



# Documentos

## ***Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos***

***Evaluación preliminar de riesgos  
de Aflatoxina B1 (AFB1) en  
arepa de maíz en Colombia***



# **DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE RIESGOS EN INOCUIDAD DE ALIMENTOS**

**Evaluación de riesgo de carcinoma hepatocelular  
en población colombiana por consumo de  
en arepa de maíz contaminada con  
aflatoxina B1 (AFB1)**

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

Bogotá D. C. 2015

**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**  
Ministro de Salud y Protección Social

**NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ**  
Viceministro de Protección Social

**FERNANDO RUIZ GÓMEZ**  
Viceministro de Salud Pública  
y Prestación de Servicios

**MARTHA LUCIA OSPINA MARTÍNEZ**  
Directora General Instituto Nacional de Salud

**MÁNCEL ENRIQUE MARTÍNEZ DURAN**  
Director de Vigilancia y Análisis  
de Riesgo en Salud Pública

**OSCAR EDUARDO PACHECO GARCÍA**  
Subdirector de Preveneción Vigilancia  
y Control en Salud Pública

**HERNÁN QUIJADA BONILLA**  
Subdirector de Análisis del Riesgo y  
Respuesta Inmediata

**YULY ANDREA GAMBOA MARÍN**  
Líder Grupo de Evaluación de Riesgos en Ino-  
cuidad de Alimentos ERIA

**GRUPO DE COMUNICACIÓN DEL RIESGO**



## Evaluación de Riesgo en Inocuidad de Alimentos

### Evaluación de riesgo de carcinoma hepatocelular en población colombiana por consumo de en arepa de maíz contaminada con aflatoxina B1 (AFB1)

Instituto Nacional de Salud (INS)  
Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de  
Alimentos (ERIA)

**ISBN 978-958-13-0172-0**

Para citar: Instituto Nacional de Salud, Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos. Evaluación de riesgo de carcinoma hepatocelular en población colombiana por consumo de en arepa de maíz contaminada con aflatoxina B1 (AFB1). Página. Bogotá, D. C., Colombia. 2015

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA), autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo ERIA, prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo ERIA, Avenida calle 26 No 51-20, Bloque B Of 250 o al correo electrónico eria@ins.gov.co.

ERIA 2015

Todos los derechos reservados

Bogotá D.C. - Colombia, 2015

#### **GRUPO DE REDACCIÓN** (Por orden alfabético)

**Bernardo CLAVIJO** Microbiólogo, MSc. Microbiología Industrial

**Diana CORREA** Ingeniera de Alimentos, MSc. Ciencia de los Alimentos, Mg. Gerencia de Programas Sanitarios y de Inocuidad de Alimentos

**Andrea GAMBOA MARÍN** Bacterióloga y Laboratorista Clínico, MSc. Microbiología. Mg. Gerencia de Programas Sanitarios y de Inocuidad de Alimentos

**Olga Lucía MARTÍNEZ ÁLVAREZ** Profesional en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Esp. MSc. Salud Pública

**Teresa PÉREZ HERNÁNDEZ** QF, Esp. MSc. en Toxicología

**Olga Liliana ROJAS CONTRERAS** Microbióloga, Esp MSc. Ciencia y Tecnología de Alimentos

**María Consuelo VANEGAS** Microbióloga, MSc. en Microbiología

**EDITOR. Clara Lucía DELGADO MURILLO.** Observatorio Nacional de Salud ONS, Instituto Nacional de Salud

**REVISOR DE ESTILO. Carol Andrea PIAMONTE** Grupo de Comunicación de Riesgo. Instituto Nacional de Salud

**DIAGRAMACIÓN. Giovanni SANABRIA MERCHAN.** Grupo de Comunicación de Riesgo. Instituto Nacional de Salud

**GRAFICOS. Joshep RUANO.** Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos ERIA

### REVISORES CIENTÍFICOS INTERNACIONALES

**Lorena Andrea DELGADO RIVERA** Laboratorio de Biotoxinas, Sección Química de Alimentos, Instituto de Salud Pública de Chile

**Silvia RESNIK**, Consultora. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

### REVISORES CIENTÍFICOS NACIONALES

**Xiomara ACEVEDO GÓMEZ** Profesional Especializado de la Dirección de Alimentos y Bebidas (INVIMA)

**Natalia Milena ACOSTA AMADOR**. Microbióloga Especialista en Epidemiología. Mg. Gerencia de Programas Sanitarios y de Inocuidad de Alimentos (ERIA)

**Jaqueline ESPINOSA MARTINEZ**. Bacterióloga Especialista en Epidemiología. Mg. Gerencia de Programas Sanitarios y de Inocuidad de Alimentos (ERIA)

**Alejandro ESTÉVEZ**. Profesional Especializado de la Dirección de Alimentos y Bebidas (INVIMA)

**Wilmer Humberto FAJARDO**. Profesional Universitario de la Dirección de Alimentos y Bebidas (INVIMA)

**Jazmín Mercedes MANTILLA PULIDO**. Médico Veterinario. MSc. en Salud Animal. (ERIA)

**Claudia MORENO** Profesional Especializado del Ministerio de Salud y Protección Social

**María Pilar MONTOYA**. Microbióloga Agrícola y Veterinaria. Mg. Gerencia de Programas Sanitarios y de Inocuidad de Alimentos. (ERIA)

**Iván SÁNCHEZ**. Ing. Qco. Esp. MSc. Ciencia y Tecnología de Alimentos. (ERIA)

**Sandra Nayibe VEGA FÉRIZ**. Ingeniera de Alimentos MSc. Ciencia y Tecnología de Alimentos, MSc. Gestión y Seguridad Alimentaria. (ERIA)

### COLABORADORES

**Viviana GONZÁLEZ** Microbióloga, profesional que apoyó la organización de información y de material bibliográfico

**Nathalie MARULANDA PAREDES** Médico, Magister en Toxicología, Especialista en Epidemiología, Master en Derecho Sanitario y Bioética, Master en investigación socio sanitaria. Redacción del capítulo “Caracterización del Peligro”

### MIEMBROS QUE COLABORARON EN LA REVISIÓN, EN RESPUESTA A UNA PETICIÓN PÚBLICA DE OBSERVACIONES

**Yamile García BETANCUR**. Laboratorio de análisis sensorial de alimentos. Facultad de Química farmacéutica y Escuela de Nutrición y dietética. Universidad de Antioquia

**Eduardo Javid CORPAS IGUARÁN**. Docente de la Universidad Católica de Manizales

**Lida Patricia JIMÉNEZ RODRIGUEZ**. Profesional Especializado de la oficina de laboratorios del INVIMA

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**. Dirección de Promoción y Prevención, Dirección de Epidemiología y Demografía

## RESUMEN

Las aflatoxinas son contaminantes de los alimentos de importancia en salud pública, toda vez que causan efectos adversos en la salud humana. Las investigaciones llevadas a cabo en Colombia han determinado la presencia de micotoxinas en alimentos para consumo humano, principalmente en maíz. En este estudio se identificó que la dupla alimento/micotoxina (maíz/Aflatoxina B1 (AFB1)) fue la de mayor riesgo para la población colombiana. Se realizó una evaluación de riesgos cualitativa para la AFB1 y la arepa (principal producto derivado del maíz), se identificaron medidas de prevención y se realizaron las recomendaciones necesarias para proponer soluciones a esta problemática en el país.

En la evaluación de la exposición se consideró además del maíz y sus derivados, otros alimentos con porcentaje mayor de ingesta en la población colombiana, como arroz, trigo y los derivados de estos cereales. Dado que la AFB1 está claramente identificada como agente carcinogénico, mutagénico y genotóxico, no es posible establecer un valor de referencia toxicológica por debajo del cual no se induzca la formación de tumores. Los valores encontrados para maíz y arepa oscilaron entre 19,8 y 69,9 ng/kg peso corporal (pc)/día respectivamente, lo cual indica que la población colombiana que consume alimentos contaminados con AFB1 se podría encontrar en riesgo para enfermar de cáncer de hígado. Por otro lado, en Colombia, la zona que presenta mayor consumo de arepa es la región central, donde está ubicado el departamento de Antioquia, que presenta la mayor incidencia de cáncer hepático; no obstante, sin embargo no se pudo establecer una relación causa efecto debido a los múltiples factores que inciden en esta patología.

Las principales limitaciones durante el desarrollo del estudio comprenden: falta de información de las actividades de inspección, vigilancia y control (IVC), estudios de investigación con información incompleta, carencia de datos de contaminación de cereales como maíz, arroz y trigo que ingresan

al país, así mismo no se investiga el posible nexo causal entre la ingesta de alimentos potencialmente contaminados con AFB1 y la incidencia de cáncer hepático en Colombia.

Este documento comprende el primer estudio de evaluación de riesgo realizado en el país sobre arepa contaminada con AFB1; es así, que considerando el tipo de información disponible utilizada para la estimación de la exposición, se considera una evaluación preliminar, siendo útil para que el tomador de decisiones (gestor) oriente la legislación respectiva y la autoridad sanitaria inicie de manera sistemática la vigilancia de la contaminación de los alimentos por AFB1.

## Contenido

<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>15</b>
1.1. Justificación del Gestor <sup>1</sup>	15
1.2. Términos de Referencia (TDR)	18
1.3. Alcance	18
1.4. Objetivo	18
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>19</b>
<b>3. IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO</b>	<b>21</b>
3.1. Aflatoxinas	21
3.2. Maíz	24
3.4. Normativa para aflatoxinas	38
3.5. Contaminación por aflatoxinas en maíz y derivados	40
<b>4. CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO</b>	<b>43</b>
4.1 Toxicodinamia	44
4.2 Elementos para la caracterización de la población expuesta al peligro	50
4.3 Análisis Dosis–Respuesta	51
<b>5. ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN</b>	<b>53</b>
5.1 Fuentes de información	53
5.2 Estimación de la exposición para AFB1	56
<b>6. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO</b>	<b>63</b>
6.1 Estimaciones del modelo	65
6.2 Asignación del riesgo relativo	66
6.3 Resultados de la simulación	67
<b>7. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL</b>	<b>69</b>
7.1 Controles asociados a la inactivación de mohos y aflatoxinas	70
7.2 Estrategias para la prevención	71
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>75</b>
<b>RECOMENDACIONES Y VACÍOS DE INFORMACIÓN</b>	<b>77</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>81</b>
<b>SIGLAS</b>	<b>85</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO</b>	<b>97</b>

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Especies de mohos productoras de aflatoxinas	22
<b>Tabla 2.</b> Límites de crecimiento y producción de aflatoxina	23
<b>Tabla 3.</b> Factores de crecimiento de <i>A. flavus</i> y <i>A. parasiticus</i> para la producción de AFB1 en maíz	23
<b>Tabla 4.</b> Tipos de arepas que se producen en Colombia	30
<b>Tabla 5.</b> Consumo de maíz y derivados en Colombia	36
<b>Tabla 6.</b> Límites máximos para AFB1 y aflatoxinas totales establecidos por la Unión Europea	38
<b>Tabla 7.</b> Estudios de aflatoxinas realizados internacionalmente	41
<b>Tabla 8.</b> Estudios de micotoxinas realizados en Colombia desde 1994	42
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia de consumo de pan, arepa o galletas	51
<b>Tabla 10.</b> Estudios de Aflatoxinas realizados en alimentos para consumo humano en Colombia desde 1994.	54
<b>Tabla 11.</b> Consumo de arroz, maíz, trigo y sus derivados	56
<b>Tabla 12.</b> Estimación de la exposición dietaria para aflatoxinas basada en la información de estudios nacionales.	58
<b>Tabla 13.</b> Resumen de las evaluaciones de la exposición dietaria crónica estimada para AFB1, basada en la información de estudios nacionales.	59
<b>Tabla 14.</b> Estimación de la evaluación de la exposición dietaria para AFB1 en maíz, trigo, arroz y sus derivados	60
<b>Tabla 15.</b> Estimación de la contaminación con AFB1 de los alimentos de una dieta – bandeja paisa.	60
<b>Tabla 16.</b> Escalas relativas de riesgo	64
<b>Tabla 17.</b> Asignación del riesgo relativo	66
<b>Tabla 18.</b> Estimaciones de Riesgo para carcinoma hepatocelular por AFB1 Resultados	67
<b>Tabla 19.</b> Inactivación por temperatura	70
<b>Tabla 20.</b> Inactivación de aflatoxinas por irradiación Gamma	70
<b>Tabla 21.</b> Métodos físicos para eliminar AFB1	71
<b>Tabla 22.</b> Métodos químicos para eliminar AFB1	72
<b>Tabla 23.</b> Plan de APPCC para Aflatoxinas en maíz	74

## Lista de figuras

<b>Figura 2.</b> Importaciones de maíz amarillo 2002-2011	27
<b>Figura 2a.</b> Importaciones de maíz blanco 2002-2011	28
<b>Figura 3.</b> Producción y distribución del maíz en Colombia. Mapa de abastecimiento para industria.	29
<b>Figura 4.</b> Diagrama de flujo de la producción industrial de arepas.	32
<b>Figura 4a.</b> Diagrama de flujo de la producción industrial de arepas.	33
<b>Figura 5.</b> Distribución y estado sanitario de establecimientos productores de arepas	35
<b>Figura 6.</b> Consumo de arepa en Colombia	37
<b>Figura 7.</b> Límites a nivel mundial para AFB1 en alimentos.	39
<b>Figura 7a.</b> Límites a nivel mundial para aflatoxinas totales en alimentos.	39

# 1 JUSTIFICACIÓN

## 1.1. Justificación del Gestor<sup>1</sup>

*“Las micotoxinas son metabolitos fúngicos secundarios producidos por hongos que pueden contaminar los cereales y otros alimentos para consumo humano y animal. Los principales mohos productores de micotoxinas pertenecen a los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*. Entre las principales micotoxinas que contaminan los alimentos se encuentran las aflatoxinas, la ocratoxina, los tricotecenos, las fumonisinas y la zearalenona. Se estima que el 25% de la producción mundial de cereales se encuentra contaminada por estas toxinas (1).*

*Estas toxinas se encuentran en los alimentos como consecuencia de la colonización de mohos toxicogénicos capaces de producir metabolitos bajo ciertas condiciones. Algunos alimentos de consumo humano en los cuales se reporta la presencia de micotoxinas son: cereales, oleaginosas, alimentos elaborados, así como en los alimentos para consumo animal: concentrados y pasturas. Hasta el momento se han identificado más de 500 micotoxinas, las cuales se clasifican según sus efectos biológicos, por los hongos que las producen o por su estructura química.*

*Las micotoxinas son muy importantes en salud pública y en salud animal, debido a que pueden causar efectos adversos en el hombre y en los animales. Los efectos de las micotoxinas incluyen diversos tipos de cáncer, disminución de la respuesta inmune, alteraciones del sistema endocrino, lesiones hepáticas y renales, entre otras. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasifica la AFB1 como un carcinógeno humano reconocido (Grupo 1); mientras que la aflatoxina M1, la ocratoxina A y la fumonisina B1 se encuentran en el Grupo 2B, correspondiente a compuestos posiblemente carcinogénicos en humanos. La AFB1 causa carcinoma hepatocelular en humanos y tiene efectos inmunosupresores y metabólicos severos.*

1. La justificación del gestor fue elaborada por el Grupo del Sistema de Análisis de Riesgos Químicos en Alimentos y Bebidas del INVIMA.

La ocratoxina A causa efectos tóxicos sobre el riñón y se considera el agente causal de la nefropatía endémica de los Balcanes. Las micotoxicosis, como entidades nosológicas y clínicas, están ligadas al sector productivo, debido a que la contaminación fúngica se lleva a cabo durante el cultivo o durante el almacenamiento.

Se debe conocer la interrelación entre el moho, el hospedero y el ambiente para prevenir la contaminación. Algunas prácticas culturales pueden influir estas interrelaciones reduciendo la incidencia de la contaminación. Aún no existen medidas eficaces de prevención para controlar la aparición de micotoxinas, pues es difícil y costosa su eliminación, pero no es imposible; por eso es necesario un control adecuado que impida la llegada de estas toxinas al consumidor.

El maíz (*Zea mays* L) es el sustrato más importante desde el punto de vista de la contaminación con micotoxinas, ya que puede contaminarse fácilmente con todas las micotoxinas mencionadas previamente. De hecho, se considera que las fumonisinas y el deoxinivalenol (DON) son contaminantes permanentes del maíz y se presentan en la totalidad de los lotes que se analizan, en tanto que las aflatoxinas, la ocratoxina y la zearalenona se presentan esporádicamente, aunque han causado graves brotes de intoxicación en especies altamente susceptibles, como el perro. La importancia toxicológica de las micotoxinas hace que sean estrictamente reguladas en la mayoría de países del mundo y que sus niveles sean monitoreados de manera permanente por agencias gubernamentales.

Teniendo en cuenta la alta toxicidad de las micotoxinas, sus potenciales efectos carcinogénicos y su presencia común en maíz, es indispensable controlar sus niveles en este sustrato a través de la fijación de límites máximos de residuos en Colombia. La legislación mundial al respecto es amplia, más de 100 países cuentan con reglamentaciones para aflatoxina y otras micotoxinas en maíz y otros alimentos de consumo humano.

Los estudios realizados en Colombia, han determinado la presencia de micotoxinas en alimentos para consumo humano y animal, principalmente en maíz, café y sorgo (2, 3). Estudios realizados en maíz y subproductos para consumo humano y animal en el país, cuantificaron los niveles de otras micotoxinas como fumonisinas B1 y B2. (4).

En otro estudio desarrollado en el 2001, se analizó la presencia de aflatoxinas en comidas que se consumen en el país, en muestras recolectadas en supermercados, tiendas y bodegas. Se analizaron 248 muestras de cinco tipos de productos: maíz y subproductos, cereal en grano (trigo, avena, cebada), arroz y subproductos, semillas de leguminosas, pasabocas y cereales para el desayuno. Las aflatoxinas fueron detectadas en 14 de 109 muestras de maíz y subproductos, en 4 de 40 muestras en arroz y subproductos, en 2 de 30 muestras de semillas de leguminosas y en 2 de 11 muestras de pasabocas y cereales para el desayuno. Ninguna de las muestras de granos de cereales analizadas contenía niveles detectables de aflatoxinas. El 54,5% (12 de las 22 muestras positivas) excedían el nivel máximo tolerable de aflatoxina B1 (5 ng/g), donde 10 de esas 12 muestras correspondían a maíz y subproductos del mismo (5).

De igual forma, también se ha evaluado la presencia de aflatoxinas (B1, B2, G1 y G2) en muestras de alimentos de consumo infantil comercializados en la ciudad de Pamplona. En dichas muestras se detectaron aflatoxinas en el 10% de las muestras, con niveles entre 18,42 a 71,25 µg/kg de AFB1. Los niveles detectados de aflatoxinas superaron los valores admisibles fijados por la legislación colombiana (10 µg/kg) para este tipo de alimentos (6).

Reportes de presencia de micotoxinas en otros cereales como el trigo en el país, son menos frecuentes, por lo tanto deben tenerse en cuenta los estudios realizados a nivel internacional en donde se cuantifica y reporta la presencia de micotoxinas como citrinina, ocratoxina A, zearalenona y deoxinivalenol en dicho cereal y subproductos (7).

Estudios realizados en Europa muestran la proliferación de micotoxinas tanto en los granos de trigo como en productos procesados de panadería, encontrando concentraciones de DON en harina de trigo de 333 µg/kg y concentraciones menores de esta misma micotoxina en el pan (de 275 a 314 µg/kg) (8, 9).

Por lo anterior, dado que las micotoxinas están presentes en los cereales y subproductos derivados de éstos que se consumen en el país, es importante determinar el riesgo potencial para la salud pública, en particular en la seguridad e inocuidad alimentaria, mediante la realización de una evaluación de riesgos que determine si el consumo frecuente de alimentos contaminados con estas toxinas representa riesgo toxicológico real para la población colombiana.”

## 1.2. Términos de Referencia (TDR)

### TDR 1.

¿Cuál es la dupla sustrato (maíz, trigo y arroz)–micotoxina (DON y AFB1) de mayor riesgo para la población colombiana, basado en la evaluación de la exposición?

