que la exposición diaria, incluso con concentraciones inferiores a 1 ng/kg/día (aflatoxina total) contribuye al riesgo de cáncer de hígado (JECFA, 2001). En un trabajo relacionado, una ingesta diaria tolerable de 2 ng/kg/día de AFM1 fue calculado por Kuiper-Goodman (1990). De acuerdo con esto, los resultados de este estudio sugieren que la alimentación con leche materna durante el período experimental puede comprometer la salud de los bebés debido a los altos niveles de AFM1 registrados.

### **12.3 Posibles factores asociados a la presencia de AFM1 en muestras de leche materna**

Evidencia científica comprueba que existe una tendencia en la incidencia de AFM1 en los meses de invierno, esto puede deberse principalmente por el tipo de alimento disponible para los animales productores en este periodo; los resultados encontrados en este trabajo evidenciaron niveles elevados de la AFM1, es importante recalcar que la recolección de muestras también se dio durante invierno. Esta predisposición en los niveles registrados puede deberse con un mayor consumo de alimentos susceptibles a contaminación. Además, factores ambientales como humedad del ambiente y el sustrato promueven un crecimiento acelerado del hongo durante los meses donde existe oscilación de temperatura (Asi et al., 2012; Zafar et al., 2013).

Las diferencias observadas entre la presencia de contaminación y los niveles de concentración de AFM1 entre los diferentes estudios pueden atribuirse a diversos factores tanto internos como externos, así también los métodos analíticos de cuantificación de AFM1 utilizados en los diferentes estudios, condiciones ambientales, de almacenamiento y climáticas también pueden afectar la producción de aflatoxinas y la contaminación de los alimentos con AFB<sub>1</sub>. Además, los diferentes hábitos alimenticios según el país y la población en estudio son una variable relevante (Cotty y Jaime-García, 2007; Galvano et al. 2008).

Además, el uso de materiales inadecuados durante el secado de granos o cereales (lámina, plástico, madera) pueden generar las condiciones adecuadas de desarrollo de los hongos aflatoxigénicos. De esta forma, se incrementa considerablemente la acumulación de aflatoxinas durante el almacenamiento de los alimentos y, por lo tanto, la probabilidad de exposición dietaria (Polychronaki et al., 2007). Por otra parte, estudios anteriores evidenciaron que el estado ocupacional y el nivel educativo son factores que podrían estar significativamente relacionados con la presencia de AFM1 en la leche materna (Adejumo et al., 2013; Polychronaki et al., 2006). Esta relación se basa en el supuesto de que un

nivel educativo bajo puede limitar las oportunidades de trabajo con un salario adecuado, lo que influye en la selección de alimentos de menor calidad. La población con ingresos más bajos tiene más probabilidades de consumir alimentos contaminados, porque, en consecuencia, los alimentos de mejor calidad tienden a tener un precio más alto (FAO, 1996; Obade, Andang'o, Obonyo, & Lusweti, 2015). De acuerdo a la Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) de México, los consumidores mexicanos basan sus decisiones de compra principalmente en el precio del producto (SAGARPA, 2010), lo que significaría una posible exposición de la población mexicana a las aflatoxinas a través de alimentos de baja calidad. Sin embargo, Cantú-Cornelio 2016, encontró que el estatus ocupacional y el nivel educativo de la madre en lactancia no se asociaron significativamente ( $P > 0.05$ ) con la presencia de AFM1 en muestras de leche materna.

Los principales factores que tienen influencia sobre la toxicidad de las micotoxinas en los humanos son: a) la biodisponibilidad y toxicidad de la micotoxina; b) los sinergismos entre las diferentes micotoxinas presentes en el alimento; c) la cantidad de micotoxina ingerida diariamente en función de la concentración de micotoxina y de la cantidad de alimento ingerido; d) la continuidad o intermitencia de ingestión del alimento contaminado; e) el peso del individuo y el estado fisiológico y de salud de éste; y f) la edad del individuo. Así pues, los niños y los jóvenes son los grupos más susceptibles a la toxicidad de las micotoxinas debido a una mayor variación del metabolismo basal, y se ha descrito no tener suficientes mecanismos bioquímicos para la detoxificación (Haighton et al., 2012; Hassan y Kassaify, 2014).