### TDR 2.

Con base en la dupla seleccionada en la pregunta 1, ¿Cuáles son los productos de mayor consumo en el país que pueden generar riesgo para la población colombiana?

### TDR 3.

¿Cuáles son las medidas de prevención y recomendaciones para el control con el fin de reducir la contaminación de los productos seleccionados en la pregunta 2?

## 1.3. Alcance

La presente evaluación preliminar de riesgo tuvo como alcance la dupla peligro-alimento (AFB1 –arepa de maíz) y su relación con el carcinoma hepatocelular.

La bibliografía consultada para la realización de esta evaluación preliminar de riesgos corresponde a las publicaciones del período comprendido entre el año 2000 hasta marzo del 2013; sin embargo, se incluyó la información relevante publicada fuera de esta fecha.

## 1.4. Objetivo

Realizar una evaluación de riesgos preliminar cualitativa para la dupla seleccionada y su relación con el carcinoma hepatocelular, identificar medidas de prevención y proponer recomendaciones de control.

# 2 INTRODUCCIÓN

Las micotoxinas son metabolitos secundarios sintetizados por diferentes mohos. Las aflatoxinas representan el grupo de micotoxinas más estudiada; son contaminantes químicos de los alimentos y de gran importancia en salud pública, debido a algunos compuestos como la AFB1, la cual clasifica como carcinogénica, mutagénica y genotóxica para el hombre. Las aflatoxinas se pueden encontrar en productos de precosecha y postcosecha, y los diferentes procesos a que puede ser sometido un alimento, tales como horneado, fritura, entre otros, no tienen un efecto significativo en la reducción de este contaminante. Por lo anterior, para prevenir el riesgo en la población causado por la ingesta de alimentos contaminados con aflatoxinas, es necesario que las autoridades sanitarias realicen las acciones de vigilancia y control sobre este tipo de contaminantes químicos en alimentos.

Los estudios de investigación sobre la contaminación de alimentos por micotoxinas en Colombia, comenzaron desde la década de los setenta en alimentos para consumo humano y animal. Debido a la ubicación geográfica del país y a las condiciones climáticas en las que se producen alimentos, así como las prácticas de postcosecha, existe la posibilidad del crecimiento de mohos aflatoxigénicos y por lo tanto la contaminación de los alimentos con aflatoxinas.

Los cereales son alimentos sobre los que frecuentemente se reporta contaminación por aflatoxinas, por lo tanto se debe considerar además de la producción e importación, su frecuencia de consumo por la población. Así en Colombia, el arroz, el trigo, el maíz y los derivados correspondientes, representan los alimentos de mayor ingesta por la población. Sobre el maíz se reportan en diversas investigaciones, los niveles más altos de aflatoxinas. Con respecto a los productos agrícolas como trigo, maíz y arroz, que se importan para el consumo, se debe disponer de información sobre la posible

contaminación de los mismos y el momento de la nacionalización de los productos en los diferentes puntos de entrada.

El alto consumo de cereales unido a los efectos potencialmente tóxicos de las aflatoxinas en la salud de los consumidores, hace necesario adelantar una evaluación de riesgo con el fin de brindar soporte a las decisiones que tomen las autoridades para la protección de la salud pública, cumplir los requerimientos de inocuidad de los alimentos y facilitar el intercambio comercial de estos productos (10).

## 3 IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

### 3.1. Aflatoxinas

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por el género *A. flavus* y *A. parasiticus* (11). Son productos tóxicos metabólicos secundarios de mohos y pueden contaminar alimentos para consumo humano y animal (12, 13).

Las aflatoxinas más importantes son AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1 (aflatoxina M1) y AFM2. La AFB2 y AFG2 son productos de la transformación de AFB1 y AFG1 respectivamente y son derivados de menor toxicidad (14). Las AFB1 y AFB2, son derivados naturales de la difuranocumarina, la letra B corresponde al color (*Blue*) azul fluorescente del compuesto bajo la luz UV de longitud de onda corta, y la nomenclatura 1 y 2 se refiere a los patrones de separación o movilización de la aflatoxina en cromatografía de capa fina (12, 13, 15, 16).

Desde el año 1959, se evidenció la capacidad toxigénica de la AFB1 con el brote de la “*enfermedad X de los pavos*” en el Reino Unido, en la cual fallecieron 10.000 pavipollos por el consumo de cacahuets contaminados con aflatoxinas provenientes de Brasil. Hoy en día se conoce que existen más de 20 derivados de aflatoxinas aislados a partir de diferentes especies fúngicas (14). La AFB1 tiene la mayor relevancia a nivel de salud pública por su carcinogenicidad y es la más estudiada hasta la fecha.

#### 3.1.1 Mohos productores de aflatoxinas en alimentos

El género *Aspergillus* fue descrito hace cerca de 300 años como un moho de importancia en alimentos, el cual tiene más de 100 especies; algunas de las cuales se utilizan en la producción de alimentos, no obstante, la mayoría de *Aspergillus* spp. causan deterioro de los alimentos (12). Cerca de 50 especies de *Aspergillus* producen metabolitos tóxicos, de las cuales son de importancia para la producción de aflatoxinas las que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Especies de mohos productoras de aflatoxinas

Especies de mohos	Aflatoxinas	Potencial toxigénico	Referencia
<i>A. flavus</i>	AFB1, AFB2 y ácido ciclopiazónico	Una proporción de las cepas aisladas son toxigénicas	(12)
<i>A. parasiticus</i>	AFB1 y AFB2, AFG1 y AFG2. No produce ácido ciclopiazónico	Casi todas las cepas aisladas son toxigénicas	(12)
<i>A. nomius</i>	Aflatoxinas B y G	El potencial toxigénico es desconocido	(13)
<i>A. pseudotamarii</i>	AFB1, AFB2	-	(12, 17)

Fuente: Tabla preparada por el Grupo de redacción

### 3.1.2 Biosíntesis de AFB1

La mayoría de los genes involucrados en la biosíntesis de las aflatoxinas están en un solo grupo en el genoma de *A. flavus* y *A. parasiticus*, su regulación y expresión no están totalmente claras (12). Las aflatoxinas son sintetizadas a través de la vía de policétidos, iniciando con la condensación de una unidad de acetilo con dos unidades de malonil co-A y la pérdida de un dióxido. En una etapa intermedia de la síntesis, se produce ácido norsolínico; éste ácido tiene diferentes conversiones bioquímicas hasta formar la AFB1 (12, 18). La síntesis de las aflatoxinas del grupo G también parten del ácido norsolínico, pero utilizan otras rutas metabólicas (12, 18).

### 3.1.3 Factores asociados al crecimiento de *A. flavus* y *A. parasiticus* y producción de aflatoxinas

Los mohos requieren carbohidratos en el sustrato de crecimiento, sin embargo pueden crecer bien en productos ricos en proteína y sin carbohidratos usando los aminoácidos como fuente de carbono. Los mohos pueden metabolizar las fuentes orgánicas e inorgánicas de nitrógeno (19). Los factores más importantes para el crecimiento de los mohos y la producción de micotoxinas son la temperatura y la actividad de agua ( $a_w$ ). Los mohos en general son mesófilos.

Las Tabla 2 y 3 presentan resúmenes de los factores que afectan el crecimiento y la producción de aflatoxina para *A. flavus* y *A. parasiticus* (20).

La Tabla 2 muestra que las condiciones de crecimiento son similares para ambas especies de *Aspergillus*, mientras que para la producción de aflatoxina, *A. flavus* presenta rangos más amplios que favorecen su producción de forma similar.

La Tabla 3 muestra que la actividad de agua favorece la producción de AFB1 por *A. parasiticus*.

Tabla 2. Límites de crecimiento y producción de aflatoxina

FACTORES	<i>A. flavus</i>		<i>A. parasiticus</i>
	Crecimiento		
Temperatura (°C)	Mínimo	10 – 12	12
	Óptimo	33	32
	Máximo	43	42
Actividad de agua ( $a_w$ )	Mínimo	0,8	0,8 – 0,83
	Óptimo	0,98	0,99
	Máximo	>0,99	>0,99
Valor de pH	Mínimo	2	2
	Óptimo	5 – 8	5 – 8
	Máximo	>11	>11
Producción de aflatoxina			
Temperatura (°C)	Mínimo	13	12
	Óptimo	16 – 31	25
	Máximo	31 – 37	40
Actividad de agua ( $a_w$ )	Mínimo	0,82	0,86 – 0,87
	Óptimo	0,95 – 0,99	0,95
	Máximo	>0,99	>0,99
pH	Mínimo	ND	2
	Óptimo	ND	6
	Máximo	ND	>8

ND: Información no reportada

Adaptado de ICMSF 1996 (20)

Tabla 3. Factores de crecimiento de *A. flavus* y *A. parasiticus* para la producción de AFB1 en maíz

PARÁMETRO	PRODUCCIÓN (µg/kg)	
	<i>A. flavus</i>	<i>A. parasiticus</i>
Temperatura (°C)	15	ND
	25	ND
	1.020	ND
Actividad de agua $a_w$	0,87	3.760
	0,90	62.500
	ND	ND
Producción (µg/kg)	0,91	100 – 400
	0,95	600 – 990
	0,97	ND
	0,98	30.000
	1.020	ND

ND: Información no reportada

Adaptado de ICMSF 1996 (20)

Los efectos medioambientales en el crecimiento y producción de aflatoxinas fueron revisados ampliamente por quienes reportan que la disponibilidad de monosacáridos y disacáridos (glucosa, fructosa, sacarosa) como fuentes de carbono, favorecen el crecimiento, esporulación y formación de aflatoxinas, mientras que azúcares más complejos o peptona no soportan bien la producción de aflatoxinas. Los compuestos con amonio como fuente de nitrógeno también favorecen la producción de aflatoxinas, mientras que el nitrato las reprime; los efectos del pH han mostrado ser complejos y contradictorios requiriendo mayor investigación para entender las interacciones con otros factores, de igual forma, ciertos componentes presentes en las semillas como el ácido linoleico y otros ácidos grasos se han reportado como factores inhibidores o estimulantes en la formación de aflatoxinas dependiendo de la ubicación de los grupos funcionales de tales ácidos grasos (21).

### 3.2. Maíz

El maíz (*Zea mays L*) es un cereal de la familia poácea (gramíneas), tradicionalmente utilizado en la alimentación humana y animal. Su composición química difiere dependiendo de la parte del grano, así, la cubierta seminal tiene un contenido de fibra cruda de 87%, el endospermo contiene 87% de almidón, 8% de proteínas y un contenido bajo de grasas, mientras que el germen está formado por grasas 33,2%, proteínas 18,4%, azúcares y cenizas 10,8 y 10,5% respectivamente (22). El maíz también puede ser clasificado de acuerdo al color de los granos en amarillo y blanco, este último más utilizado en Colombia para la fabricación de arepas (23, 24). En Colombia este cereal se cultiva en diferentes regiones durante todo el año; hay dos tipos de cultivo, tecnificado y tradicional. Las principales regiones productoras son: en maíz tecnificado, el Valle del Cauca, Huila, Sucre, Sur del Cesar y Córdoba, y en maíz tradicional la zona de Urabá (Antioquia), Córdoba, Sur del Cesar, Santander, Huila y Bolívar (25). Este cereal tiene una gran variabilidad en el color del grano, la textura, la composición y la apariencia.

#### 3.2.1 Factores que favorecen la contaminación de maíz

Los factores que favorecen la contaminación con mohos aflatoxigénicos en la producción primaria de maíz se resumen a continuación:

- Condiciones de cultivo: el maíz requiere diferentes rangos de temperatura según la etapa de crecimiento en que se encuentra. Se debe cultivar entre 20-30°C, para que se produzca la germinación de la semilla se necesita entre 15-20°C, y para la fructificación se requieren temperaturas entre 20-32°C, tal como se muestra en la Figura 1.
- El maíz es un cultivo exigente en cuanto a su requerimiento de agua, del orden de aproximadamente 5mm/día. Este cereal se adapta a todo tipo de suelo, crece preferiblemente con valores de pH entre 6 a 7, requiere suelos profundos, ricos en materia orgánica y con buena circulación del drenaje. El maíz amarillo se cultiva en todos los pisos térmicos, entre 0 y 2.800 m.s.n.m. y en todas las regiones del país (24, 26).
- Recolección: en los países en desarrollo la recolección aún se hace manualmente. El sistema mecanizado no sólo arranca la mazorca de la planta, sino también el grano de la Panoja-olote, conocido en Colombia como mazorca, mientras que la recolección a mano requiere arrancar primero la mazorca y posteriormente mondarla. El maíz se recoge habitualmente cuando tiene un contenido de humedad del 18 al 24%. La calidad física del grano puede modificarse por causa de la recolección mecánica, el descascamiento y el secado; los dos primeros procesos dan lugar en ocasiones a daños externos, como la ruptura del pericarpio y de partes en torno al germen, lo cual facilita el ataque de los insectos y hongos (27).
- Almacenamiento: los granos que contienen excesiva humedad deben secarse a niveles de aproximadamente 12% a 30°C y 14% a 10°C para almacenamiento. Las técnicas de almacenamiento del maíz varían desde la acumulación de los granos sobre el suelo hasta la utilización de silos. Las condiciones de almacenamiento deben controlarse para evitar el desarrollo de mohos y daño por insectos y roedores (27).
- Las fracciones de menor tamaño de partícula del maíz contienen un nivel más elevado de toxinas, estas fracciones se clasifican según su tamaño de acuerdo con el porcentaje que pasa por un tamiz de malla de 500 micras, por lo cual conviene establecer diferentes límites máximos para las fracciones de molienda mayores y menores de 500 micras con el fin de reflejar los niveles de contaminación de las diferentes fracciones (57). Es recomendable utilizar maíz para consumo humano con valores menores al de 2 µg/kg de AFB1 (56).

Figura 1. Diagrama de flujo de la producción primaria. Diagrama realizado y complementado por el Grupo de redacción.

INSUMOS	PROCESO	CONDICIONES	CONTROLES
Semilla	Selección	Convencional GM (Genéticamente Modificado)	Certificación e inspección visual Certificación e inspección visual
	Almacenamiento	Tiempo Temperatura Humedad relativa Aireación	BPA (Buenas Prácticas Agrícolas) Condiciones
Acondicionamiento del Suelo	Cultivo	Nutrientes Humedad pH suelo Tipo de suelo Fertilizantes	
		Clima Presencia de mohos Presencia de insectos	Uso de variedades resistentes Uso de insecticidas y de depredadores
Siembra	Controles de cultivo	Tipo (tradicional / tecnificado)	Esfuerzo mecánico Uso de plaguicidas
Cosecha	Inspección de mazorca	Recolección (manual / mecánica) Presencia de mohos	BPA Secado en campo hasta 20 días (clima lluvioso) Descartar mazorcas con mohos
Desgrano y selección de los granos	Secado	Forma de desgranado Tipo de maíz (blando / duro) Temperatura Humedad relativa Forma de secado Aireación Tiempo Presencia de insectos Presencia de mohos	Daño mecánico (evitar ruptura del grano) Secar mazorcas de maíz hasta un $a_w$ de 0,82 antes de almacenamiento Reducir tiempo con humedad de mazorcas >16% Uso de insecticidas y de polvo inerte u orgánico Reducir al mínimo granos quebrados, desgranando mazorcas con humedad <22%
Almacenamiento	Transporte y distribución del grano	Temperatura Humedad relativa Humedad del grano Aireación Tiempo Luz BPM (Buenas Prácticas de Manufactura)	Control MB (Mohos y levaduras) Control FQ (Fisicoquímico) Verificación cumplimiento
		Temperatura Humedad relativa Aireación Tiempo BPM	Verificación cumplimiento

Fuente: Adaptada de FAO 2001 (28)

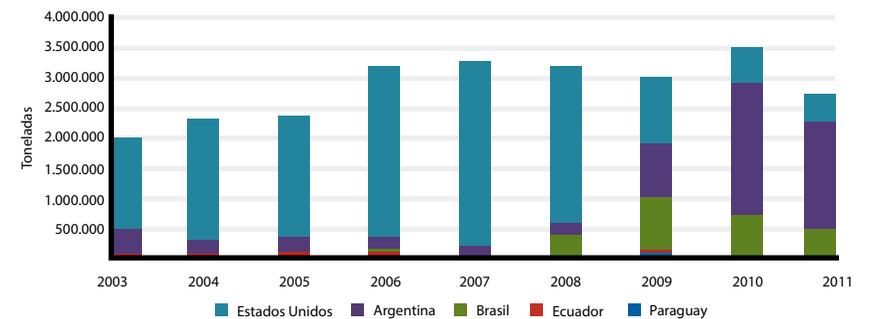
BPA: Buenas Prácticas Agrícolas  
BPM: Buenas Prácticas de Manufactura  
GM: Genéticamente modificado tecnificado

Los factores críticos que contribuyen al crecimiento de hongos aflatoxigénicos comprenden una humedad relativa mayor de 70%, una humedad en el grano mayor a 14% y temperaturas de almacenamiento entre 26-30°C por tiempos prolongados (29).

### 3.2.2 Producción e importación de maíz

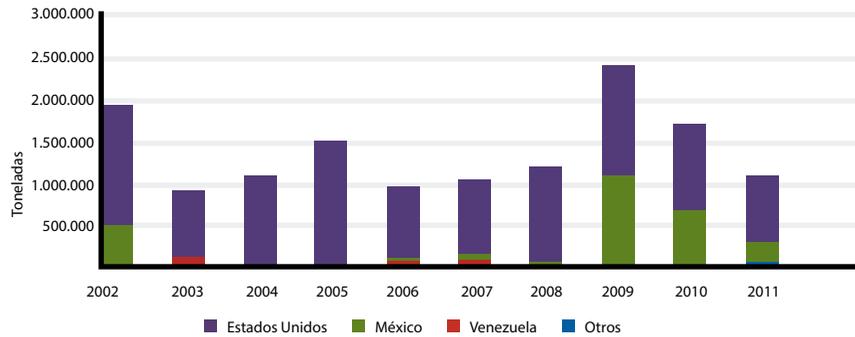
En Colombia la producción de maíz se ha incrementado en años recientes. Aunque las áreas de siembra no han aumentado en los últimos 10 años, el rendimiento de grano por hectárea aumentó el 33,2% en el sistema tecnificado. Sin embargo, la producción no es suficiente para suplir las necesidades del país, por lo cual es necesario importar parte del maíz. Colombia importa el 85% del maíz que consume, del cual el 77% se destina a la industria de alimentos balanceados para consumo animal y el 8% para consumo humano (30). Los países de donde se importa el maíz amarillo son principalmente Estados Unidos, Argentina y Brasil, y para el maíz blanco Estados Unidos y México, tal como se muestra en la Figura 2a y Figura 2b.

Figura 2. Importaciones de maíz amarillo 2002-2011



Fuente: FENALCE 2011(25)

Figura 2a. Importaciones de maíz blanco 2002-2011

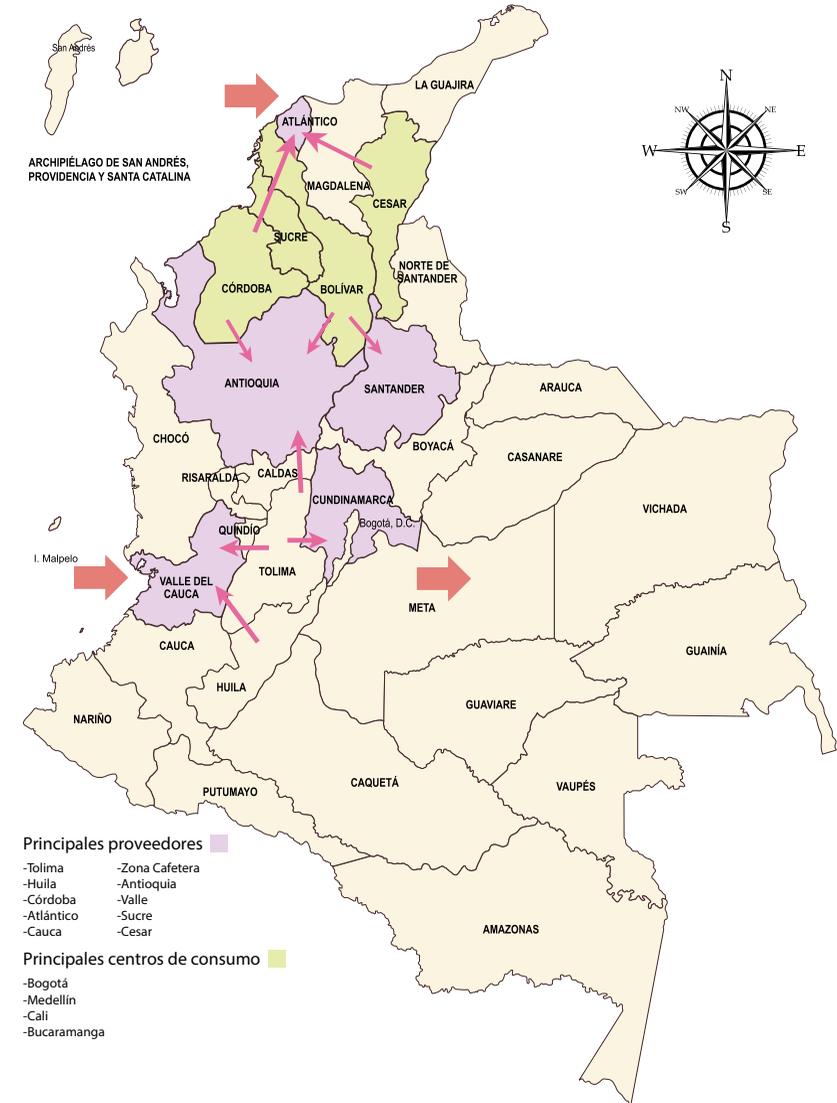


Fuente: FENALCE 2011(25)

### 3.2.3 Consumo y distribución de maíz en Colombia

El consumo nacional de maíz en 2011 corresponde aproximadamente a 4.500.000 toneladas (30). La distribución del maíz para abastecimiento de la industria agroalimentaria se muestra en la Figura 3. El maíz producido en la zona costera se consume en esta región, en Antioquia y en Santander, mientras que el maíz producido al interior del país se distribuye para su consumo en esta zona y en Antioquia (31); ésta distribución es importante para la trazabilidad del uso del maíz en el país.

Figura 3. Producción y distribución del maíz en Colombia. Mapa de abastecimiento para industria.



Fuente: FENALCE 2012 (31)

### 3.3. Arepa

La arepa es un alimento étnico de consumo diario en gran parte del territorio nacional. Es un “*pan de maíz*” tostado sin levadura, de forma principalmente redondeada, y se prepara con cereal desgerminado (27). La Norma Técnica Colombiana NTC 5372 define la arepa como “producto para consumo obtenido a partir de la masa de maíz blanca, amarilla, o mezcla de ambas previamente cocida mezclada con otros ingredientes tales como sal, queso, entre otros y que debe ser almacenada en refrigeración de 4 a 10°C”. El Codex Alimentarius clasifica la arepa bajo los códigos A027, A028 y A432 para indicar el origen de este alimento y su composición (32).

En Colombia se producen diversos tipos de arepas dependiendo de la región geográfica, el tipo de maíz o harina, su procesamiento y otros ingredientes presentes. En el mercado actual se pueden encontrar otras variedades como: rellenas con carnes, mariscos, frijol, champiñones, vegetales, y arepachona (arepa paisa rellena de lechona tolimense), entre otras, tal como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Tipos de arepas que se producen en Colombia

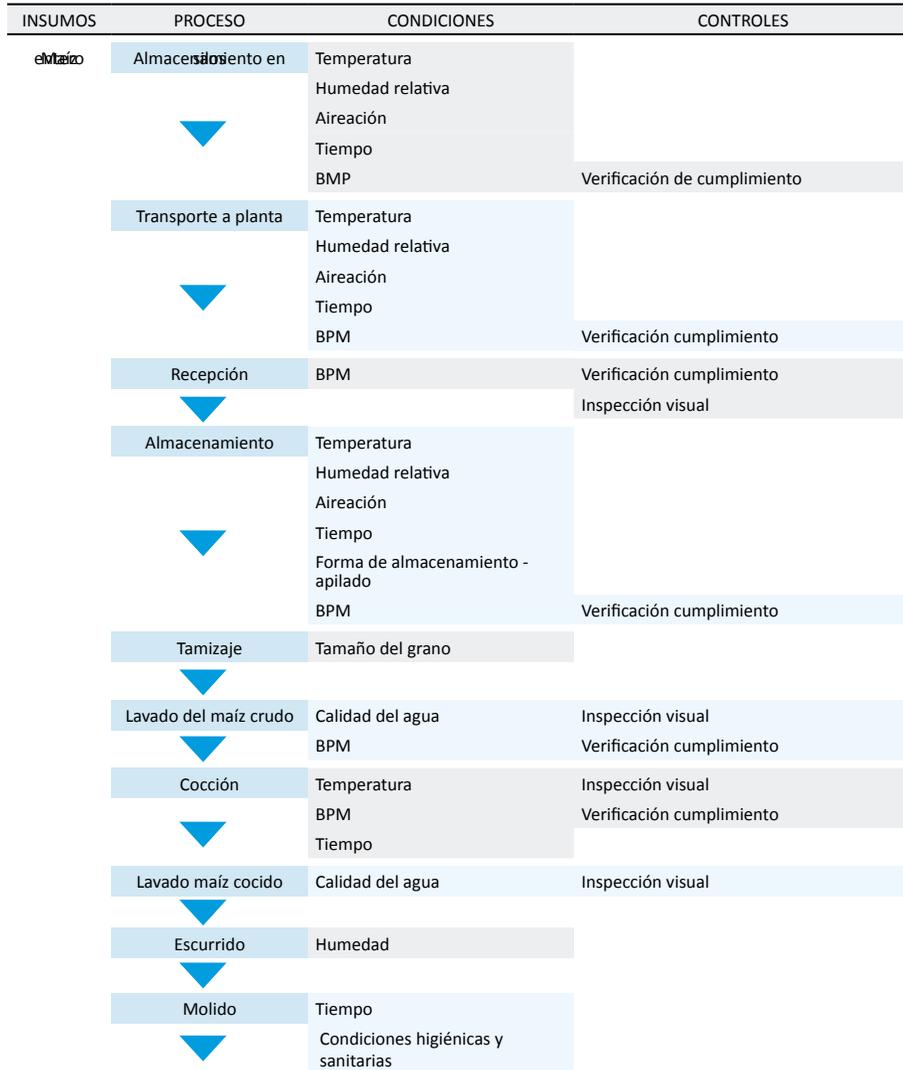
REGIÓN DE ORIGEN	MATERIA PRIMA	TIPO AREPA	TRATAMIENTO	NOMBRES QUE RECIBE
Antioquia	Maíz blanco descascarado y desgerminado, o harina de maíz	Arepa blanca	Asada, horneada	Arepa antioqueña
Santander	Maíz amarillo descascarado con cenizas	Sin acompañamiento o con chicharrón	Asada, horneada	Arepa santandereana
Cundinamarca y Boyacá	Maíz amarillo	Rellena con queso, dulce	Asada, horneada	Acatarrada
Costa Atlántica	Maíz blanco y amarillo, o harina	Rellena con huevo	Frita	Arepa de huevo
Amazonas y Guainía	Casabe	-	Asada	Casabe
Cauca	Maíz añejado	-	Asada	-
Cafetera	Maíz amarillo-dulce	Sola o con queso	Asada	Choclo
Guajira	Maíz cariaco (tierno y seco)	-	Asada	Cachapa

Fuente: Tabla preparada por el Grupo de redacción

#### 3.3.1 Factores que favorecen la contaminación de arepa

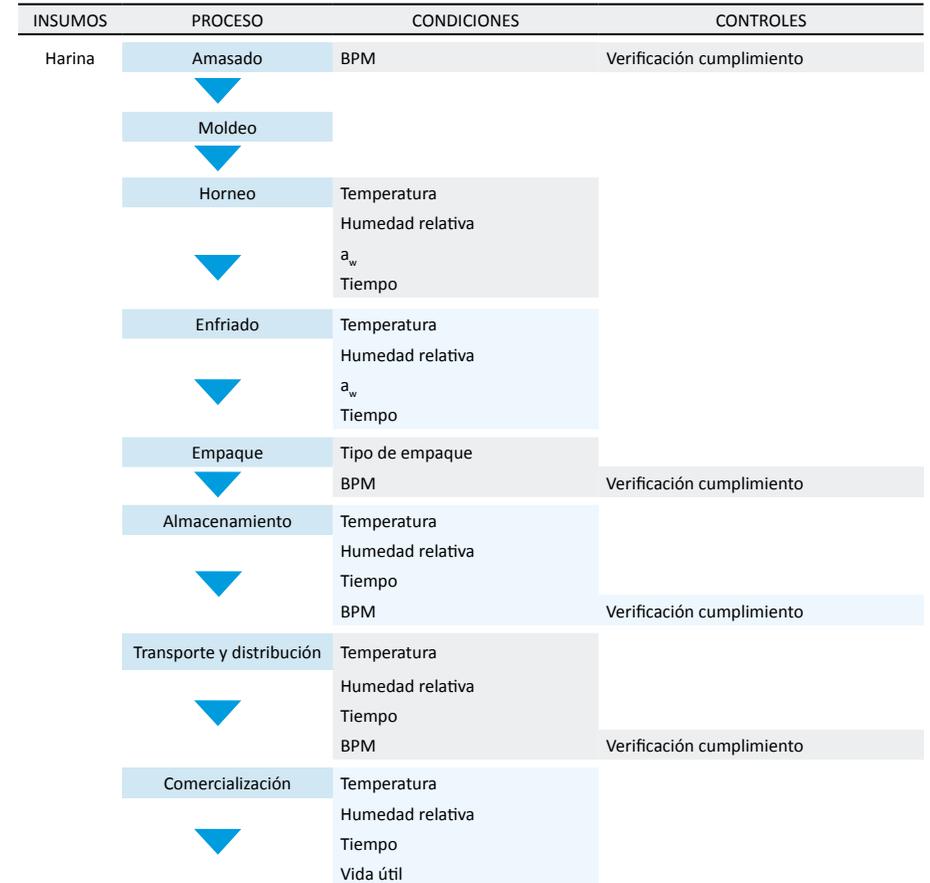
En Colombia se presentan dos formas de producción de arepa, artesanal e industrial. En la Figura 5 se describen las etapas asociadas a la producción industrial de arepa, indicando los controles que previenen el crecimiento de los mohos aflatoxigénicos; en contraste, en la producción artesanal no se dispone de operaciones definidas ni procesos estandarizados desde la recepción de la materia prima hasta el lavado del maíz, por lo cual se desconoce la necesidad de implementar medidas de control o no se cuenta con los recursos para tal fin. Adicionalmente, en el proceso industrial se suelen adicionar aditivos o coadyuvantes tecnológicos que reducen la actividad del agua o que actúan directamente como conservantes inhibiendo el crecimiento del moho (28).

Figura 4. Diagrama de flujo de la producción industrial de arepas.



Continúa en la siguiente página

Figura 4a. Diagrama de flujo de la producción industrial de arepas.



Fuente: Diagrama elaborado por el Grupo de redacción y complementado con información suministrada por la empresa privada.



El consumo de arepa en el país está documentado en datos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia ENSIN 2005 (34). La información para consumo de maíz y derivados se muestra en la Tabla 5, donde se indica la fracción porcentual de la población que consume maíz y derivados, entre ellos arepa y la cantidad consumida. Es de resaltar que la arepa es el alimento derivado del maíz con mayor consumo por la población colombiana.

Tabla 5. Consumo de maíz y derivados en Colombia

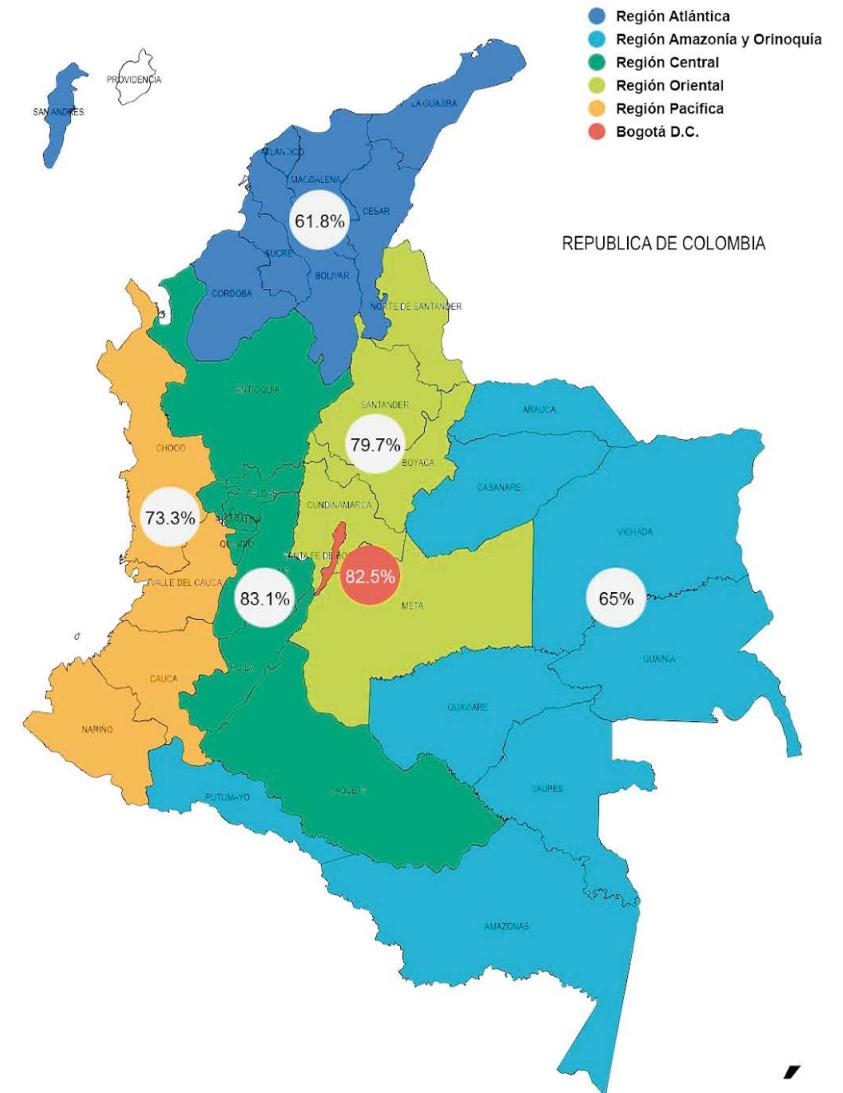
MAÍZ Y DERIVADOS	POBLACIÓN COLOMBIANA QUE CONSUME EL ALIMENTO (%)	CANTIDAD PROMEDIO/INDIVIDUO/ DÍA (g)
Maíz y derivados	30,3	ND
Maíz	6,2	87,5
Harina de maíz	6,2	49,7
Arepas	17,9	80,6

ND: No registra dato

Fuente. adaptado de ENSIN 2005 (34)

En Colombia la frecuencia de consumo de arepa varía por regiones tal como se muestra en la Figura 6, siendo el centro del país el de mayor consumo. Se espera que la producción industrial sea más alta, debido a que estas zonas son las más desarrolladas en el país y cuentan con mayor población en zonas urbanas.

Figura 6. Consumo de arepa en Colombia



Fuente: adaptado de la ENSIN 2005 (34)

En gran parte del país no se dispone de investigaciones sobre consumo de arepas, no obstante, se ha observado en áreas urbanas un aumento de la oferta del producto de diferentes marcas y especificaciones en los expendios de barrio y en los supermercados de cadena, hecho notorio en Medellín, en donde según lo reportado por Álvarez *et al* 2003, en una encuesta realizada en 335 hogares el 91,1% consume arepa diariamente (35).

### 3.4. Normativa para aflatoxinas

#### 3.4.1 Normativa internacional

En los últimos años se ha visto una tendencia de aumento en el número de países que disponen de regulaciones sobre los límites de aflatoxinas en alimentos, específicamente AFB1. La Tabla 6 resume los límites máximos para aflatoxinas establecidos por la Unión Europea.

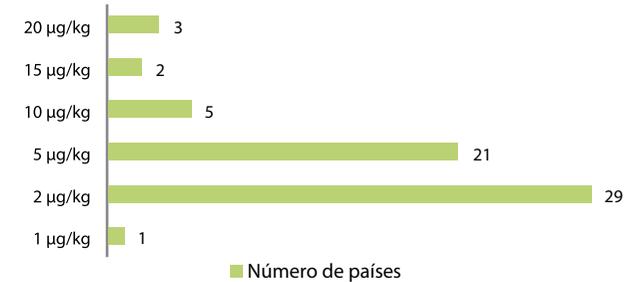
Tabla 6. Límites máximos para AFB1 y aflatoxinas totales establecidos por la Unión Europea

ALIMENTOS	NIVEL MÁXIMO
Cereales y todos los productos a base de cereales, incluidos los productos derivados de la transformación de cereales.	2 µg/kg
Maíz destinado a ser sometido a un proceso de selección u otro tratamiento físico, antes del consumo humano directo o de su uso como ingrediente de productos alimenticios.	5 µg/kg
Los siguientes tipos de especias:	
<i>Capsicum</i> spp. (frutos desecados, enteros o triturados, con inclusión de los chiles, el chile en polvo, la cayena y el pimentón), <i>Piper</i> spp., (frutos con inclusión de la pimienta blanca y negra, <i>Myristica fragrans</i> (nuez moscada), <i>Zingiber officinale</i> (jengibre), <i>Curcuma longa</i> (cúrcuma).	5 µg/kg
Alimentos elaborados a base de cereales y alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad.	0,1 µg/kg
Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales, dirigidos específicamente a los lactantes.	0,1 µg/kg

Fuente: Adaptado del reglamento (CE) No 1881/2006

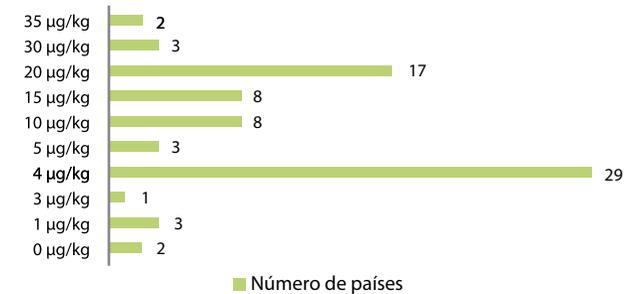
En la Figura 7 se evidencian las medianas de niveles máximos adoptados por los países para AFB1 y aflatoxinas totales respectivamente (36).

Figura 7. Límites a nivel mundial para AFB1 en alimentos.



Adaptado de FAO 2003 (36)

Figura 7a. Límites a nivel mundial para aflatoxinas totales en alimentos.



Adaptado de FAO 2003 (36)

La FDA por su parte ha indicado niveles permitidos de aflatoxinas en alimentos y otros productos alimentarios como la leche, cuyos niveles deben ser menores de 0,5 ppb (38).

#### 3.4.2. Normativa colombiana

En Colombia se dispone de la Resolución del Ministerio de Salud y Protección Social No. 4506 de 2013, en la cual se abordan los niveles máximos de aflatoxinas para productos derivados de cereales, entre ellos maíz para consumo humano, con un nivel máximo de 10 µg/kg para maíz que vaya a someterse a un proceso de selección u otro tratamiento físico.

Se dispone en Colombia de la Norma Técnica Colombiana NTC 3581 sobre límites de aflatoxinas totales en alimentos, la cual es de voluntaria adopción y fue establecida en consenso por el ICONTEC.

Para la arepa, en Colombia no se ha establecido la regulación de composición, calidad e inocuidad. Para la elaboración de arepas se debe cumplir con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura estipulados en el Decreto 3075 de 1997 del Ministerio de Salud. Los establecimientos productores de arepa pueden adoptar en forma voluntaria la NTC 5372 en la cual se citan las especificaciones para los recuentos permitidos de mohos y levaduras en la masa y el producto final y los requisitos fisicoquímicos: el contenido de humedad debe ser máximo del 73%, pH máximo de 6,5 y aflatoxinas máximo 10 µg/kg (37).