#### **12.4 Riesgo carcinogénico en lactantes**

La ingesta diaria estimada para lactantes fue de 6.8 ng/kg/día para lactantes de 0 meses y 2.66 ng/kg/día para los de 12 meses de edad respectivamente; de acuerdo al método utilizado para estimar el índice de riesgo carcinogénico en el

presente estudio la población lactante de Monterrey se encuentra en riesgo latente a los efectos del consumo de esta micotoxina. En un meta-análisis recientemente publicado, en donde se estudió la misma población en 24 países, se encontró que, de todos, en los Emiratos Árabes Unidos y Tailandia se encontraron en riesgo carcinogénico considerable (Fakhiri, 2019).

Es importante destacar que tanto para el presente estudio y el meta-análisis, la exposición a AFM1 fue mayor para los infantes de un mes que para los de 12 meses. Además, el riesgo fue 2.14 veces mayor que para aquellos de un mes en comparación con los infantes de 12 meses, esto es debido al bajo peso y a una mayor ingesta de leche materna de los más pequeños (Fakhiri, 2019).

### **12.5 Relación de AFM1 con alimentos**

Existen estudios que se han relacionado las características de la dieta con la presencia de AFM1, aunque en el presente estudio no fue incluido una investigación para conocer las fuentes de AFM1 en leche materna se ha demostrado que los cereales como el arroz, maíz, trigo y subproductos, así como la leche, cacahuate, aceite de maíz y pan han sido relacionados de manera significativa con la concentración de AFM1 en la leche materna (Turconi et al., 2004; Polychronaki et al., 2007; Sedeghi et al., 2009; Mahdavi et al., 2010)

### **12.6 Modulación de la citotoxicidad de AFM1**

La prevalencia en México de AFB<sub>1</sub> en cultivos de maíz fue mayor al 50%, esto indica que una cantidad considerada de alimentos provenientes de derivados del maíz se encuentran contaminados con aflatoxinas, una medida protectora contra los efectos de su metabolito intermediario principal (AFM1) es el consumo de alimentos ricos en quercetina, estudios recientes han informado que antioxidantes naturales como la quercetina redujeron la tasa de síntesis de AFM1 hasta en un 70%, esto habla de un efecto protector de alimentos con alto contenido en quercetina como cebolla, manzana, uvas, brócoli (Ghadiri, y otros, 2019).

## **12.7 Estrategias para el control de la producción de micotoxinas**

Es importante considerar que para lograr una reducción eficaz del riesgo que producen las aflatoxinas, se necesita un enfoque integrado que controle todas las fases, desde el campo hasta que llegan a la mesa los alimentos. Un enfoque de este tipo incluye desde prácticas de mejoramiento de las plantas, potencialización de la resistencia a aflatoxinas, así como métodos de control biológico, y la aplicación de medidas después de la cosecha, como en secado de granos y semillas y almacenamiento adecuados (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Las autoridades nacionales y de la industria alimenticia pueden contribuir al control de las aflatoxinas con medidas como la eliminación de fuentes de contaminación, el fomento de mejores técnicas agrícolas y de almacenamiento, provisión de recursos para la realización de pruebas de diagnóstico de aflatoxinas, vigilancia del cumplimiento de las normas de calidad e inocuidad en alimentos.

Como consideraciones finales del presente estudio es necesario un estudio con mayor representatividad muestral, donde se consideren datos de consumo de alimentos y evaluaciones en diferentes estaciones del año que permitan ver las diferencias en concentración como lo sugieren otros estudios quizá nos permita tener un conocimiento más exacto de las principales fuentes de AFM1 (Cantú-Cornelio, 2016) esto sería fundamental para el establecimiento de medidas de prevención en cualquiera de las etapas de producción, elaboración y consumo de alimentos. Sin embargo, con nuestro estudio se demuestra que las concentraciones encontradas de AFM1 son superiores al índice de riesgo carcinogénico de 2 ng/kg/día, lo cual representa un riesgo a la salud de los lactantes.