### 3.5. Contaminación por Aflatoxinas en Maíz y Derivados

Se han desarrollado investigaciones de aflatoxinas en Colombia y Venezuela, países que presentan alto consumo de arepa; en México y en El Salvador, en donde la dieta se basa en tortillas elaboradas con maíz; y en Estados Unidos y países de África y Asia (Tabla 7).

Tabla 7. Estudios de aflatoxinas realizados internacionalmente

TÍTULO	PAÍS	TIPO DE ALIMENTO	MICOTOXINAS ESTUDIADAS	REFERENCIA
Natural occurrence of Aflatoxins and Ochratoxin A in corn and barley from Mazandaran and Golestan in northprovinces of I. R. Iran	Irán	Maíz	Aflatoxinas	(38)
Mycotoxins in Mexico: Epidemiology, management, and control strategies	México	Maíz, pozole	Aflatoxinas	(39)
Las aflatoxinas en maíz: Desde la contaminación en campo hasta la legislación en México	México	Harina de nixtamal Maíz amarillo	AFB1	(40)
Mycotoxin problem in Africa: Current status, implications to food safety and health and possible management	África	Maíz	Aflatoxinas	(41)
Incidence of aflatoxins, ochratoxin A and zearalenone in tunisian foods	Túnez	Maíz y otros	Aflatoxinas	(42)
Aflatoxin B1 and ochratoxin A in breakfast cereals from athens market: Occurrence and risk assessment	-	Cereal	Aflatoxina B1 y Ochratoxina A	(43)
Co-occurrence of aflatoxins, ochratoxin A and zearalenone in breakfast cereals from spanish market	-	Cereal	Aflatoxinas (AFB1, AFG1, AFB2 and AFG2), Ochratoxina A y zearalenonas	(40)
Mycotoxins occurrence in Argentina's maize ( <i>Zea mays L.</i> ), from 1999 to 2010.	Argentina	Maíz	Aflatoxinas	(44)
Determinación de Aflatoxinas B1, B2, G1 y G2 presentes en harina de maíz del sector Tumbaco, mediante el uso de columnas de inmunofinidad y cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)	Ecuador	Harina de maíz	B1, B2,	(45)
Studies on contamination level of aflatoxins in some cereals and beans of Pakistan	-	Maíz y otros granos.	Aflatoxinas B1, B2, G1, G2	(46)
Aflatoxin B1 in maize harvested over 3 years in Iran	-	Maíz cosechado	Aflatoxina B1	(47)
Aflatoxin and fumonisin contamination of corn (maize, <i>Zea mays</i> ) hybrids in Arkansas	EUA	Maíz	Aflatoxina B1	(48)

Fuente: tabla elaborada por el grupo de redacción.

Las investigaciones realizadas en Colombia sobre contaminación de maíz y derivados, entre ellos arepa, se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Estudios de micotoxinas realizados en Colombia desde 1994

TÍTULO	TIPO DE ALIMENTOS	MICOTOXINAS ESTUDIADAS	RESULTADOS	REFERENCIA
Determinación de AFB1 en algunos alimentos listos para consumo	Maíz seco, arepas, mantecadas y tamales	AFB1	Un 26,5% de las muestras de maíz presentaron recuentos. El valor promedio obtenido fue 4,8 µg/ml, con un máximo de 49,35 µg/ml.	(49)
Occurrence of aflatoxins in selected Colombian foods	Maíz y derivados, trigo, avena, cebada, arroz y derivados de arroz, semillas y snacks	AFB1	Las aflatoxinas fueron detectadas en 14 de las 109 muestras de productos de maíz, con incidencia del 12,8% y un rango de 2,0 – 103,3 ng/g.	(5)
Aflatoxinas en maíz: reporte de caso en la costa Atlántica colombiana	Maíz blanco y amarillo	Aflatoxinas	Antes del 2001 la prevalencia de aflatoxinas en maíz era entre 10 a 30 %. En el 2001 se reportó en Cereté, maíz contaminado con aflatoxina en cantidades superiores a 100 µg/kg.	(50)
Cuantificación de aflatoxinas en harina precocida de maíz y ocratoxina A en café tostado y molido en Bogotá D.C-Colombia	Harina precocida de maíz Café tostado y molido	Aflatoxinas Ocratoxina A	El 6% de las muestras presentaron AFB1 entre 45,4 y 191,3 µg/kg.	(51)
Factores relacionados con la presencia de Aflatoxinas en la fabricación de la arepa delgada de maíz blanco en dos industrias de Medellín y su área metropolitana	Arepa delgada de maíz blanco	Aflatoxinas	El grano de maíz fue positivo para aflatoxinas. De dos empresas estudiadas, se encontró que el 50% de los bultos de maíz analizados presentan AFB1 y que el 19,56% de los paquetes de arepa analizadas presenta AFB1.	(29)
Determinación de aflatoxinas en alimentos de mayor consumo infantil, comercializados en la ciudad de Pamplona, Norte de Santander	Alimentos de consumo infantil	Aflatoxinas	Se detectaron aflatoxinas en el 10% de las muestras, con niveles entre 18,42 µg/kg y 71,25 µg/kg de AFB1.	(6)
Determinación de aflatoxinas en muestras de maíz ( <i>Zea mays</i> ) y arroz ( <i>Oryza sativa</i> ) para consumo humano en cinco departamentos de la Costa Caribe Colombiana, mediante cromatografía de alta eficiencia durante seis meses en 2011	Maíz y Arroz	Aflatoxinas	En las muestras de maíz (n=24) se presentó AFB1 en niveles entre 2,4 y 12,5 ppb (con media de 7,9 ppb); la AFB2 se encontró en el 8,3% de las muestras, con niveles inferiores a 2 ppb. El valor medio de aflatoxinas totales fue de 9,2 ppb, siendo el valor máximo aceptado en la mayoría de países de 20 ppb.	(52)

Fuente: tabla elaborada por el grupo de redacción.

En estos estudios se han utilizado métodos cromatográficos e inmunológicos para determinar los niveles de aflatoxinas.

## 4 CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO

Las aflatoxinas que tienen actividad biológica son las AFB1, AFG1 y AFM1 (53). La principal ruta de exposición a aflatoxinas es la ingesta de alimentos contaminados tales como maíz y maní, entre otros (54). Están descritas otras vías de exposición como la administración de la AFB1 por vía intraperitoneal, causando tumores en el hígado de ratones, ratas adultas y sapos.

El mecanismo de acción se empezó a dilucidar en 1977, cuando fue descubierto el aducto aflatoxina B1-ADN; este aducto se genera por la presencia de un doble enlace (unión insaturada) en la posición 8,9 de la molécula, lo que permite la bioactivación al metabolito reactivo epóxido 8,9 de la terminal del anillo furano, generando su principal forma tóxica, lo que se constituye en un factor crítico para su potencial carcinogénico (53).

Por otra parte, el metabolito activo de la AFB1 en la posición N-7 de los residuos guanil, se une en forma covalente a la guanina del ADN, formando un aducto pro-mutagénico llamado aflatoxina-N7-guanina, el cual puede ser el inicio del proceso cancerígeno al causar errores en la transcripción del ADN por transversiones de guanina a timina (N7-guanina) (35, 53). Este aducto es inestable en el ADN y rápidamente conlleva a la depurinación, excretándose en la orina. (29, 53); la síntesis de los ácidos nucleicos (especialmente el ARN ribosomal) se afecta en primera instancia y posteriormente la de las proteínas (29). De manera similar se puede formar un aducto con la albúmina y la lisina, de tal forma que puede llegar a ser más estable que el aducto formado con el ADN (53, 55, 56). La toxicocinética se muestra en el Anexo 1.

## 4.1 Toxicodinamia

La AFB1 es la micotoxina considerada de mayor toxicidad aguda y crónica (57, 58). Existen datos ilustrativos en donde se evidencia que la ingestión de concentraciones bajas de AFB1 durante largo tiempo puede causar cáncer de intestino, de piel y otras reacciones tóxicas. Se ha evidenciado en ratas de laboratorio, que estos agentes son capaces de inducir falla hepática aguda y cáncer hepático, de colon, intestino y riñón (53).

Los organismos internacionales no han establecido una dosis diaria aceptable para aflatoxinas, debido a sus efectos carcinogénicos y genotóxicos, junto con el hecho de ser sustancias sin umbral, por lo tanto, la mejor estrategia es la reducción de la exposición siguiendo el principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable* - tan bajo como razonablemente se pueda alcanzar) (11, 55).

### 4.1.1 Efectos agudos

Algunos de los efectos agudos de la AFB1, se deben a que los receptores moleculares de las aflatoxinas son enzimas que catalizan reacciones del ácido tricarbónico de la cadena transportadora de electrones de la fosforilación oxidativa, afectando la producción de ATP y pudiendo ocasionar muerte molecular. También a nivel agudo inhibe la síntesis de ADN y la ARN-polimerasa, produciendo inhibición del ARN mensajero y la formación de triptófano-pirrolasa (29). Los síntomas agudos de una intoxicación por aflatoxinas incluyen: vómito, dolor abdominal, edema pulmonar, infiltración grasa y necrosis hepática (53). Otros efectos agudos pueden manifestarse como hepatitis y síndrome de Reye.

### 4.1.2 Efectos sistémicos

Estudios en animales han demostrado otros efectos como la disminución en el crecimiento. En un estudio realizado en Gambia a niños alimentados con leche materna de madres expuestas, se evidenciaron alteraciones de crecimiento en edades tempranas (53, 59).

En estudios en animales de granja, se describen interacciones entre las micotoxinas y algunos nutrientes, los cuales pueden ocasionar efectos en el índice de conversión alimenticia, afectando la digestión, el metabolismo y el transporte de nutrientes en el organismo, lo que conlleva a producir alteraciones nutricionales, inmunológicas y fisiológicas (25).

### 4.1.3 Efectos crónicos

Las aflatoxinas son mutagénicas, genotóxicas y carcinogénicas (55). Las consecuencias toxicológicas en la población son muy variadas debido al rango amplio de efectos en la salud, que incluyen situaciones agudas como la muerte o crónicas como el carcinoma hepatocelular. En los pacientes con alteraciones hepáticas causadas por HIV y hepatitis B, se ha demostrado el incremento en el riesgo del cáncer hepático, observándose así el impacto de la dieta, aún con dosis bajas de aflatoxinas (53).

#### 4.1.3.1 Mutagenicidad

Las aflatoxinas causan por exposición, daño genético en bacterias, en células humanas, en células cultivadas de animales y en células de animales (60). Los tipos de daño genético observados, incluyen formación de aductos de ADN y albúmina, mutaciones genéticas, formación de micronúcleos, intercambio de cromátides hermanas y recombinación mitótica (60, 61).

La AFB1 induce mutaciones de transversión G a T (G-guanina, T-timina) de forma predominante en bacterias (55). La transversión en el codón 249 del gen supresor de tumores p-53, se ha encontrado en tumores de hígado de personas procedentes de áreas geográficas con alto riesgo de exposición a aflatoxinas y en animales de experimentación (60). Las mutaciones ocurren en dos puntos específicos, el dominio IV del codón 234-258 y el dominio V involucrando al codón 270-286. Este último también puede ser mutado por otros factores como sucede con el virus de la hepatitis B (62). Es conocido que la mitad de los pacientes con carcinoma hepatocelular tienen hepatitis B y un 25% está asociado con hepatitis C (63).

Las mutaciones causadas por el aducto AFB1-N7-Gua fueron estudiadas en *E. coli*, observándose baja frecuencia en las mutaciones tipo G a T, sin embargo, el aducto AFB1-FAPY causa con mayor frecuencia mutaciones en *E. coli* que el AFB1-N7-Gua, el cual bloquea fuertemente la replicación (55).

Se ha postulado que en los pacientes con infección VHB, se altera la expresión de los genes que codifican las enzimas que metabolizan las aflatoxinas. También se observó este efecto en ratones y hámster a los que se les indujo lesión hepática con bacterias y parásitos, lo cual sugiere que el efecto de alteración de la expresión del gen es causado más por el daño hepático *per se*, que por los efectos específicos del VHB. También se reportó en un estudio con muestras de hígado humano, que se disminuye la actividad de la GST en presencia del VHB ADN; éste efecto ha sido demostrado *in vitro*, sugiriendo que la infección viral puede comprometer la capacidad del hepatocito para la detoxificación de las aflatoxinas (55).

#### 4.1.3.2 Carcinogenicidad

Los estudios evaluados en el volumen 56 de las monografías de la IARC, llevaron a clasificar la AFB1 en el Grupo I, como carcinógena para humanos (29, 64). Desde 1993, la IARC concluyó que había evidencia suficiente sobre la carcinogenicidad de mezclas de aflatoxinas, AFB1 y AFM1 (61), evidencia no suficiente o limitada sobre carcinogenicidad de AFB2, e inadecuada para la AFG1. En la evaluación de la misma agencia, para el 2000, se reportó que estudios más recientes sugirieron que animales de experimentación infectados con virus de hepatitis B y maíz transgénico heterocigoto para el gen p53 (gen supresor de tumores), fueron más sensibles al efecto carcinogénico de las aflatoxinas que los no infectados (64). En el informe de la IARC 2002, se concluyó que los estudios anteriores confirmaron la carcinogenicidad de las aflatoxinas en animales de experimentación (60, 64).

La formación de aductos por la AFB1 depende del balance entre la velocidad de producción del epóxido AFB1-exo-8,9 comparado con los metabolitos oxidados y la velocidad de detoxificación del epóxido por los diversos pasos metabólicos, entre ellos la conjugación con el glutatión y la formación del metabolito diol (55).

El primer aducto formado por la AFB1 con el ADN es el epóxido 8,9-dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroxi-AFB1 (AFB1-N7-Gua) (55, 65, 66). Éste aducto produce dos lesiones secundarias, un sitio apurínico o el aducto formado por la apertura del anillo imidazol, AFB1 formamidopirimidina (AFB1-FAPY), el que ha sido detectado en ADN de ratas (55, 66). Mientras que el tiempo de vida

media del AFB1-N7-Gua es de pocas horas, no ocurre lo mismo con la AFG1, la cual aunque se forma, no tiene la capacidad de intercalarse en la hélice del ADN (55, 67).

En el mundo, aproximadamente 4,5 billones de habitantes están expuestos al consumo de aflatoxinas en forma crónica, siendo una causa importante en la presentación de cáncer principalmente hepático en la población.

El carcinoma hepatocelular es una causa frecuente de morbimortalidad mundial especialmente en Asia y África subsahariana, en donde a diferencia del mundo occidental, la prevalencia de la enfermedad ocurre en edades tempranas con un pico entre 40-49 años para hombres y 50-59 años para mujeres. Debido a la ocurrencia de casos de hepatocarcinoma en zonas donde la exposición a aflatoxinas es elevada, se iniciaron estudios desde la década del 60, para relacionar la exposición con la enfermedad (12, 13, 53, 68).

La evidencia de los estudios indican que las aflatoxinas juegan un papel en la etiología del cáncer hepático, especialmente entre los individuos portadores del antígeno de superficie de hepatitis B, sin embargo, la interpretación de los resultados obtenidos de los estudios en humanos, se dificulta debido a la falta de precisión del tiempo de exposición a aflatoxinas y de discernir entre los efectos de las aflatoxinas y los debidos a la hepatitis. Actualmente se están desarrollando nuevos biomarcadores que facilitarán la interpretación de los estudios (53, 64).

Diversos investigadores han propuesto una asociación entre hepatitis B crónica y carcinoma hepatocelular, debido a la presencia de ADN viral en células hepáticas tumorales (35). El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma por un portador crónico del virus de la hepatitis B es 300 veces mayor que la de un no portador (35). Estudios en China han descrito la mayor prevalencia de hepatocarcinoma en pacientes con antígenos de superficie para hepatitis B. Dicho riesgo se incrementa hasta 10 veces, cuando se asocia a la exposición elevada a aflatoxinas. En otro estudio de Sun *et al* 1999, se observó un riesgo atribuible de 0,55 definido por la evaluación del biomarcador AFM1. En conclusión, pacientes con hepatitis B crónica tienen un mayor riesgo de padecer hepatocarcinoma cuando se exponen a aflatoxinas (53, 69).

Por otra parte, en la actualidad se conoce que a pesar de que las aflatoxinas y el virus de hepatitis B son factores que incrementan la probabilidad de cáncer de hígado en humanos, hay evidencia que soporta la hipótesis que una alta ingesta de aflatoxinas está relacionada con una alta incidencia de cáncer hepático en ausencia del virus de la hepatitis B (13).

Las patologías hepáticas previas se han asociado con un mayor riesgo, como lo demuestra la investigación de Álvarez *et al* 2000, quienes realizaron un estudio en población mexicana, en 210 pacientes con diagnóstico de hepatitis B y C crónicas, cirrosis de tipo viral y alcohólica, contrastado con grupos control, donde determinaron los niveles de AFB1 libre por la técnica de ELISA y por HPLC, sus metabolitos AFM1 y AFP1 y el aducto de AFB1-N7-Gua en orina para el grupo de los grupos enfermos y sanos (35). La comparación de los resultados de los grupos de enfermos de origen viral y los demás enfermos, presentó una diferencia altamente significativa ( $p < 0,0002$ ) que permite inferir la coincidencia entre la presencia de los virus y las aflatoxinas.

Es así, que el mayor porcentaje de aflatoxinas positivos en orina se presentó en los grupos de riesgo de hepatitis B crónica (50%), el segundo lugar correspondió a los de cirrosis (26%) y luego hepatitis C (16,6%). Concluye este estudio, que los aductos de aflatoxina-ADN representan un biomarcador de la expresión de aflatoxinas y su relación con las patologías hepáticas estudiadas. Indican además, que la presencia de AFB1 libre refleja exposiciones recientes (24-48 horas), los metabolitos AFM1 y AFP1 son indicadores de detoxificación metabólica y los aductos de ADN (AFB1-N7-Gua) indican exposición crónica y la tasa de recuperación del ADN de aflatoxinas fijadas en años anteriores (35).

Otros estudios epidemiológicos realizados en Asia y África, han permitido establecer la relación entre la incidencia de cáncer primario de hígado con el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas (35). En una población de Sudán se realizó un estudio de casos y controles de cáncer de hígado, donde se encontró relación entre la ingesta reportada de mantequilla de maní y la presencia de cáncer hepático en una región con alta contaminación de maní con aflatoxinas(64).

En un estudio de cohorte realizado en Shangai, se encontró elevado el riesgo de carcinoma hepatocelular en personas con metabolitos urinarios de aflatoxina; después de realizar los ajustes para fumadores y positividad para la presencia de antígeno de superficie para hepatitis B, no se encontró asociación entre los niveles dietarios de aflatoxinas, (realizado con un cuestionario de la frecuencia de la dieta) y el riesgo de carcinoma hepatocelular (64).

Además, se han reportado otros estudios de cohorte que han demostrado la asociación entre aflatoxinas y carcinoma hepatocelular; en el de Qian y colaboradores 1994 y Ros *et al* 1992. Se evidenció un riesgo relativo de 3,4 para la presentación de carcinoma hepatocelular y exposición a aflatoxinas, y de 7 cuando los sujetos presentaban antígenos de superficie de hepatitis B positivos (70, 71). El efecto debido a la exposición a aflatoxinas fue alto entre los pacientes con positividad para el antígeno de superficie para hepatitis B; en éste grupo hubo pocos casos negativos para cáncer. Se midieron niveles de metabolitos de aflatoxinas y aductos de albúmina en una serie de casos y controles anidado; los pacientes con niveles altos de la mayoría de biomarcadores de exposición a aflatoxinas mostraron niveles elevados de riesgo para cáncer hepático (64).

En un estudio híbrido ecológico y *cross-sectional*, realizado en población de ocho regiones de Taiwan, se aplicaron pruebas para algunos biomarcadores de aflatoxinas e infección viral de hepatitis B y su relación con cáncer de hígado, encontrándose correlación entre los metabolitos de aflatoxinas y el cáncer de hígado después del ajuste por hepatitis B (64).

La estrategia preventiva es la mejor herramienta disponible para evitar el cáncer hepático; en países con mayor desarrollo económico la dieta variada reduce el riesgo de consumo de las aflatoxinas, situación que no ocurre en países menos desarrollados donde hay una limitación en la variedad de productos alimentarios y el consumo de alimentos puntuales han llevado a accidentes tóxicos (53).