## XII. CONCLUSIONES

- En el presente estudio se determinó la presencia de aflatoxina M1 en leche materna de madres en periodo de lactancia de la región metropolitana de Nuevo León encontrándose una incidencia del 100% de AFM1.
- La exposición para lactantes desde los 0 a los 12 meses fue de 6.8 y 2.66 ng/kg/día respectivamente, los infantes menores tienen mayor ingesta, que puede estar relacionada a un peso menor y un mayor consumo de leche materna, a medida que van aumentando de peso el riesgo disminuye, y con la inclusión de la alimentación complementaria a partir de los seis meses los valores de ingesta diaria probable de AFM1 disminuyen.
- Según el índice de riesgo carcinogénico propuesto por Kuiper-Goodman 1990 (2 ng/kg/día) la población lactante de Monterrey se encuentra en riesgo latente a los efectos del consumo de esta micotoxina.
- De acuerdo los límites máximos permisibles para AFM1 en leche de consumo humano establecidos por el *Codex Alimentarius* (0.5 µg/L) ninguna de las muestras supero este valor.
- Resulta evidente la necesidad de que las autoridades sanitarias del estado apliquen medidas estratégicas que permitan el control y erradicación de aflatoxinas en alimentos.
- En México es deficiente la regulación para aflatoxinas, puesto que estas toxinas pueden ser perjudiciales para la salud de toda la población en especial para la población lactante, se requiere un mayor control y monitoreo constante para lograr una disminución de los riesgos y efectos que puede tener a la salud el consumo constante.

### XIII. ANEXOS

#### ANEXO 1. Cartel de difusión del estudio



Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Salud Pública y Nutrición



Invitan:

¿Eres mamá y te encuentras dando lactancia materna?



¿Te gustaría obtener SIN COSTO..

- ✓ Consulta de Nutrición Personalizada
- ✓ Evaluación Nutricional
- ✓ Plan de alimentación individualizado que promueva el desarrollo de tu bebé y la producción de leche materna.

¡Comunícate con nosotros para mayores informes!



#### Ubicación:

Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública. Facultad de Salud Pública y Nutrición. UANL.

Calle Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria S/N Col. Mitras Centro. Monterrey



#### Contacto:

LN. Aleida Guzmán Pérez

E-mail: [aleidaguzmaperez@gmail.com](mailto:aleidaguzmaperez@gmail.com)



8116095446



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

## ANEXO 2. Constancia de participación en congreso





### ANEXO 3.



## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**Título del proyecto:** Determinación de la exposición en lactantes a aflatoxina M1 en muestras de leche materna en población de Monterrey (México) y su potencial de riesgo asociado a su consumo.

No. De registro: 18-FaSPyN-SA-13.TP

**Objetivo:** Como parte de un proyecto de una tesis de la Maestría en Ciencias en Nutrición se está realizando una investigación cuyo objetivo es la evaluación de muestras de leche materna y determinación de aflatoxinas en la misma. Dicha investigación se lleva a cabo en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.

**Procedimientos:** Si usted acepta participar en el estudio, se analizará en laboratorio la muestra de leche proveída como donativo (10-15 mL), en la cual se busca determinar la presencia de aflatoxina M1.

**Beneficios:** Usted recibirá como beneficio directo por su participación en el estudio una consulta de nutrición en la cual se le brindará una evaluación nutricional con plan de alimentación personalizado. Su colaboración con la presente investigación servirá para el desarrollo y avance de la investigación en nutrición y salud pública del estado de Nuevo León.

**Confidencialidad:** Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

**Riesgos potenciales:** Su participación en el presente estudio no implica para usted riesgo alguno.

**Participación voluntaria:** La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

## **CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**TITULO:** Determinación de la exposición en lactantes a aflatoxina M1 en muestras de leche materna en población de Monterrey (México) y su potencial de riesgo asociado a su consumo.

### **INVESTIGADORES:**

#### **L.N. Aleida Guzmán Pérez**

Estudiante de la Maestría en Ciencias en Nutrición, Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL.

#### **Dr. Rogelio Salas García**

Profesor Titular A, Tiempo Completo, Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL. Responsable del Laboratorio de Nutrición Poblacional, Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL.