## 4.2 Elementos para la caracterización de la población expuesta al peligro

Las variables e indicadores para mostrar las condiciones de vulnerabilidad de la población son muchas, y apuntan a identificar los grupos de mayor riesgo y a comprender las condiciones sociodemográficas que exponen a tales riesgos. El análisis de las condiciones de vida da cuenta de la situación de salud de la población colombiana y de la manera como estas condiciones influyen en sus posibilidades de estar en riesgo. Estas condiciones están determinadas por aspectos sociales, demográficos, económicos, culturales e históricos, y una variación de alguno de estos elementos altera el estado de salud y por ende la calidad de vida de las personas. Circunstancias como la pobreza, la inseguridad alimentaria, la exclusión y discriminación social, la habitabilidad de la vivienda, la falta de higiene y la escasa calificación laboral constituyen factores condicionantes del estado de salud de la población.

Para evaluar el impacto de las características sociodemográficas de la población en la presentación de la enfermedad debido al consumo de arepa contaminada con AFB1, se utilizó la información disponible en la ENSIN (34), sin embargo fue necesario considerar el dato conjunto de consumo de pan, arepa o galletas debido a que el de arepa no se encuentra desagregado.

La Tabla 9 muestra la frecuencia de consumo de estos alimentos en las seis regiones geográficas del país, grupos de edad discriminados de 5 a 18 y de 19 a 64 años, nivel de SISBEN, tipo de área urbana o rural y género. Con respecto a las zonas, se evidencia que hay mayor consumo en la región central donde se ubican departamentos como Antioquia, uno de los mayores productores y consumidores de arepa; y Bogotá caracterizada por la producción de arepa a nivel industrial y amplios canales de comercialización. Se observa que los menores a 18 años, población considerada vulnerable, presenta mayor frecuencia de consumo diario que los grupos de 19 a 64 años. El consumo es mayor en el nivel de SISBEN que tiene mayor capacidad adquisitiva, así como en el área urbana, factores que podrían disminuir el riesgo debido a una dieta más variable. No se observan diferencias de consumo debido al género. La población gestante declarada como vulnerable, presenta igual comportamiento.

Tabla 9. Frecuencia de consumo de pan, arepa o galletas

	FRECUENCIA DE CONSUMO DIARIO	FRECUENCIA DE CONSUMO GESTANTES
REGIÓN GEOGRÁFICA		
Región Atlántica	61,8 %	ND
Región Amazonía y Orinoquía	65,0 %	ND
Región Central	83,1 %	ND
Región Oriental	79,7 %	ND
Región Pacífica	73,3 %	ND
Bogotá D.C.	82,5 %	ND
GRUPOS DE EDAD		
5 – 8 años	79,8 %	
9 – 13 años	79,9 %	Menores de 18 años 78,1 %
14 – 18 años	73,7 %	
19 – 30 años	74,2 %	
31 – 50 años	73,3 %	De 18 y más años 77,2 %
51 – 64 años	72,9 %	
NIVEL DE SISBEN		
Nivel I	71,1 %	72,3 %
Nivel II	77,9 %	79,2 %
Nivel III	79,8 %	78,2 %
Nivel IV o más	80,7 %	83,7 %
TIPO DE ÁREA		
Urbana	79,1 %	81,2 %
Rural	67,0 %	65,4 %
GÉNERO		
Femenino	75,7 %	
Masculino	76,6 %	-----

ND: información no disponible

Fuente: ENSIN 2010 (72).

## 4.3 Análisis Dosis–Respuesta

Con los datos disponibles en el país, no es posible hacer un análisis de relación dosis respuesta para este estudio. A continuación se presentan los estimados realizados por la Organización Mundial de la Salud.

La exposición crónica a aflatoxinas es una de las causas del carcinoma hepatocelular, siendo más frecuente en personas con infección crónica del VHB, por lo tanto, la relación dosis-respuesta y en general la evaluación de riesgos, deben hacerse de forma diferencial entre los individuos con y sin exposición a infección crónica por VHB.

Con base en diferentes estudios, entre ellos uno de cohorte realizado por Yeh y colaboradores, el Programa Internacional en Inocuidad Química (IPCS, por sus siglas en inglés) de la OMS (73, 74), ha estimado los siguientes factores de potencia para el cáncer derivado de la exposición a aflatoxinas, asumiendo una exposición de 1 ng diario de aflatoxina:

- Para individuos sin infección crónica por virus de la hepatitis B: 0,01 casos anuales por cada 100.000 habitantes
- Para individuos con infección crónica por virus de la hepatitis B: 0,3 casos anuales por cada 100.000 habitantes

Lo anterior indica que la probabilidad de presentar cáncer por aflatoxina es 30 veces mayor en individuos positivos para el VHB, cifra que ha sido confirmada por varios estudios epidemiológicos.

Basados en las incidencias estimadas por IPCS/WHO, en información de prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y en datos de consumo de maíz (75), se estimó la exposición promedio a la aflatoxina en diferentes regiones mundiales, y se calculó la incidencia estimada de carcinoma hepatocelular (76). Para Latinoamérica, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Exposición: 0,26 a 1 ng diario / kg de peso corporal
- 0,003 a 0,01 casos estimados anuales de carcinoma hepatocelular / cada 100.000 habitantes, para individuos sin infección crónica por el VHB
- 0,08 a 0,3 casos estimados anuales de carcinoma hepatocelular / cada 100.000 habitantes, para individuos con infección crónica por el VHB
- 3% de los casos estimados a nivel mundial de carcinoma hepatocelular atribuible a las aflatoxinas

## 5 ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Se realizó la estimación de la exposición dietaria para AFB1, teniendo en cuenta la información de la contaminación de maíz, trigo y arroz y los productos derivados de maíz y trigo, reportados por los estudios disponibles en Colombia. Dado que se suele asumir en las evaluaciones de riesgo para el cáncer, que no hay un umbral de exposición a un agente cancerígeno por debajo del cual no se presentan efectos adversos, es conveniente reducir el riesgo al menor nivel posible (77). Para AFB1 y para aflatoxinas totales no hay un valor de referencia toxicológico (78).

### 5.1 Fuentes de información

5.1.1 Información de instituciones oficiales sobre micotoxinas en alimentos El Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) realiza actualmente el monitoreo del contenido de aflatoxinas en alimentos balanceados para consumo animal (aviar, porcino, bovino, cunícola, piscícola y mascotas) (Referencia: comunicación escrita del ICA, 2012); los datos reportados del 2010 al 2011 informan que se analizaron 1204 muestras, ninguna sobrepasó los niveles máximos permitidos en Colombia.

El INVIMA informó que no dispone de datos sobre la presencia de micotoxinas en alimentos para el período comprendido entre el 2000 y el 2012 en Colombia (Referencia: comunicación escrita del INVIMA, 2012).

5.1.2 Información de contaminación de alimentos reportada por estudios de investigación realizados en Colombia

Las investigaciones realizadas en Colombia sobre aflatoxinas, muestran que la dupla aflatoxina-maíz representa el 75% de los estudios. Se cuenta con información de dos estudios de contaminación de arroz con aflatoxinas (5,52); no hay reportes de aflatoxinas en trigo.

Con la información disponible en los estudios referenciados en la Tabla 10 se realizó una estimación de la exposición para evaluar el riesgo, debido a la contaminación de maíz y arroz por AFB1. Se consideró la información publicada en revistas científicas indexadas, tesis, documentos de organismos nacionales y otras publicaciones de carácter científico, desde 1994 hasta 2012.

Tabla 10. Estudios de Aflatoxinas realizados en alimentos para consumo humano en Colombia desde 1994

N°	TÍTULO	AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ALIMENTO	MICOTOXINAS ESTUDIADAS	REFERENCIA
1	Determinación y cuantificación de los niveles aflatoxinas en bollos de mazorca producidos en Arjona.	2011	Bollo de mazorca	Aflatoxinas	(79)
2	Determinación de aflatoxinas en muestras de maíz ( <i>Zea mays</i> ) y arroz ( <i>Oryza sativa</i> ) para consumo humano en cinco departamentos de la Costa Caribe Colombiana, mediante cromatografía de alta eficiencia durante seis meses en 2011	2011	Arroz y maíz	Aflatoxinas	(52)
3	Determinación de aflatoxinas en alimentos de mayor consumo infantil comercializados en la ciudad de Pamplona, Norte de Santander	2009	Alimentos elaborados a base de cereales o farináceos para niños lactantes, y niños de corta edad	Aflatoxinas	(6)
4	Factores relacionados con la presencia de aflatoxinas en la fabricación de la arepa delgada de maíz blanco en dos industrias de Medellín y su área metropolitana. 2005	2006	Arepa de maíz blanco	Aflatoxinas	(29)
5	Cuantificación de aflatoxinas en harina precocida de maíz, ocratoxina en café tostado y molido en Bogotá D.C.	2005	Harinas	Aflatoxinas	(62)
6	Aflatoxinas en maíz: reporte de caso en la Costa Atlántica colombiana	2005	Maíz blanco y amarillo	Aflatoxinas	(50)
7	Occurrence of aflatoxins in selected Colombian foods.	2001	Maíz y derivados, trigo, avena, cebada, arroz y derivados de arroz, semillas y snacks	AFB1	(5)
8	Determinación de la aflatoxina B1 (AFB1) en algunos alimentos listos para el consumo por medio de la técnica ELISA competitiva indirecta	1994	Harina de maíz y derivados (tamal, mantecada, arepa)	AFB1	(49)

Fuente: Tabla preparada por el Grupo de redacción

### 5.1.3 Reportes de laboratorios particulares

Se contó con información de un laboratorio ubicado en Bogotá D.C. que procesa muestras a clientes externos; éstas son muestras puntuales llevadas por el cliente al laboratorio. Atendiendo a una necesidad puntual, se tomó la información reportada para 2011 y 2012.

### 5.1.4 Consumo en Colombia de los alimentos seleccionados

El arroz es el alimento más consumido por la población colombiana (73,8%), sin embargo, el trigo y sus derivados tienen un porcentaje de consumo por la población, cercano al arroz (69,9%), mientras que el maíz y sus derivados son consumidos por un porcentaje menor que los dos alimentos anteriores, tal como se muestra en la Tabla 11.

Según los datos disponibles de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia ENSIN 2005, la cantidad promedio de consumo/ individuo/ día de maíz es de 217,8 g, similar a la de trigo de 209,4 g. La Tabla 11 consolida los datos de ingesta de estos alimentos para la población colombiana (34).

Estas cifras nos permiten concluir que el maíz y el trigo a pesar de tener un consumo menor al del arroz, son alimentos importantes en la dieta de la población colombiana, por lo cual se considera que los dos grupos de alimentos son relevantes para realizar un estudio de evaluación de riesgo, sin embargo, teniendo en cuenta que la información científica disponible en el país es mayor para la dupla aflatoxina – maíz, se decide realizar el estudio de evaluación de riesgo con esta dupla.

Tabla 11. Consumo de arroz, maíz, trigo y sus derivados

ALIMENTO	POBLACIÓN COLOMBIANA QUE CONSUME EL ALIMENTO (%)	CANTIDAD PROMEDIO/INDIVIDUO/DÍA (g)
ARROZ (producto referente de mayor consumo)	73,8	189,4
MAÍZ Y DERIVADOS	30,3*	NA
Maíz	6,2	87,5
Harina de maíz	6,2	49,7
Arepas	17,9	80,6
TRIGO Y DERIVADOS	69,9*	NA
Pan	40,5	74,4
Pasta	16,3	105,5
Galletas	13,1	29,5

Fuente: ENSIN 2005 (34).

\* Corresponde a la sumatoria del consumo del alimento y los derivados

Nota 1: No se dispone de datos de consumo de harina de trigo sino de sus derivados

Nota 2: No se dispone de la información de consumo de otros alimentos derivados de maíz y trigo autóctonos de la gastronomía colombiana, tales como empanadas, envueltos, tortas, bizcochos, pasteles, tamales, sopas, entre otros.

## 5.2 Estimación de la exposición para AFB1

La ingesta probable de sustancias químicas a través de los alimentos se estima en forma cualitativa o cuantitativa (80, 81). Para la estimación de la exposición dietaria se tuvo en cuenta:

- Datos de ingesta de alimentos acorde con la ENSIN 2005
- Niveles de las sustancias químicas detectadas, considerando los datos de concentración de AFB1 reportados en las siguientes fuentes: i) estudios de investigación nacionales publicados; ii) información de laboratorios particulares de prestación de servicios a terceros, que analizan diferentes muestras. No se contó con información de contaminación de alimentos importados.
- Peso corporal de la población entre 18–64 años (64,9 kg), de acuerdo con lo reportado en la ENSIN, 2005.
- El nivel máximo permitido de AFB1 en alimentos oscila entre 1 a 20 µg/kg, siendo 2 µg/kg el valor aceptado por la mayoría de países (36).

La estimación de la exposición a AFB1, se calculó teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

$$\text{Exposición Dietaria} = \frac{\sum \text{concentración de AFB1 en los alimentos} \times \text{Consumo de alimentos}}{\text{Peso corporal (kg)}}$$

### Ecuación 1. Estimación de la exposición dietaria

Considerando la metodología de evaluación de exposición para realizar estos cálculos, adaptada de la descrita por Nougadère (97) y bajo la asesoría de Sylvia Resnik, Consultora experta de la JECFA, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Peor escenario: es la sumatoria de todos los valores cuantificados en las muestras; para el caso de los resultados reportados como no detectados, se asume que corresponden al límite de detección el cual es igual a 1 y se divide en el total de muestras analizadas.
- Mejor escenario: es la sumatoria de todos los valores cuantificados en las muestras, en los resultados reportados como no detectados se asume un valor de cero y se divide en el total de muestras analizadas.
- Valor máximo: corresponde a la muestra positiva con el mayor valor de contaminación reportado.
- Valor promedio: se utilizó cuando el estudio lo reportaba.

Los resultados de la estimación de la exposición con base en estudios nacionales, se presentan en la Tabla 12 donde se resume la estimación de la exposición dietaria para aflatoxinas, con los estudios de investigación realizados en Colombia. Dado que no hay valor de referencia toxicológico para AFB1, es importante tener en cuenta los datos encontrados, en particular se resalta el estudio de Rojas *et al*, sobre alimentos infantiles.

Tabla 12. Estimación de la exposición dietaria para aflatoxinas basada en la información de estudios nacionales

Estudio /año	Alimento	Exposición $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc día	
		Adultos	Consideraciones para la estimación
Díaz, 2001	Maíz	0,003	Peor escenario
		0,0020	Mejor escenario
		0,1506	Valor máximo encontrado
	Arroz	0,0055	Peor escenario
		0,0020	Mejor escenario
		0,0429	Valor máximo encontrado
Martínez y Arcila, 2006	Maíz - Empresa A	0,00851	Peor escenario
		0,00413	Mejor escenario
	Maíz - Empresa B	0,00413	Peor escenario
		0,00097	Mejor escenario
	Arepa empacada - Empresa A	0,00165	Peor escenario
		0,00015	Mejor escenario
Arepa empacada - Empresa B	0,00231	Peor escenario	
	0,00045	Mejor escenario	
Urrego, 2005	Maíz blanco	0,0073	Peor escenario
		0,0058	Mejor escenario
	Maíz amarillo	0,0699	Peor escenario
		0,0690	Mejor escenario
Morris, 2011	Maíz	0,0115	Promedio reportado por el estudio
		0,0027	Peor escenario
		0,0014	Mejor escenario
	Arroz	0,0182	Valor máximo encontrado
		0,0032	Peor escenario
		0	Mejor escenario
<b>Estimación de la exposición dietaria de AFB1 en alimentos infantiles</b>			
Estudio /año	Alimento	Exposición $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc día	
		Niños	Consideraciones para la estimación
Rojas, 2009	Alimentos infantiles - colada	0,01131	Peor escenario
		0,00932	Mejor escenario
		0,00933	Promedio
		0,15789	Valor máximo encontrado

Fuente: Tabla elaborada por el Grupo de redacción

Al comparar los resultados de los estudios nacionales por tipo de alimento, mostrados en la Tabla 13, se observa que el maíz presenta los valores más altos de contaminación. El valor mayor fue obtenido en el estudio de Morris, 2011.

Tabla 13. Resumen de las evaluaciones de la exposición dietaria crónica estimada para AFB1, basada en la información de estudios nacionales

Tipo de alimento	Valor de exposición $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc día	Referencias
Maíz	0,0038 (adultos)*	(5)
	0,0085 (adultos)*	(29)
	0,0699 (adultos)*	(51)
	0,182 (adultos) valor máximo	(52)
Arepas	0,00231 (adultos)*	(29)
Alimentos elaborados a base de cereales o farináceos para niños lactantes y de corta edad (colada)	0,01131(niños)*	(6)
Arroz	0,0055 (adultos)*	(5)
	0,0032 (adultos) *	

\*Estimaciones realizadas teniendo en cuenta el peor escenario

Fuente: Tabla elaborada por el Grupo de redacción.

### 5.2.1 Resultados de la estimación de la exposición con base en reportes de laboratorios particulares

Se recibió información de un laboratorio ubicado en Bogotá que procesa muestras a clientes externos; se tomó la información reportada para 2011 y 2012, y se estimó la evaluación de la exposición dietaria para AFB1, siguiendo la misma metodología. En la Tabla 14 se observa que la exposición para la AFB1, es mayor en maíz, mientras que trigo y derivados, y arroz, presentan menor contaminación para los dos años revisados.

Tabla 14. Estimación de la evaluación de la exposición dietaria para AFB1 en maíz, trigo, arroz y sus derivados

TIPO DE ALIMENTO	Ingesta Alimento/ día (ENSIN 2005)	2011		2012	
		Contaminación (peor escenario)	Exposición µg/kg pc día	Contaminación (peor escenario)	Exposición µg/kg pc día
Maíz	kg	µg/kg (alimento)	Adultos	µg/kg (alimento)	Adultos
Harina de maíz	0,04970	1,07	0,0009	1,00	0,0008
Trigo	-	1,00	-	1,00	0,0000
Harina de trigo	0,07440	1,00	0,0012	1,00	0,0012
Pasta	0,10550	1,00	0,0018	1,00	0,0018
Arroz	0,18940	1,00	0,0032	0,00	0,0000
Harina de arroz	0,18940	0,00	0,0000	0,00	0,0000

Fuente: Tabla elaborada por el Grupo de redacción.

Acorde con lo anterior, el alimento que por su consumo representa mayor riesgo por AFB1 para la población es el maíz y derivados.

Considerando las porciones de alimentos en una dieta frecuente en la población que presentó mayor consumo de arepa, como es el caso de la región antioqueña, se podría estimar la ingesta total por día y por persona (Tabla 15).

Tabla 15. Estimación de la contaminación con AFB1 de los alimentos de una dieta bandeja paisa

ALIMENTO	CONSUMO CANTIDAD PROMEDIO/PORCIÓN (1) (g)	CONTAMINACIÓN CON AFB1 (µg/kg)
Arroz	81,00	1,00*
Frijol	149,5	ND
Maíz (Arepa-mazamorra)	52,00 30,00	47,94**
Plátano	202,7	ND
Carne molida	48,6	ND
Chorizo	31,00	ND
Aguacate	-	ND
Chicharrón	-	ND
Huevo	64,8	ND

\*Dato tomado de estudios nacionales y laboratorio privado, peor escenario.

\*\*Peor escenario de acuerdo con Urrego, 2005.

(1) Información proporcionada por la Universidad de Antioquia

Los resultados de estudios de investigación y un laboratorio particular, permitieron estimar la exposición a AFB1 en maíz y derivados en 0,0699 y 0,0198 µg/kg pc/día respectivamente, tal como se muestra en la Tabla 14. El valor de la exposición de la población al consumir el arroz, la arepa y la mazamorra de una bandeja paisa es de 0,0676 µg/kg pc/día.

Los valores de ingesta de maíz y derivados, entre ellos arepa, sugieren que la población se podría encontrar en riesgo, considerando que no hay un valor toxicológico de referencia para AFB1, y cualquier valor reportado debe ser tenido en cuenta. Cabe aclarar que la ingesta resultante de esta evaluación de la exposición se hizo con la información disponible en la actualidad en el país, por lo cual es susceptible de afinarse una vez se disponga de datos de vigilancia y control.