#### **Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza**

Profesor Titular A, Tiempo Completo, Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL. Responsable del Laboratorio de Control Sanitario de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.

#### **Dra. Mirna Elizabeth Santos Lara**

Profesor Titular A, Tiempo Completo, Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL. Presidenta del Colegio Mexicano de Nutriólogos, A. C.

**LUGAR:** Este estudio se llevará a cabo en el Centro de Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria s/n. Col. Mitras Centro. Monterrey, N.L.

**NÚMERO DE TELÉFONO:** Si tiene alguna duda o comentario, favor de comunicarse con LN. Aleida Guzmán Pérez al cel. 8116095446  
Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador responsable para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

## **I- INTRODUCCION**

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

## **II- PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

Determinar la presencia de aflatoxina M1 en muestras de leche materna.

## **III- POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Se analizarán muestras de leche materna provenientes de madres en periodo de lactancia.

## **IV- PROCEDIMIENTOS:**

La participación en este estudio contempla el análisis de una sola muestra de leche materna (15-20 mL) la cual será proveída por la participante. Se analizará a través del Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) la cual es una técnica de laboratorio que identifica partículas específicas como la aflatoxina M1.

## **V-RIESGOS:**

Su participación en el presente estudio no implica para usted riesgo alguno.

## **VI- BENEFICIOS**

Usted recibirá como beneficio directo por su participación en el estudio una consulta nutricional la cual será realizada por un profesional de la salud que se encuentra altamente capacitado en el área, la cual le va permitir conocer su estado nutricional y de composición corporal, así como también se le brindará una evaluación nutricional completa con plan de alimentación personalizado para el periodo de lactancia. Su colaboración con la presente investigación servirá para el desarrollo y avance de la investigación en nutrición y salud pública del estado de Nuevo León.

## **VII- COSTOS**

Participar en este estudio no tendrá costo alguno para usted.

## **VIII- INCENTIVO PARA LAS PARTICIPANTES**

No habrá incentivos monetarios para las participantes. Sin embargo, una nutricionista le realizará de manera gratuita una consulta y evaluación nutricional que incluye un plan de alimentación con recomendaciones para el periodo de lactancia exitosa.

## **IX- PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, y será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de esta investigación serán publicados con fines científicos, o pueden ser presentados en congresos o reuniones médicas, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

La autorización para el uso y el acceso de la información para los propósitos de la investigación es totalmente voluntaria. Sin embargo, de no firmar este documento usted no podrá participar en este estudio.

De aceptar su participación en la investigación se le proporcionará una copia del presente documento el cual deberá ser firmado por la participante.

## **X- PREGUNTAS**

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o sobre su participación en el mismo, puede contactar a:

### **Dr. Rogelio Salas García**

Profesor en la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Correo electrónico: [rogelio.salasg@uanl.mx](mailto:rogelio.salasg@uanl.mx). Tel. 1340-4895 ext. 3081

### **Dra. Patricia Amanda Quevedo Garza**

Profesor en la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Correo electrónico: [patricia.quevedog@uanl.mx](mailto:patricia.quevedog@uanl.mx). Tel. 1340-4890 ext. 3031.

### **Dra. Mirna Elizabeth Santos Lara**

Profesor en la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Correo electrónico: [mirna.santosl@uanl.mx](mailto:mirna.santosl@uanl.mx)

## HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION

**TITULO:** Determinación de aflatoxina M1 en muestras de leche materna

**NUMERO DE PROTOCOLO:** 18-FaSPyN-SA-13.TP

### XI- CONSENTIMIENTO:

He leído y tengo la información correspondiente del estudio y sus procedimientos. Todas mis preguntas sobre el presente proyecto y mi participación han sido atendidas y tengo la libertad de preguntar si surgieran nuevas dudas.

Estoy de acuerdo que mi participación en este estudio no presenta ningún riesgo a mi salud e integridad física, así mismo, me encuentro dispuesta a participar de manera voluntaria teniendo en cuenta que no es requerido algún fondo o recurso económico. Y consciente que la cantidad de leche materna proporcionada por única vez para la presente investigación no supera los 20 mL.