## 6 CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

Para evaluación de riesgo de cáncer hepático por exposición a AFB1 se asume que no hay un valor límite de exposición al carcinógeno por debajo del cual no se presente un efecto adverso observable (82).

Con el fin de establecer una estimación razonable del riesgo asociado al consumo de arepas contaminadas con AFB1, se realizaron simulaciones con el software Risk Ranking, desarrollado por Ross 2002 (83). Este software evalúa una serie de factores asociados a la susceptibilidad y severidad del peligro, la probabilidad de exposición al alimento y la probabilidad de que éste contenga la dosis tóxica.

El software utiliza una clasificación simplificada que mide el riesgo relativo asignado por éste, utilizando una escala logarítmica de 0 a 100, correspondiendo éste último valor al escenario del peor caso posible (cada integrante de la población consume todos los días el alimento que contiene la dosis letal del peligro). Por el contrario, el nivel más bajo está arbitrariamente ajustado a una probabilidad menor o igual a 1 caso en 1010 personas (número mayor de la población mundial actual) de una ETA (Enfermedad Transmitida por Alimentos) leve en 100 años, correspondiente a un riesgo no significativo; en este caso se aceptó este valor para un contaminante químico. La relación obtenida en el rango total de esta escala de riesgo relativo es de  $2,75 \times 10^{-17}$  veces el menor valor con respecto al mayor. La Tabla 16 presenta los descriptores de la escala de riesgo de cada uno de los factores, según Ross 2002.

Tabla 16. Escalas relativas de riesgo

DESCRIPTORES DE RIESGO		ESCALA RELATIVA
<b>Susceptibilidad y severidad</b>		
Severidad del peligro	Severo: causa la muerte a la mayoría de las personas expuestas.	1
	Moderado: requiere intervención médica en la mayoría de los casos	10 <sup>2</sup>
	Leve: algunas veces requiere atención médica	10 <sup>3</sup>
	Menor: el paciente rara vez busca atención médica	10 <sup>4</sup>
	General: todos los miembros de la población	1
Susceptibilidad del consumidor	Poco: por ejemplo niños y ancianos	5
	Mucho: por ejemplo neonatos, personas con diabetes, cáncer, alcohólicos, etc.	30
	Extremo: personas infectadas por el VIH, pacientes con trasplantes, etc.	200
<b>Probabilidad de exposición al alimento</b>		
Frecuencia de consumo	Diaria	365
	Semanal	52
	Mensual	12
	Pocas veces al año	3
	Otra <sup>(a)</sup>	
Proporción de consumo en la población	Toda (100%)	1,00
	La mayoría (75%)	0,75
	Algunos (25%)	0,25
	Muy pocos (5%)	0,05
	Australia	19.500.000
	ACT	321.000
	Nueva Gales del Sur	6.595.000
Tamaño de la población que consume el alimento <sup>(b)</sup>	Nuevos Territorios	198.000
	Queensland	3.595.000
	Australia del Sur	1.547.000
	Tasmania	491.000
	Victoria	4.847.000
	Australia del Oeste	1.905.000
	Otra <sup>(b)</sup>	
<b>Probabilidad que el alimento contenga la dosis infecciosa o tóxica</b>		
Probabilidad de contaminación del producto (antes del proceso) por unidad	Rara (1%)	10 <sup>3</sup>
	Poco frecuente (1%)	10 <sup>2</sup>
	Algunas veces (10%)	10 <sup>1</sup>
	Común (50%)	5x10 <sup>-1</sup>
	Siempre (100%)	10 <sup>0</sup>
Efecto del proceso	Otra <sup>(c)</sup>	
	Eliminación eficaz del peligro	0
	Usualmente elimina el peligro (99% de los casos)	10 <sup>2</sup>
	Poca eliminación del peligro (50% de los casos)	5x10 <sup>1</sup>
	Sin efectos en el peligro	1
	Incrementa el peligro (10 veces)	10
	Incrementa significativamente el peligro (1.000 veces)	1.000
Potencial de recontaminación después del proceso	Otra <sup>(c)</sup>	
	No existe	0
	Menor (1%)	10 <sup>2</sup>
Eficacia del sistema de control pos-proceso	Mayor (50%)	5x10 <sup>1</sup>
	Otra <sup>(d)</sup>	
	Bien controlado: sistemas implementados, confiables, eficaces (sin incremento de patógenos)	1
	Controlado: sistemas mayormente implementados, confiables (incremento de 3 veces [3-fold])	3
	No controlado: sin sistemas implementados, personal no entrenado (incremento de 10 veces)	10
Incremento para alcanzar la dosis infecciosa o tóxica	Ocurren abusos crasos: (por ejemplo, incremento de 1.000 veces)	1.000
	No relevante: el nivel de riesgo del peligro no cambia	1
	Ninguna	1
	Leve (10 veces)	10 <sup>1</sup>
	Moderada (100 veces)	10 <sup>2</sup>
Efecto de la preparación antes del consumo	Significativa (10.000 veces)	10 <sup>4</sup>
	Otra <sup>(e)</sup>	
	Eliminación eficaz del peligro	0
	Usualmente elimina el peligro (99% de los casos)	10 <sup>2</sup>
	Poca eliminación del peligro (50% de los casos)	5x10 <sup>1</sup>
	Sin efectos en el peligro	1
	Otra <sup>(e)</sup>	

Fuente: Ross, 2002

- Para frecuencias diferentes a las indicadas, se coloca el número de días entre una porción de 100 g.
  - Dado que el software fue desarrollado en el Centro de Inocuidad y Calidad de Alimentos de la Universidad de Tasmania, se presentan como opciones los tamaños de los centros urbanos más importantes de Australia. Sin embargo, en la última opción se puede ingresar el tamaño de la población de interés, opción elegida.
  - Se pueden ingresar otros valores del grado de aumento del riesgo.
  - Existe la opción adicional para asignar un porcentaje específico diferente a los indicados.
  - Es posible establecer un incremento multiplicativo diferente.
- Fuente: (83).

### 6.1 Estimaciones del modelo

A partir de los cálculos iniciales del riesgo que el modelo realiza (PDD: probabilidad de que una dosis causante de enfermedad se presente en una porción del producto de interés; Pexp: probabilidad de exposición al producto por persona, por día; y Exposición: número total de porciones del producto de interés, consumido por día en la población general), se obtienen las siguientes estimaciones:

- Probabilidad de enfermedad por consumidor y por día: Es una medida relativa e incompleta del riesgo, ya que no incluye la severidad del peligro.
- Total de enfermedades obtenidas por la predicción anual en la población de interés: Es otra medida relativa del riesgo.
- Riesgo comparativo en la población de interés: Es una medida relativa del riesgo independiente del tamaño de la población, pero considerando la proporción que consume el producto.
- Clasificación de Riesgo: Es la medida que tal vez permite entender mejor las estimaciones anteriores. Es una medición escalada logarítmicamente que va desde 0, sin riesgo, hasta 100, correspondiente al extremo donde todos los miembros de la población consumen todos los días el producto con la dosis letal del peligro.

## 6.2 Asignación del riesgo relativo

Con base en el modelo anterior se definen las escalas de los factores de riesgo y los resultados aportados por éste se describen en la Tabla 17.

Tabla 17. Asignación del riesgo relativo

Factores del riesgo	Escala escogida*	Justificación
Severidad del peligro	Menor y Leve	Por los efectos crónicos de mutagenicidad y carcinogenicidad de la AFB1, asociados a la presencia o no de carcinoma hepatocelular. Estos efectos están basados en sus valores de incidencia, reportados por el Instituto Nacional de Salud (INS, 2011).
Susceptibilidad del consumidor	Poco	Por la evidencia de estudios de cáncer hepático en individuos portadores del antígeno de superficie de hepatitis B, así como la incidencia en dicha población.
Frecuencia de consumo	Diaria (escenario Medellín) y semanal (escenario Colombia)	Según lo reportado por (25).
Proporción de consumo en la población	Toda (escenario Antioquia) y algunos (escenario Colombia)	Según los porcentajes reportados por (25).
Tamaño de la población que consume el alimento	46.961.221 (escenario Colombia) y 6.065.846 para Antioquia	Población de los dos escenarios escogidos, según el dato oficial del DANE (2013) para el escenario Colombia (consultado el 14 de marzo de 2013 a las 11:45 am), y según el DANE (2010) para el escenario Antioquia.
Probabilidad de contaminación del producto (antes del proceso) por unidad	Otra = 17%	Es el promedio de prevalencia.
Efecto del proceso	81% y 44% de reducción de AFB1	Valores provenientes de la Tabla 12 sobre los niveles de exposición en maíz con relación a los niveles de exposición en arepa empacada en dos tipos de empresas (buena y mala implementación de las BPM).
Potencial de recontaminación después del proceso	No existe	Ya que aún cuando ocurra recontaminación con mohos aflatoxigénicos, las condiciones del proceso probablemente no permitan un aumento significativo en la concentración de la AFB1.
Eficacia del sistema de control pos-proceso	No relevantes	Es la situación más común tanto en el sector artesanal como industrial.
Incremento para alcanzar la dosis infecciosa o tóxica	Ninguno	Ya que desde la producción primaria se están alcanzando niveles superiores a la normativa europea (Directriz 2002/32/EC) de 2 ppb.
Efecto de la preparación antes del consumo	Sin efectos	De igual forma al factor anterior, la preparación no tiene efectos sobre la AFB1.

\*Se consideraron dos posibles escenarios

Fuente: Tabla preparada por el Grupo de redacción

## 6.3 Resultados de la simulación

La asignación anterior del riesgo relativo a cada factor permite realizar los cálculos de estimación de riesgos, expresada como la probabilidad de enfermedad diaria para la población de interés, la predicción total de enfermedad anual de la población de interés y el ranqueo de riesgo; la Tabla 18 presenta dichos cálculos:

Tabla 18. Estimaciones de Riesgo para carcinoma hepatocelular por AFB1

Resultados				
Resultados Escenarios (Población / Reducción)	Probabilidad de enfermedad por consumidor y por día	Total de enfermedades predichas por año en la población de interés	Clasificación de Riesgo	
Colombia				
General / 81%	9,8%	336.261.127	67	
General / 44%	5,3%	182.660.365	66	
Hepatitis B / 81%	9,8%	336.261.127	73	
Hepatitis B / 44%	5,3%	182.660.365	72	
Antioquia				
General / 81%	68,9%	304.872.452	72	
General / 44%	37,4%	165.609.727	71	
Hepatitis B / 81%	68,85%	304.872.452	78	
Hepatitis B / 44%	37,4%	165.609.727	77	

Fuente: Tabla preparada por el Grupo de redacción

La Tabla 18 presenta los 8 escenarios de la simulación, 4 de los cuales corresponden a la población nacional, con una frecuencia de consumo estimado semanal de arepa, el cual es menor a la frecuencia (diaria) en Antioquia, correspondiente a los restantes 4 escenarios; en cada geografía se consideraron los escenarios asociados a la población sobre la severidad menor (General) y leve (Hepatitis B), así como sobre los efectos del proceso del 81% y 44%.

Es importante aclarar que este modelo no considera de forma particular las características propias de una enfermedad crónica, la que produce la AFB1, razón por la cual se observan elevadas cifras de predicción total de enfermedad anual; estas cifras hacen referencia a los eventos sumados de enfermedad en función de la frecuencia de consumo, como si cada vez que se consumiera una arepa contaminada se produjera un evento independiente de enfermedad, y no el efecto acumulado de una enfermedad debida a exposición crónica.

# 7

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

La contaminación del maíz puede ocurrir desde la producción primaria, después de la cosecha, durante el transporte y almacenamiento del producto. La principal prevención de la contaminación por AFB1 es evitar su producción en el maíz (14). Es indispensable controlar las condiciones de almacenamiento del maíz, principalmente la humedad del grano, la humedad relativa, la temperatura, el tiempo y forma de almacenamiento, así como mantener las BPA y BPM (84).

Se han desarrollado y aplicado algunas prácticas en la producción primaria que pueden disminuir el crecimiento del moho, tales como la irrigación, que reduce el estrés de las plantas y por lo tanto la posibilidad de contaminación por aflatoxinas, el sistema de labranza y la rotación de cultivos que afectan la disponibilidad del inóculo en la interface raíz/suelo. La cosecha de maíz en etapas tempranas, aún con alto contenido de humedad (26-28%) y el secado rápido por métodos artificiales detienen la acumulación de aflatoxinas, sin embargo estas prácticas no son de aplicación fácil (51, 85). Los métodos convencionales como la aplicación de fungicidas no son efectivos en el control de *A. flavus* en el maíz cuando se emplean en concentraciones eficaces y seguras para el medio ambiente. Es recomendado igualmente realizar adecuado secado del alimento en su sitio de almacenaje con aire caliente a 80°C por al menos 6 horas al día o a la luz solar por 14 horas, para reducir los niveles de aflatoxina y sus efectos deletéreos (86).

Es necesario realizar el recuento de mohos en el grano de maíz (materia prima de la arepa) y productos derivados; y contar con la línea base como una prioridad para ejecutar acciones que conlleven a prevenir o reducir la contaminación con aflatoxinas.

También existe un mecanismo de control de descontaminación de los alimentos de consumo humano y animal, por eliminación o destrucción de la AFB1 (14).

### 7.1 Controles asociados a la inactivación de mohos y aflatoxinas

En general, *A. flavus* puede ser más termorresistente que *A. parasiticus* según los valores D de la Tabla 19. Con respecto a la inactivación de las aflatoxinas, la Tabla 20 presenta las dosis de radiación gamma que se requiere para lograr diferentes porcentajes de reducción, las cuales sobrepasan ampliamente el requisito de 10 kg como dosis máxima total absorbida, según las recomendaciones del Codex Alimentarius para irradiación de alimentos (87). La producción de AFB1 parece no afectarse con factores evaluados por Horn y Dorner (2001) entre los cuales está la degeneración por subcultivos sucesivos (hasta 20 generaciones), temperaturas de 42°C, pH de 2,5, y reducción de nutrientes (88).

Tabla 19. Inactivación por temperatura

TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE REDUCCIÓN DECIMAL D (min)	
	<i>A. flavus</i>	<i>A. parasiticus</i>
45	ND	98 – 156
50	189 – 987	ND
55	9,5 – 28,9	1,3 – 17,7
60	0,7 – 1	0,33 – 0,58
Valor z (°C)	3,3 – 5	ND

ND: Información no reportada  
Adaptado de (20)

Tabla 20. Inactivación de aflatoxinas por irradiación Gamma

DOSIS (kgy)*	REDUCCIÓN (%)		
	B1	G1	B2 – G2
0	0	0	0
100	20	30	15
200	60	70	25
300	75	82	35
400	83	90	45
500	90	95	60

\*Kilogray  
Adaptado de (20).

### 7.2 Estrategias para la prevención

Se han utilizado métodos físicos, químicos y biológicos para eliminar AFB1. Los métodos físicos se basan en diferentes principios; Hassan describe la adsorción, extracción, calor e irradiación, como principios útiles para la eliminación de estos contaminantes, mientras que Soriano propone la inactivación con calor y la irradiación (89). Los métodos basados en principios físicos se resumen en la Tabla 21 (15).

Tabla 21. Métodos físicos para eliminar AFB1

PRINCIPIO DEL MÉTODO	CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS SOBRE AFB1	REFERENCIA
Temperatura	Rango efectivo: 237-306°C Temperatura recomendada: >150°C, teniendo en cuenta la humedad y pH del alimento	105°C - maíz. Destrucción entre el 40-70%	(15)
		Pistachos 150°C x 120 min Degradación > 95% Producto no comestible	(89)
Radiación	Iónica: X, gama y UV	UV a 362 nm produce 12 productos de fotodegradación de menor toxicidad Reducción del 45,7%	(15, 90)
		Luz solar como fuente de UV: maíz x 10 horas se presentó reducción del 30%	(15)
	No iónica: ondas de radio, microondas, infrarrojas y luz visible	Rayos gama a 1 y 10 Kgy, aplicados a cacahuets producen reducción entre un 75 y 100%	(15)
		ND	(15)

ND: Información no disponible

La descontaminación por temperatura se favorece cuando hay una buena cantidad de agua ya que ésta ayuda a abrir el anillo de lactona de la AFB1 para formar ácido carboxílico terminal, el cual por efecto del calor es descarboxilado.

La irradiación es más efectiva en presencia de agua, ya que la radiólisis del agua conduce a la formación de radicales libres que interactúan con el anillo furano terminal de la AFB1, disminuyendo su actividad mutagénica (15).

Dentro de los métodos químicos para eliminación de aflatoxina, descritos en la Tabla 22, se han utilizado de manera eficaz algunas de las siguientes sustancias: amoniaco o derivados de amonio, peróxido de hidrógeno, bisulfito de sodio, ozono (14), algunos fungistáticos como ácidos propiónico, sórbico,

benzoico y natamicina, los cuales forman parte del sistema de barreras múltiples (84). Sin embargo, el método de aplicación de algunas sustancias químicas tienen limitaciones, debido a que puede afectar las características nutricionales y sensoriales de los alimentos tratados y no cumplir con los requisitos de inocuidad de los productos.

La nixtamalización es un proceso químico utilizado milenariamente en México, en el cual se prepara la harina de maíz utilizando temperaturas altas y cal; éste procedimiento permite reducir las aflatoxinas alrededor de un 90% por la transformación de la AFB1 y B2 en metabolitos no tóxicos (15, 84).

Tabla 22. Métodos químicos para eliminar AFB1

SUSTANCIA QUÍMICA	TIPO DE ALIMENTO	CARACTERÍSTICAS	DISMINUCIÓN DE AFB1	REFERENCIA
Amonio y derivados	Maíz, cacahuete, semillas de algodón y las harinas.	Se debe realizar acompañado de alta presión/ alta temperatura y a presión atmosférica / temperatura ambiente	15-30%	(15)
Bisulfito de sodio	Maíz	250 ppb 1% más utilizada	28,2% en 72 h	(15)
Peróxido de hidrógeno	ND	0,2% x 10 minutos	Se ha visto reducción	(90)
Hidróxido de sodio	Maíz amarillo contaminado con 1.600 ppm, procesado y frito	A 100°C x 4 min	99%	(90)
Hidróxido de calcio en el proceso de nixtamalización	Harina de maíz	Acompañado de temperatura alta	15-30%	(15)

Fuente: Tabla elaborada por el Grupo de redacción

Debido a las limitaciones de los métodos anteriores, se han buscado otras alternativas con el uso de métodos biológicos o biodetoxificación para degradar o remover las aflatoxinas (89). Desde 1982 se reportó que la AFB1, puede ser removida o degradada de los alimentos para humanos y animales, por la acción de algunos microorganismos, como *actinomycetes*, algas, mohos y levaduras. Entre las bacterias utilizadas para este fin tenemos: *Corynebacterium rubrum*, *Rhodococcus erythropolis*, *Armillariella tabescens*, *Pseudomonas* spp., *Pseudoxanthomonas* (79), así como algunas cepas de *Stenotrophomonas* spp., las cuales realizan adsorción del tóxico (91).

*Rhodococcus rhodochrous* NI2+ se ha considerado el microorganismo que tiene mejor efecto en degradación de la AFB1. *Flavobacterium aurantiacum* B-184 permite la degradación irreversible de las aflatoxinas en diversos alimentos como aceite, cacahuete, leche, maíz, y verduras, sin embargo los alimentos toman un color anaranjado por la fermentación (15). *B. subtilis* UTBSP1, mostró una eficiencia del 78,39% al actuar sobre pistachos y nueces contaminados con AFB1 (92). Las bifidobacterias y las bacterias ácido lácticas (BAL) también han demostrado buena actividad, no destruyen las micotoxinas pero remueven las AFB1 y AFM1 en cultivos y en alimentos (90).

La presencia de mohos y micotoxinas puede reducirse mediante la aplicación de diversas medidas preventivas, tanto antes como después de la cosecha, siendo esencial la aplicación de BPA durante la cosecha, secado y almacenamiento (93).

El control de micotoxinas requiere un enfoque estructurado y sistemático que establezca medidas de control preventivas y reconozca las interacciones existentes entre los sistemas de producción y otras actividades como el transporte, almacenamiento, etc., para lo cual se puede utilizar el sistema Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC) como medio para realizar el control sistemático de las micotoxinas(93).

En la Tabla 23 se muestra un sistema de control basado en una selección de intervenciones o medidas preventivas y correctivas, que pueden utilizarse para el control de las aflatoxinas una vez que se ha evaluado adecuadamente la naturaleza del proceso de contaminación utilizando el sistema APPCC (93). A continuación se presenta el plan APPCC de la FAO para la producción de maíz, adaptado para la producción de maíz blanco y amarillo.

Tabla 23. Plan de APPCC para Aflatoxinas en maíz

Fase del proceso	Descripción del peligro	Medidas de control
Cultivo	Contaminación con aflatoxinas (Riesgo bajo en cosecha durante la estación de lluvias, riesgo más alto en la cosecha durante la estación seca).	BPA Variedades resistentes Insecticidas, depredadores
	Peligros de origen físico y biológico que afectan los cultivos: Daños mecánicos Mohos Insectos Pájaros	Capacitar a cultivadores de maíz sobre mohos aflatoxigénicos y sus consecuencias económicas y de salud pública cuando el cereal está contaminado. Fumigaciones controladas y bajo la normatividad
Recolección (cosecha)	Época y métodos de cosecha en relación con el estado de madurez y humedad de los granos y del ambiente. Daños mecánicos.	Capacitación a recolectores Selección de granos Recolección en horas de la mañana
	Durante la recolección la respiración puede afectar la calidad del grano. Aumento de la humedad y temperatura del grano. Mohos	
Inspección en explotaciones agrícolas	Mohos	Deschar las mazorcas con mohos. Desinfectar el terreno contaminado.
Almacenamiento de mazorcas y/ o granos	Mohos Insectos Pájaros Roedores	Control de humedad en el grano < de 14% y en mazorca < de 20%. Control de Infestación por (insectos – roedores –aves): fumigaciones controladas y bajo la normatividad.
Almacenamiento	Mohos/aflatoxinas	Secar las mazorcas hasta un a <sub>w</sub> de 0,82, antes de almacenarlas. Control de contenido de humedad y temperatura en el almacén. Aireación durante el almacenamiento, con control en la calidad de aire.
	Insectos	Insecticida, polvo inerte u orgánico.
Incluir desgranado en BPM Explotaciones agrícolas desgranado	Mohos	Reducir al mínimo los granos quebrados, desgranando la mazorca con un contenido de humedad <20%
Comerciante primario Almacenamiento de grano a corto plazo	Mohos	Secar los granos hasta conseguir un contenido de humedad que permita su almacenamiento inocuo hasta 1 semana, ≤ 14% y máximo 16,5% en 48 horas. Incentivar económicamente a los agricultores para que suministren maíz recién recolectado con un contenido de humedad <20%. Mejorar el diseño del almacén para aumentar la ventilación.
	(Riesgo muy alto en la estación de lluvia, riesgo bajo en la estación seca)	Control de humedad relativa máxima del 50 % y temperatura en el almacenamiento inferior a 25° C. Aireación en el almacenamiento.
Comerciante secundario Cantidades mayores y almacenamiento más prolongado	Mohos Insectos Roedores	No usar bolsas de polipropileno Secar el maíz hasta conseguir un contenido de humedad máximo de 14% para su almacenamiento a mediano plazo. Incentivar económicamente al comerciante primario para que suministre maíz con un contenido de humedad bajo: <15%.
	(riesgo muy alto en la estación de lluvia, riesgo bajo en la estación seca)	Inspección visual y control permanente de mohos, insectos y roedores.
Fábricas /silos cantidades en toneladas a largo plazo	Mohos Insectos	Aplicar BPM Mejorar la clasificación, rechazar el maíz con contenidos de aflatoxinas por encima de la normatividad vigente.
	Aflatoxinas	Inspección visual para rechazar granos con daños físico y presencia de mohos en superficie.

Fuente: Adaptado de (29)

## CONCLUSIONES

Con base en los resultados de la evaluación preliminar de riesgo de de Aflatoxina B1 (AFB1) en arepa de maíz en Colombia y debido a una escasa información, la estimación de la exposición de la dupla AFB1-Maíz (arepa) indica que dado el frecuente consumo de arepa y con la alta contaminación reportada en los diferentes estudios para maíz, se podría presentar una relación entre el consumo de arepa contaminada y el cáncer de hígado, lo cual coincide con los reportes de análisis de riesgo internacionales de AFB1 y maíz.

Según la información disponible del Instituto Nacional de Cancerología, el número anual de casos de cáncer hepático en Colombia es de 1164, con mayor número de casos en Antioquia (279) representando el 23,9%, departamento donde también es más alto el consumo de arepa. Relacionando esta información con la conclusión anterior, podemos inferir que el consumo de arepa contaminada con AFB1 puede ser un factor de riesgo.

Es importante considerar que a nivel internacional no existe un valor de referencia toxicológico para AFB1 por debajo del cual se haya demostrado que no se presenta enfermedad.

Con la adecuada implementación de las BPA y BPM en cadena primaria y en el proceso tecnológico de la elaboración de arepa en Colombia, se puede reducir el riesgo de contaminación con AFB1; como es considerada un peligro importante para la prevalencia de carcinoma hepatocelular se podría reducir el número de casos de esta enfermedad.

De acuerdo a la literatura revisada, el problema se debe prevenir en la producción primaria donde se conjugan diversas variables que inciden en la presencia de la AFB1, ya que una vez esté la arepa contaminada con AFB1, los métodos propuestos no son eficientes para su inactivación.

## RECOMENDACIONES Y VACÍOS DE INFORMACIÓN

Como resultado de esta evaluación preliminar de riesgo, a continuación se relacionan las recomendaciones que se consideran pertinentes para mitigar esta problemática en Colombia:

### Sobre legislación y normatividad nacional

- Se recomienda implementar los análisis microbiológicos correspondientes a recuento de mohos y levaduras en maíz como materia prima de arepas y para producto terminado.
- Se requiere contar con datos de control y monitoreo de cereales, donde se realicen análisis de AFB1.
- Se sugiere que el INVIMA priorice la categoría de riesgo de las arepas, debido a que la posible contaminación con AFB1 aumenta el riesgo en salud pública por el potencial carcinogénico de esta micotoxina; a su vez, se propone que aumente la vigilancia y control en las empresas productoras de arepa.
- Debido a que se considera el contenido de agua un punto de control para evitar el desarrollo de mohos aflatoxigénicos en la arepa y que el Codex Alimentarius acepta como límite 73% de agua, se recomienda legislar y vigilar este aspecto en arepas.

### Sobre producción primaria

- Se recomienda que las instituciones que realizan actividades de vigilancia y control en la producción primaria de maíz fortalezcan la implementación de las BPA, debido a que la humedad y la temperatura son puntos de control importantes para evitar el desarrollo de mohos aflatoxigénicos.

### Sobre las necesidades de información en la importación de cereales

- Teniendo en cuenta que en puertos, aeropuertos y pasos fronterizos no se cuenta con información disponible sobre la vigilancia (detección y cuantificación) de aflatoxinas en maíz importado, se recomienda que se realice dicho análisis y que se tenga disponible esta información.

- Solicitar como parte de los documentos de admisión sanitaria en puertos, aeropuertos y pasos fronterizos como criterio de inocuidad, el certificado de análisis de aflatoxinas, específicamente AFB1, expedido por un laboratorio preferiblemente acreditado en donde se informe sobre los niveles de estas sustancias.

#### Sobre producción de arepas

- Los canales de distribución del maíz en el país deben establecer sus condiciones de transporte y almacenamiento, con el fin de realizar su trazabilidad y detectar problemas potenciales, debidos a la posible carga de mohos o aflatoxinas del alimento.

#### Sobre las necesidades de información poblacional y de la enfermedad

- Es necesario que el país cuente con un sistema de información disponible y actualizado que incluya datos poblacionales, factores de riesgos, consumo y producción industrial de arepa discriminada por regiones del país, con el fin de contar con los elementos que permiten la realización de una evaluación de riesgos cuantitativa.
- Desarrollar programas preventivos de educación y sensibilización en Salud Pública para la población colombiana, en particular la población de alto riesgo, es decir, pacientes con hepatitis B, VIH y con cirrosis.
- Se recomienda que en los sistemas de vigilancia de Salud Pública en el cual se notifica cáncer hepático, se tenga en cuenta incluir preguntas o información relacionada con el consumo de maíz, arepa y derivados, para contar con información epidemiológica útil en análisis de riesgo cuantitativo.
- Es necesario que las autoridades sanitarias proporcionen a la población general información sobre el manejo y conservación del alimento en los hogares, con el fin de evitar el deterioro del alimento que pueda conducir al crecimiento del moho y a la producción de aflatoxinas, para lo cual se pueden generar campañas de concientización sobre empaques, condiciones de almacenamiento y características del alimento (color, desarrollo evidente de mohos, etc.), que deben evaluarse antes del consumo.

- Es necesario que el país avance en la implementación de pruebas para la determinación de biomarcadores en orina de población de riesgo o expuesta, tales como AFB1 libre, AFM1, AFP1, los cuales son indicadores de detoxificación metabólica y del aducto AFB1-N7Gua para exposición crónica.

#### Sobre laboratorios y técnicas de análisis

- Es necesario que los laboratorios de las entidades de vigilancia y control de cadena primaria y de producto terminado de alimentos de consumo humano, dispongan de métodos sensibles y específicos para la detección, identificación y cuantificación de AFB1, así como la identificación de los mohos aflatoxigénicos.
- Promover que los laboratorios privados cuenten con métodos sensibles y específicos para la detección, identificación y cuantificación de AFB1, así como la identificación de los mohos aflatoxigénicos.
- Fortalecer la infraestructura de los laboratorios existentes, para análisis de micotoxinas y plantear la estrategia de tercerización con laboratorios preferiblemente acreditados o pertenecientes a la red de laboratorios.

#### Sobre la agenda de investigación en inocuidad de alimentos

- Se recomienda desarrollar una agenda de investigación enfocada a llenar los vacíos detectados en esta evaluación, para poder realizar en un futuro una evaluación de riesgos cuantitativa con datos del país.
- Es necesario adelantar investigaciones de micotoxinas con énfasis en AFB1 en los alimentos de consumo infantil, debido a que ésta es una población vulnerable y se tiene información previa sobre contenido alto de micotoxinas en estos alimentos.
- Se recomienda aumentar las investigaciones sobre aflatoxinas y otras micotoxinas como DON, dada su relevancia actual, así como la cobertura a otros alimentos de consumo masivo o de riesgo de contaminación con aflatoxinas, tales como el maní, por su manejo inadecuado en algunas circunstancias.

## VACÍOS DE INFORMACIÓN

Los vacíos de información detectados durante el desarrollo de la evaluación se listan a continuación:

- Falta de información de las actividades de vigilancia y control.
- Estudios de investigación con información incompleta.
- Ausencia de datos sobre la contaminación de los cereales, como maíz, arroz y trigo que ingresan al país.

## GLOSARIO

**Aflatoxina:** toxina producida por hongos del género *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* y *A. nonius*. Sus diversos tipos pueden contaminar cereales y piensos, causando intoxicaciones alimentarias epidémicas más comunes en ganado y aves de corral; se comportan como sustancias tóxicas y carcinogénicas para determinadas especies animales. Inhiben la replicación y la transcripción del ADN.

**Arepa:** producto de consumo masivo listo para calentar, obtenido a partir de la masa de maíz blanca, amarilla o mezcla de ambas; ésta viene previamente cocida y mezclada con otros ingredientes, y requiere ser almacenada en frío.

**BPM (Buenas Prácticas de Manufactura):** son una serie de consideraciones básicas acerca de diseño y planeación de la operación global, orientadas a garantizar la sanidad e integridad de los alimentos, evitando su contaminación, deterioro o adulteración. En el Decreto del Ministerio de Salud 3075 de 1997, se describe el código de BPM de Colombia.

**Carcinógeno:** sustancia capaz de inducir un cáncer o degeneración neoplásica en los animales o en el hombre.

**Cirrosis:** enfermedad del hígado caracterizada por la proliferación de los elementos del tejido celular del estroma, el cual se retrae produciendo la atrofia y degeneración, dando al órgano un aspecto granulado y amarillo.

**Edema:** acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular debido a diversas causas: disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas; aumento de la presión hidrostática en los capilares por insuficiencia cardiaca; mayor permeabilidad de las paredes capilares u obstrucción de las vías linfáticas.

ETA (Enfermedad transmitida por alimentos): síndrome originado por la ingestión de alimentos o agua, que contengan agentes etiológicos en cantidades tales que afecten la salud del consumidor a nivel individual o grupos de población.

Hepatitis: inflamación del hígado, originado por varios agentes etiológicos como: virus o fármacos. Puede evolucionar favorablemente o llevar a la cirrosis hepática.

Ictericia: coloración amarilla de la piel, mucosas y secreciones, debido a la presencia de pigmentos biliares en la sangre.

Intoxicaciones Alimentarias: son las ETA producidas por la ingestión de toxinas formadas en tejidos de plantas o animales, o de productos metabólicos de microorganismos en los alimentos, o por sustancias químicas que se incorporan a ellos de modo accidental, incidental o intencional en cualquier momento, desde su producción hasta su consumo.

Límite Crítico: un criterio que permite separar lo aceptable de lo inaceptable.

Maíz: conjunto de granos procedentes de cualquier variedad o híbrido de la gramínea *Zea mays*.

Mazamorra: producto elaborado a base de maíz cocido. En algunas regiones de Colombia se le adiciona dulce. Es acompañante del plato típico antioqueño como sobremesa.

Micotoxinas: son metabolitos fúngicos; algunas son altamente tóxicas para los animales y potencialmente tóxicas para el hombre. La importancia que se les concede en la actualidad, ya que está relacionada con sus propiedades cancerígenas y con la naturaleza de su actividad en los animales y el hombre.

Mutación: cualquiera de las alteraciones producidas en la estructura o en el número de los genes o de los cromosomas de un organismo vivo, que se transmiten a los descendientes por herencia, y es inducida por una sustancia o agente mutagénico.

Panoja: término utilizado en México para nombrar la mazorca que contiene los granos de maíz.

Peligro: es la contaminación, proliferación o supervivencia inaceptable de microorganismos de importancia para la inocuidad o el deterioro de los alimentos o la producción de metabolitos, como lo son las toxinas, biotoxinas, micotoxinas, enzimas y aminas biogénicas y persistencia, igualmente inaceptables, de productos químicos, agroquímicos y antibióticos entre otros.

ppb: concentración de un compuesto en partes por billón, equivalente a  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  o  $\text{ng}/\text{g}$ .

Riesgo: probabilidad de que un peligro ocurra.

Síndrome: cuadro o conjunto sintomático; serie de signos y síntomas que existen a un tiempo y se definen clínicamente en un estado morboso determinado.

Toxigénico: capacidad de un organismo para producir efectos tóxicos o enfermedades de esta naturaleza.

Teratogénico: causante de anomalías del desarrollo embriológico y de sus efectos o malformaciones.

Xenobióticos: es cualquier sustancia que no ha sido producida por la biota, tales como los productos industriales, drogas terapéuticas, aditivos de alimentos y compuestos inorgánicos entre otros.

## SIGLAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFB1	Aflatoxina B1
AFB2	Aflatoxina B2
AFG1	Aflatoxina G1
AFG2	Aflatoxina G2
AFM1	Aflatoxina M1
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
APPCC	Sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control
A <sub>w</sub>	Actividad de agua
BPA	Buenas Prácticas Agrícolas
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
DANE:	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DON	Deoxinivalenol
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ENSIN	Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia
ETA	Enfermedad Transmitida por Alimentos
EUA	Estados Unidos de América
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> Agencia de Alimentos y Medicamentos
GM	Genéticamente Modificado
GST	Enzimas glutatión transferasa
VHB	Virus de la hepatitis B
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> Cromatografía líquida de alta eficacia
IAC	Columna de Inmunoafinidad
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>

ICONTEC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
IPCS	Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación <i>International Programme on Chemical Safety</i>
IUPAC	Programa Internacional en Inocuidad Química <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
kgy KiloGray	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
Log Ko/w	Unidad derivada del SIU, que mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes por un determinado material
NADPH	Factor de bioacumulación de un producto químico
Nexavar	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NIR	Tosilato de sorafenib
PCR	Espectroscopia de Infrarrojo Cercano <i>Polymerase Chain Reaction</i>
Pexp	Reacción en cadena de la polimerasa
Ppb:	Probabilidad de exposición al producto por persona por día
SISBEN	Partes por billón Sistema de Identificación y Clasificación de Potenciales Peneficiarios para Programas Sociales.
TLC	Tratado de Libre Comercio
TLC	Cromatografía de Capa Fina
UE	Unión Europea
UFC	Unidades Formadoras de Colonia

## AGRADECIMIENTOS

A la Organización Mundial del Comercio (OMC), quien a través de la donación de recursos del FONDO PARA LA APLICACIÓN DE NORMAS Y EL FOMENTO DEL COMERCIO (FANFC) patrocinó el proyecto “*Fortalecimiento de la Unidad de Evaluación de Riesgo para la Inocuidad de Alimentos – ERIA para Colombia, en cumplimiento del Acuerdo de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias de la Organización Mundial del Comercio*”.

Al Ministerio de Salud y Protección Social, en especial a la Ingeniera Claudia Patricia Moreno Barrera por su interés y compromiso.

Al Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), en especial a la Dra. María del Pilar Agudelo, por su valioso apoyo en la organización y logística para el desarrollo de este trabajo.

A la Dirección de Alimentos y Bebidas del INVIMA, en especial el grupo del sistema de análisis de riesgos químicos en alimentos y bebidas, por el suministro de la información y aportes necesarios en el proceso.

Al ICA por su respuesta frente a los requerimientos realizados por la ERIA para la elaboración de este perfil.

Al Doctor Gonzalo Díaz por el suministro de datos relacionados con la presencia de micotoxinas en alimentos. Laboratorio de Toxicología, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia.

El panel de expertos agradece a la Universidad de Antioquia, Universidad de Pamplona y Universidad de los Andes por permitir la participación de algunos docentes en el panel de expertos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CAST. Council for Agricultural Science and Technology. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal and Human Systems. Task Force Report. 2003;139.
2. Abadía B, Afanador G, Céspedes AE, Díaz GJ. Ocurrencia natural de aflatoxinas en sorgos híbridos cultivados en la microregión del Alto Magdalena, Colombia. Revista Corpoica. 1997;Vol. 2 :1:22-6.
3. Duarte-Vogel S, Villamil-Jimenez LC. Micotoxinas en la Salud Pública. Revista salud pública. 2006;8(1):129-35.
4. Perilla NS, Diaz GJ. Incidence and levels of fumonisin contamination in Colombian corn and corn products. Mycotoxin Research. 1998;14:74-82.
5. Diaz GJ, Perilla NS, Rojas Y. Occurrence of Aflatoxins in selected Colombian foods. Mycotoxin Research. 2001;17:15-20.
6. Rojas Contreras OL, Wilches Flórez AM. Determinación de aflatoxinas en alimentos de mayor consumo infantil comercializados en Pamplona, Norte de Santander. Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas. 2009;7(Núm. 1):1-11.
7. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. Clinical Microbiology Reviews. 2003;16(3):497-516.
8. Bergamini E, Catellani D, Dall'asta C, Galaverna G, Dossena A, Marchelli R, *et al.* Fate of Fusarium mycotoxins in the cereal product supply chain: the deoxynivalenol (DON) case within industrial bread-making technology. Food Additives & Contaminants: Part A. 2010;27(5):677-87.
9. Duarte S, Lino C, Pena A. Mycotoxin food and feed regulation and the specific case of ochratoxin A: a review of the worldwide status. Taylor and Francis: Food Additives and Contaminants. 2010;Vol. 27(No 10):1440-50.
10. FAO., WHO C. Dietary exposure assessment of chemicals in food. Annapolis, Maryland, USA: 2005 Contract No.: ISBN 978 92 4 159747 0.
11. AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Límites de Aflatoxinas totales: Opinión científica de la EFSA. . 2009.
12. Montville TJ, Matthews KR. Molds. Food microbiology and introduction. España.: Editorial Acribia.; 2005. p. 278.
13. Doyle MP, Montville TJ. Food Microbiology fundamentals frontiers. 1997. 394 p.