Autorizo el uso y divulgación de los resultados obtenidos, los cuales serán utilizados de manera anónima, con fines de investigación, que den como resultado el enriquecimiento de los conocimientos asociados a la salud y nutrición.

---

Nombre del participante

---

Firma del participante

---

Fecha

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andreas, N., Kampman , B., y Mehring Le-Doare, K. (2015). Human breast milk A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
- Ballard, O y Morrow A. (2013). Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatrics Clinica*, 49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
- Ballesteros, A. (2013). Evaluación de la prevalencia de aflatoxina M1 en la leche materna y su relación con la fuente dietaria de aflatoxinas. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1689-1699.
- Cantú-Cornelio, F., Aguilar-Toalá, J., de León-Rodríguez, C., Esparza-Romero, J., y Vallejo-Cordoba, J. (2016). Occurrence and factors associated with the presence of aflatoxinM1 in breast milk samples of nursing mothers in central Mexico. *Food Control*, 16-22. DOI: 10.1016/j.foodcont.2015.10.004
- Carrillo, L., y Audisio, M. (2007). *Manual de Microbiología de Alimentos* (Primera ed.). San Salvador de Juy, Argentina: Asociación Cooperadora de la Facultad de Ciencias Agrarias.
- Ciegler, A., y B. Lillehoj, E. (1968). Mycotoxins. *Advances in Applied Microbiology*, 155-219. doi:https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)70192-8
- Codex Stan. (2009). *Norma General del Codex para los contaminantes y las toxinas presentes en los alimentos y piensos*. FAO.
- Denli M., y Pérez J.F. 2006. *Contaminación por micotoxinas en los piensos: efectos, tratamiento y prevención*. XXII Curso de Especialización. FEDNA. 1-18.
- Eaton, D. y Groopman J. (1994). *The toxicology of aflatoxins: human health and veterinary and agricultural significance*. New York: Academic Press. 347-64

- Fakhri, Y., Rahmani, J., Oliveira, F., Franco, L., Corassin, C.H., Saba, S., Rafique, J., Khaneghah, A.M. (2019). Aflatoxin M1 in human breast milk: a global systematic review, metaanalysis, and risk assessment study (Monte Carlo simulation). *Trends in Food Science & Technology*. 33-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.013>.
- Filazi A., y Sireli U.T. (2013). Occurrence of Aflatoxins in Food. Ed. Mehdi Razzaghi-Abyaneh *Aflatoxins Recent Advances and Future Prospects*. 143-170. DOI: 10.5772/51031
- Frias, J., Martinez-Villaluenga, C., y Peñas , E. (2017). *Fermented Foods in Health and Disease Prevention*. United Kingdom: Academic Press.
- Fu, Z., Huang, X., Min, S. (2008). Rapid determination of aflatoxins in corn and peanuts. *Journal of Chromatography*. 271–274 doi 10.1016/j.chroma.2008.09.054.
- Fujita, M., y Roth, E. (2012). In Poor Families, Mothers' Milk is Richer for Daughters than Sons: A Test of Trivers–Willard Hypothesis in Agropastoral Settlements in Northern Kenya. *American Journal of Physical Anthropology*, 52-59. doi: 10.1002/ajpa.22092
- Gimeno, A. (2004). Aflatoxina M1 en la Leche. Riesgos para la Salud Pública, Prevención y Control. *Asociación Portuguesa de Industria de Alimentos Compuestos*, 32-44.
- Gong, Y., Hounsa, A., Egal, S., Turner, P. C., Sutcliffe, A. E., Hall , A. J., Wild, C. P. (2004). Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: A longitudinal study in Benin, West Africa. *Environmental Health Perspectives*, 1334-1338. doi: 10.1289/ehp.6954
- Gong, Y., Watson, S., y Routledge, M. N. (2016). Aflatoxin exposure and associated human health effects, a Review of Epidemiological Studies. *Food Safety*, 14-27. <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2015026>
- Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S,

Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. (2012) *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Henry, S. H., Whitaker, T., Rabbani, I., Bowers, J., Park, D., Price, W., Coker, R. (2000). *International Chemical Safety Programme*. Obtenido de <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>

Hernandez-Mendoza, A. (2008). *Estudio de la capacidad de bacterias probióticas para ligar aflatoxina B1 y su efecto en la biodisponibilidad en un modelo Marino* (Tesis doctoral). Instituto Tecnológico de Veracruz-UNIDA, Veracruz, México.

Hernández-Delgado, S., Reyes-López, M. Á., García-Olivares, J. G., Mayek-Pérez, N., y Reyes-Méndez, C.-A. (2007). Incidencia de hongos potencialmente toxígenos en maíz (*Zea mays* L.) almacenado y cultivado en el norte de Tamaulipas, México. *Revista Mexicana de Fitopatología*.

International Agency for Research on Cancer. (2012). *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human*. Monografía, World Health Organization, Francia. Recuperado el 05 de febrero de 2019, de <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/mono82.pdf>

International Agency for Research on Cancer. (2017). *Estrategias de intervención que buscan reducir la exposición humana a las aflatoxinas y fumonisinas*. Recuperado el 30 de julio de 2019, de <https://publications.iarc.fr/.../c40e47714db6eea0f2aa9fa39e06ae609ca5bf2f.pdf>

Ismail, A., Goncalves B., Neeff, D., Ponzilacqua, B., Coppa, C., Hintztsche, H., Sajid, M., Cruz, A., Corassin, C., Oliveira, C. (2018). Aflatoxin in foodstuffs: Occurrence and recent advances in decontamination. *Food Research International*, 74-85. doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.067

Kuiper-Goodman, T. (1990). Uncertainties in the risk assessment of three mycotoxins: aflatoxin, ochratoxin, and zearalenone. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1017-1024. doi: 10.1139/y90-155



- Martínez Miranda , M. M., Vargas del Río, L. M., y Gómez Quintero, V. M. (2013). Aflatoxinas: incidencia, impactos en la salud, control y prevención. *Bio salud*, 2013; 12 (2): 89-109.
- Martínez Padrón, H. Y., Hernández Delgado, S., Reyes Méndez , C., y Vázquez Carrillo, G. (2013). El género *Aspergillus* y sus micotoxinas en maíz en México: problemática y perspectivas. *Revista Mexicana de Fitopatología* 31 (2).
- Martínez-Moreno, E., Vázquez-Badillo, M., y Facio-Parra, F. (2000). Uso de sales del ácido propiónico para inhibir la producción de aflatoxinas en granos almacenados de maíz. *Agrociencia*, 477-484.
- Mejía-Acuña, N., Alvarado-Salinas, P., y Vásquez-Valles, N. (2014). Determinación de aflatoxinas en productos derivados de cereales de consumo humano en Mercados de Trujillo (Perú). *REBIOLEST 2014; 2(2): e30*.
- Monaco, M., Kim, J., y Donovan , S. (2016). Human Milk: Composition and Nutritional Value. *Monaco, M. H., Kim, J., y Donovan, S. M. (2016). Human Milk: Composition and Nutritional Encyclopedia of Food and Health*.
- NOM-087-ECOL-SSA1-2002. Diario Oficial de la Federación, Ciudad de México, 2002. Recuperado el 22 de julio del 2019 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/087ecolssa.html>
- NOM-243-SSA1-2010. Diario Oficial de la Federación, Ciudad de México, México, 2010. Recuperado el 22 de julio de 2019 de: <http://dof.gob.mx/normasOficiales/4156/salud2a/salud2a.htm>
- NOM-185-SSA1-2002. Diario Oficial de la Federación, Ciudad de México, México, 2002. Recuperado el 21 de julio de 2019 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/185ssa12.html>

Ochoa Azze, R. (2012). *Técnicas inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios inmunoepidemiológicos*. Recuperado el 17 de mayo de 2019 de: [https://www.paho.org/cub/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=casas-editoriales&alias=742-pubfinlay-librotecinmunoparaeclinvacunas2012&Itemid=226](https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=casas-editoriales&alias=742-pubfinlay-librotecinmunoparaeclinvacunas2012&Itemid=226)

Organización Mundial de la Salud. (2017). Resumen sobre inocuidad de los alimentos. Recuperado el 18 de abril de 2019 de: [https://www.who.int/foodsafety/FSDigest\\_Aflatoxins\\_SP.pdf](https://www.who.int/foodsafety/FSDigest_Aflatoxins_SP.pdf)

Organización Mundial de la Salud. (2011). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 18 de abril de 2019 de: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding\\_20110115/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/es/)

Peng, Z., Chen, L., Zhu, L., Huang, Yue., Hu, X., Wu, Q., Nussler, A. K., Liu, L., Yang, W. (2018). Current major degradation methods for aflatoxins: A review. *Trends in Food Science y Technology*, 155-166. doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.009

Peraica, M., Radíc, B., Lucíc , A., y Pavlović, M. (1999). Efectos tóxicos de las micotoxinas en el ser humano. *Bulletin of the World Health Organization*, 80-92.

Picaud, J.-C., y Buffin, R. (2017). Human Milk: Treatment and quality of banked human milk. *Clinics in Perinatology*, 95-119. DOI: 10.1016/j.clp.2016.11.003

Quevedo Garza, P. A. (2014). *Ocurrencia y estimación de la exposición humana a aflatoxina M1 en muestras de leche procedentes de Monterrey (México)* (Tesis doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra.

- R-Biopharm. (2018). *r-Biopharm*. Alemania. Recuperado el 23 de mayo de 2019 de: <https://food.r-biopharm.com/wp-content/uploads/sites/2/2016/03/R1121-Aflatoxin-M1-15-09-15.pdf>
- Ruiqian L., Xian Y., Thanaboripat D. Thansukon P. (2004). Biocontrol of *Aspergillus flavus* and aflatoxin production. *Science Journal*. 1685-2044.
- Sarma, U., Bhetaria, P., y Devi, P. (2017). Aflatoxins: Implications on health. *Journal of Clinical Biochemistry*. DOI: 10.1007/s12291-017-0649-2
- Secretaría de Salud. (2010). *Diario Oficial de la Federación*. Ciudad de México, México.; Recuperado el 11 de abril de 2019 de: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5160755&yfecha=27/09/2010](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5160755&yfecha=27/09/2010)
- Secretaría de Salud. (2010). *Diario Oficial de la Federación*. Ciudad de México .; Recuperado el 14 de junio de 2019 de: <http://dof.gob.mx/normasOficiales/4156/salud2a/salud2a.htm>.
- Shellhorn, C., y Valdés, V. (1995). *Unicef*. La leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca. Recuperado el 14 de junio de 2019 de: <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual.pdf>
- Soriano Del Castillo, J. (2007). *Micotoxinas en Alimentos*. España. Editorial: Diaz de Santos.
- Urrego Novoa, J. R., & Díaz, G. J. 2006. Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular. *Revista Facultad de Medicina*. (Bogotá). 54(2):108-116.
- Wild C.P., y Montesano R.A. (2009). Model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Letters*. 286:22-28. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.053

Zain, M.E. (2011). Impact of mycotoxins on humans and animals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 15(2):129-144. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.06.006>

## XV. RESUMEN CURRICULAR

L.N. Aleida Guzmán Pérez

Candidata para el Grado de Maestra en Ciencias en Nutrición

Tesis: DETERMINAR DE LA EXPOSICIÓN EN LACTANTES A AFLATOXINA M1 EN MUESTRAS DE LECHE MATERNA EN POBLACIÓN DE MONTERREY, NUEVO LEÓN, (MÉXICO) Y SU POTENCIAL DE RIESGO ASOCIADO A SU CONSUMO.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Ciudad Valles, San Luis Potosí el 8 de febrero de 1994, hija del Sr. Feliciano Guzmán Rodríguez y de la Sra. Modesta Pérez Rodríguez.

Educación: Egresada de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Licenciada en Nutrición en 2016. Estudios de Maestría en Ciencias en Nutrición en la Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL, durante el periodo de agosto 2017 a junio de 2019.

Experiencia Profesional: Nutrióloga de calidad en Cerrey S.A. de C.V. de junio 2016 a septiembre 2016.

Nutrióloga en Food for You de Enero de 2017 a Agosto 2017.

e-mail: aleidaguzmanperez@gmail.com