14. Cameán AM, Repetto M. Toxicología alimentaria 2006.
15. Soriano del Castillo JM. Micotoxinas en alimentos. España.2007.
16. IARC.International Agency for Research on Cancer. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Consultado diciembre de 2011. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/volume82.pdf>. 2002.;82.
17. Sanchis V, Sala N, Palomes A, Santamarina P, Burdaspal PA. Occurrence of aflatoxin and aflatoxigenic molds in foods and feed in Spain. Journal of food protection. 1986;49.
18. Yu J, Chang PK, Ehrlich KC, Cary JW, Bhatnagar D, Cleveland TE, *et al*. Clustered Pathway Genes in Aflatoxin Biosynthesis. Applied and Environmental Microbiology. 2004;Vol.70(No. 3):1253-62.
19. Filtenborg O, Frisvad JC, Samson R, Hoekstra E. Specific association of fungi to foods and influence of physical environmental factors.Introduction to food-and airborne fungi. 2004;Ed. 7:306-20.
20. ICMSF. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. Toxigenic fungi: *Aspergillus*. Microorganisms in foods 5: microbiological specifications of food pathogens. London, UK:: Chapman & Hall; 1996.
21. Calvo AM, Wilson RA, Bok JW, Keller NP. Relationship between secondary metabolism and fungal development. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2002;66(3):447-59.
22. FAO. El maíz en la nutrición humana. Roma. Consultado julio de 2013 disponible en: <http://www.fao.org/docrep/t0395s/t0395s03.htm>. 1993.
23. CORPOICA. Preguntas de los sistemas de producción agropecuaria. Caso Maíz. Consultado el 02 de mayo de 2012. Disponible en <http://www.corpoica.org.co/sitioweb/Archivos/Foros/500preguntas.pdf>. . 2007.
24. FENALCE. Maíz. Consultado el 2 de Mayo del 2012. Disponible en [http://www.fenalce.org.co/pagina.php?p\\_a=46](http://www.fenalce.org.co/pagina.php?p_a=46). 2009.
25. FENALCE. Caracterización del cultivo de maíz en Colombia. 2011. Departamento de información Económica y estadística [www.fenalce.org.co](http://www.fenalce.org.co)].
26. Bernal J, Caicedo S, Guevara E. Híbridos de maíz amarillo adaptados a suelos ácidos de la altillanura plana colombiana. Consultado mayo de 2012. Disponible en: <http://www.corpoica.org.co/SitioWeb/Archivos/Foros/Hibridosmazarillo.pdf>2007.
27. FAO. El maíz en la nutrición humana. Tecnología poscosecha: la pre-elaboración. 2006:Capítulo 3.
28. FAO. Manual on the application of the HACCP System in Mycotoxin prevention and control. 73. Consultado febrero de 2012. Diponible en <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/y1390e/y1390e00.pdf>. 2001.
29. Martinez OL, Arcila MP. Factores relacionados con la presencia de aflatoxinas en la fabricación de la arepa delgada de maíz blanco en dos industrias de Medellin y su área metropolitana. Medellin, Colombia: Universidad de Antioquia; 2006.
30. Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. Consultado Mayo de 2012. Disponible en: <http://www.minagricultura.gov.co/inicio/noticias.aspx?idNoticia=1075>.
31. FENALCE. Variedades de maíz. Consultado el 01 de 06 de 2012. Disponible en [www.fenalce.org](http://www.fenalce.org). . 2012.
32. FAO. Arepa. Tabla de composición de alimentos de América Latina. Consultado agosto de 2012. Disponible en: <http://www.rlc.fao.org/es/conozca-fao/que-hace-fao/estadisticas/composicion-alimentos/busqueda/?clave=&buscar=&pais=&pg=2>. 2012.
33. Lozano R. Las arepas le presentan batalla comercial al pan; sólo Don Maíz vendió más de \$20.000 millones en 2008. El portafolio. 2009.;Sect. Economía.
34. ICBF. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situacion Nutricional en Colombia. ICBF. 2005.
35. Álvarez Bañuelos MT, Carvajal Moreno M, Ruisánchez Peón N, Rojo F. Aduetos-adn-aflatoxina como biomarcadores de exposición en grupos de riesgo de cáncer de hígado. Rev Cubana Oncol. 2000;16(1):35-9.
36. Agriculture and Consumer Protection. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. Factors affecting the constitution of mycotoxin regulations in food and feed. Disponible: <http://www.fao.org/docrep/007/y5499e/y5499e06.htm>. 2003.
37. INCONTEC. NTC 5372 Arepas de maíz refrigeradas.Especificaciones de producto. 2007.:11.
38. Yazdanpanah H, Miraglia M, Calfapietra FR, Brera C. Natural occurrence of Aflatoxins and Ocharatoxin A in corn and barley from Mazandaran and Golestan in north provinces of I.R Iran. Mycotoxin Research. 2001;Vol. 17:21-30.
39. García S, Heredia N. Mycotoxins in Mexico: Epidemiology, management, and control strategies. Mycopathologia. 2006;162(3):255-64.
40. Guzmán-de-Peña D. Biotecnología. Revista Lationamericana de Microbiología. 2006;Vol. 48, No. 2:126 - 30.

41. Wagacha JM, Muthomi JW. Mycotoxin problem in Africa : Current status, implications to food safety and health and possible management strategies. *International journal of food microbiology*. 2008.; vol. 124, no 1.:pp. 1-12.
42. Oruc HH, Cengiz M, Kalkanli O. Comparison of aflatoxin and fumonisin levels in maize grown in Turkey and imported from the USA. *Animal Feed Science and Technology*. 2006;128(3):337-41.
43. Villa P, Markaki P. Aflatoxin B1 and ochratoxin A in breakfast cereals from athens market: Occurrence and risk assessment. *Food Control*. 2009;20(5):455-61.
44. Garrido CE, Hernández C, Pacin A. Mycotoxins occurrence in Argentina`s maize (*Zea mays L.*), from 1999 to 2010. *Elsevier Science Direct*. 2012;Vol.25:660-5.
45. Vallejo López MJ. Determinación de aflatoxinas B1, B2, G1, y G2 presentes en harina de maíz del sector tumbaco mediante el uso de columnas de inmunoafinidad (IAC) y cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). Sangolquí, Ecuador: Escuela Politécnica del ejército; 2012.
46. Lutfullah G, Hussain A. Studies on contamination level of aflatoxins in some cereals and beans of Pakistan. *Food Control*. 2012;23(1):32-6.
47. Karami-Osboo R, Mirabolfathy M, Kamran R, Shetab-Boushehri M, Sarkari S. Aflatoxin B1 in maize harvested over 3 years in Iran. *Food Control*. 2012;23(1):271-4.
48. Abbas HK, Cartwright RD, Thomas XW. Aflatoxin and fumonisin contamination of corn (maize, *Zea mays*) hybrids in Arkansas. *Elsevier Science Direct*. 2005;Vol. 25:1-9.
49. Ramírez S. Determinación de la aflatoxina b1 (af21) en algunos alimentos listos para el consumo por medio de la técnica diba competitiva indirecta. *Alimentos Hoy*. 2012(8):4-8.
50. Acuña CA, Diaz GJ, Espitia ME. Aflatoxinas en maíz:Reporte de caso en la Costa Atlántica Colombiana. *Revista Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 2005;52:156-62.
51. Urrego Novoa JR. Cuantificación de aflatoxinas en harina precocida de maíz y ocratoxina A en café tostado y molido en Bogotá D.C. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2005.
52. Morris Navarro L. Determinación de aflatoxinas en muestras de maíz (*Zea mays*) y arroz (*Oryza Sativa*) para consumo humano en cinco departamentos de la Costa Caribe Colombiana mediante cromatografía de alta eficiencia durante seis meses en 2011. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia.; 2011.
53. Kensler TH, Roebuck B, Wogan G, Groopman J. Aflatoxin: A 50-Year Odyssey of Mechanistic and Translational Toxicology. *Toxicological Sciences*. 2011.;120:S28-S48.
54. IARC. International Agency for Research on Cancer. Aflatoxins. Consultado Marzo del 2012. . Disponible en <http://monographsiarcfr/ENG/Monographs/vol82/mono82-7A.pdf> 1997.
55. EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the potential increase of consumer health risk by a posible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. *The EFSA Journal*. 2007;446:1-127.
56. Aranguren EM, Araguellas MJ. Detección de aflatoxina M1 en quesos frescos comercializados en el municipio de Yopal, Casanare, mediante la técnica de Elisa. Bogotá, Colombia: Pontifica Universidad Javeriana.; 2009.
57. Ardic M, Karakaya Y, Atasever M, Adiguzel G. Aflatoxin M1 levels of Turkish white brined cheese. *Food Control*. 2009;20(3):196-9.
58. Moss MO. Risk assessment for aflatoxins in foodstuffs. *International biodeterioration & biodegradation*. 2002;50(3):137-42.
59. Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, Gong YY, Hall AJ, Prentice AM, *et al*. Aflatoxin exposure in utero causes growth faltering in Gambian infants. *International journal of epidemiology*. 2007;36(5):1119-25.
60. NPT. Aflatoxins. Report on Carcinogens. Department of Health and Human Services.; 2011.
61. IARC. Aflatoxins: Naturally Occurring Aflatoxins (Group 1) and Aflatoxin M1 (Group 2B). 1993.
62. Urrego Novoa JR, Díaz GJ. Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular. *Revfacmedunal*. 2006;54(2):108-18.
63. Sanyal A, Kew S, Leoncioni R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *The Oncologist*. 2010.;15:14-22.
64. IARC. International Agency for Research on Cancer. General remarks on the substances considered. 2002;82:5.
65. Croy RG, Essigmann JM, Reinhold VN, Wogan GN, . Identification of the principal aflatoxin B1-ADN adduct formed in vivo in rat liver. *ProcNatlAcadSciUSA*. 1978;75:1745-9.
66. Croy RG, Wogan GN. Quantitative comparison of covalent aflatoxin-ADN adducts formed in rat and mouse livers and kidneys. *JNatlCancer Inst*.

- 1981;66:761-8.
67. Raney KD, Gopalakrishnan S, Byrd S, Stone MP, Harris TM. Alteration of the aflatoxin cyclopentenone ring to a delta-lactone reduces intercalation with ADN and decreases formation of guanine N7 adducts. by aflatoxin epoxides. *ChemResToxicol.* 1990;3:254-61.
  68. Lanyasunya TP, Wamae LW, Musa HH, Olowofeso O, Lokwaleput IK. The risk of mycotoxins contamination of dairy feed and milk on smallholder dairy farms in Kenya. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2005;4(3):162-9.
  69. Sun Z, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, Wang J, *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M.1. *Hepatology.* 1999;Vol 30:379-83.
  70. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, *et al.* A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 1994;3(1):3-10.
  71. Ross RK, Yu MC, Henderson BE, Yuan JM, Qian GS, . Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 1992;339(8799):943-6.
  72. ICBF. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia. ICBF. 2010.
  73. Yeh FS, Mimi CY, Mo CC, Luo S, Tong MJ, Henderson BE. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi. *Cancer research.* 1989;49(9):2506-9.
  74. INCHEM/IPCS. Aflatoxin. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 40. Geneva. 1998.
  75. INCHEM/IPCS. Aflatoxin M1. JECFA 47. Consultado marzo de 2012. Disponible en <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>. 2001.
  76. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environmental health perspectives.* 2010;118(6):818.
  77. JECFA. Deoxinivalenol. Disponible: <http://apps.who.int/ipsc/database/evaluations/chemical.aspx?chemID=2947>. CAS number: 51481-10-8. 2010.
  78. European Commission. Observaciones de la Comunidad Europea para la Comisión del Codex Alimentarius, 24ª reunión, 2-7 de julio de 2001, Ginebra, Suiza - Tema 10 a) del Programa: Examen de normas del Codex y textos afines - Proyectos de normas y textos afines en el trámite 8 o un trámite equivalente. Disponible: [http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/cac/archives/cac\\_item10a\\_es.html](http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/cac/archives/cac_item10a_es.html). Seguridad alimentaria: de la granja a la mesa. 2001.
  79. Castilla Y, Mercado ID, Mendoza V, Monroy ML. Determinación y cuantificación de los niveles de aflatoxinas en bollos de mazorca producidos en Arjona (Departamento de Bolívar- Colombia). *AVANCES Investigación en ingeniería.* 2011;8(1):71-6.
  80. FAO/WHO. Dietary exposure assessment of chemicals in food. Consultations and workshops. Report of a joint FAO/WHO consultation. Annapolis, Maryland, USA. 2008.
  81. FAO/OMS. Comisión del codex alimentarius, manual de procedimiento. 2007.
  82. Yan L, Felicia W. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect.* 2010;118:818-24.
  83. Ross T, Summer J. A simple, spreadsheet-based, food safety risk assessment tool. *International Journal of Food Microbiology.* 2002;77(1-2):39-53.
  84. FERNÁNDEZ E. Microbiología e inocuidad de los alimentos. Primera ed. Mexico Universidad Autónoma de Querétaro; 2000. 943 p.
  85. Brown RL, Chen ZY, Cleveland TE, Russin JS. Advances in the development of host resistance in corn to aflatoxin contamination by *Aspergillus flavus*. *The American Phytopathological Society.* 1999;89:113-7.
  86. Gowda NKS, Suganthi RU, Malathi V, Raghavendra A. Efficacy of heat treatment and sun drying of aflatoxin-contaminated feed for reducing the harmful biological effects in sheep. *Animal Feed Science and Technology.* 2007;133(1-2):167-75.
  87. Codex Alimentarius. Code of practice for the prevention and reduction of mycotoxin contamination in cereals, including annexes on Ochratoxin A, Zearalenone, Fumonisin and Tricothecenes. Rome.2003. p. 1-8.
  88. Horn BW, Dorner JW. Regional differences in production of aflatoxin B1 and cyclopiazonic acid by soil isolates of *Aspergillus flavus* along a transect within the United States. *Applied and Environmental Microbiology.* 2001;65(1444):1444-9.
  89. Hassan Y, Tayyeb M, Giti A, A MC. Effect of roasting on degradation of Aflatoxins in contaminated pistachio nuts. *Food and Chemical Toxicology.*

2005;43:1135–9.

90. Jay JM, Iguacel JT. Microbiología moderna de los alimentos: Acribia Zaragoza; 1973.
91. Liang Z-h, Li J-x, He Y-l, Guan S, Wang N, Ji C, *et al.* AFB1 Bio-Degradation by a New Strain - *Stenotrophomonas*. sp. *Agricultural Sciences in China*. 2008;7(12):1433-7.
92. Farzaneh M, Shi Z-Q, Ghassempour A, Sedaghat N, Ahmadzadeh M, Mirabolfathy M, *et al.* Aflatoxin B1 degradation by *Bacillus subtilis* UTBSP1 isolated from pistachio nuts of Iran. *Food Control*. 2012;23(1):100-6.
93. FAO. Manual sobre la aplicación del sistema de análisis de peligros y de puntos críticos de control (APPCC) en la prevención y control de las micotoxinas. Estudio FAO: Alimentación y Nutrición. 2003;73.

## ANEXO

### Anexo 1. Toxicocinética

La toxicocinética de un agente químico comprende las siguientes fases: adsorción, distribución, metabolismo y excreción. Para el caso de las AFB1, a continuación se describen cada una de estas fases para comprender su potencial tóxico.

Las aflatoxinas se absorben por vía oral principalmente. La absorción de las aflatoxinas es un proceso rápido que sigue una cinética de primer orden (38, 51). Las aflatoxinas se distribuyen por el organismo, presentando un efecto acumulativo, dada su elevada liposolubilidad (predominantemente en hígado y riñones) (53). Los parámetros toxicocinéticos para AFB1 son: Log Ko/w es de 0,5 y su volumen de distribución es de 14L (54), vida media plasmática de 36,5 minutos, y su aclaramiento renal es de 1,25 L/kg/h (50).

El metabolismo de las aflatoxinas, compuestas de mayor polaridad y solubilidad en agua, ocurre en el hígado. Así, la AFB1 presenta los siguientes tipos de reacciones de fase I: de oxidación para producir los metabolitos AFQ1 y AFM1 y por demetilación para formar el compuesto AFP1 (51). También ocurren reacciones de reducción e hidroxilación para formar metabolitos como el aflatoxicol y la AFP1, productos cuyo poder mutagénico y cancerígeno es menor que el de la AFB1, debido a que sus sustratos no facilitan la epoxidación para formar el compuesto epóxido 8-9 de la AFB1, metabolito activo de esta aflatoxina (25, 51).

Las reacciones de fase II comprenden la unión de la AFB1 a compuestos como el ácido glucurónico o grupos sulfato, proceso que facilita su eliminación del organismo (25). De igual manera, por una reacción de hidrólisis se forma el derivado diol para ser excretado, el cual es un metabolito inestable que se une a proteínas como la albúmina, formándose los aductos, tal y como se indicó anteriormente (25, 49, 51).

En este proceso hepático interviene el citocromo P450 – mono oxigenasa dependiente, incorporando un átomo de oxígeno molecular en el sustrato, lo cual aumenta la polaridad del metabolito y facilita la eliminación (51). En esta ruta metabólica están implicados los siguientes compuestos de la familia de citocromo P450: CYP3A4, 3A5 y 1A2, (51). El CYP3A4 cataliza la formación del epóxido exo de la AFB1, capaz de enlazarse al ADN y además formar el AFQ1, mientras que el CYP1A2 puede llevar a la formación de un porcentaje menor de la forma exo y mayor de la forma endo, la cual no se enlaza al ADN. No obstante, este último citocromo tiene mayor eficiencia en la formación del epóxido 8,9 de la AFB1 en las concentraciones que puede encontrarse en las dietas (51). La contribución total de las enzimas mencionadas al metabolismo de la AFB1, dependerá de la afinidad y del nivel de expresión en el hígado humano, en donde predomina el CYP3A4. El CYP3A5 también metaboliza la AFB1, principalmente a la forma exo del epóxido 8,9, pero presenta menor eficiencia en la formación del producto de detoxificación AFQ1 (51).

La AFB1 y la AFG1 dialdehídos forman bases de Schiff con grupos aminos primarios presentes como la lisina, generando los aductos aflatoxina-albúmina. Estos metabolitos representan alrededor del 2% de una dosis única en ratas de AFB1; sin embargo en humanos los aductos de albúmina se pueden acumular hasta 30 veces más, debido al tiempo de vida media mayor (3 días) de la albúmina en humanos (51). En estos, la enzima aflatoxina aldehído reductasa, cataliza reacciones de reducción NADPH dependientes de la forma aldehído fenolato a AFB1-8,9 dihidrodiol al dialcohol, disminuyendo de esta forma la cantidad de aductos aflatoxina-albúmina. Las aflatoxinas M1 y M2 son productos hidroxilados del metabolismo oxidativo de las aflatoxinas B1 y B2 (50).

Como se muestra en la Figura 9, los productos metabólicos de la AFB1 como la AFM1, AFQ1 y AFP1 se eliminan por orina y bilis. La AFM1 también es excretada por la leche materna. Teniendo en cuenta los tiempos de vida media, los aductos urinarios reflejan una exposición reciente, entre 1 y 2 días, mientras que los séricos indican una exposición crónica, entre 2 y 3 meses (51). Aproximadamente el 80% de la dosis total de AFB1 se excreta en una semana. La AFM1 se excreta en las 48 horas siguientes a la ingestión y representa el 1,4% de la AFB1 ingerida.

La detoxificación del metabolito reactivo 8,9 epóxido de la aflatoxina se realiza por conjugación con el glutatión, reacción mediada por la enzima glutatión S-transferasa (GST). Se ha observado que la actividad de esta enzima es mayor en especies resistentes a desarrollar cáncer por exposición a aflatoxinas como ratones, comparado con especies susceptibles como ratas. En los humanos se ha detectado menor actividad de la enzima GST (51). El epóxido puede también ser conjugado por el sistema S-glutatión transferasa, que es metabolizado a ácido aflatoxina-mercaptúrico, el cual es eliminado en la orina (38).

Los aductos AFB1-albúmina determinados en suero y plasma (aflatoxina M1, y el aducto aflatoxina-albumina) y los excretados por vía urinaria (la aflatoxina-N7-guanina y ácido aflatoxina-mercaptúrico) son utilizados como biomarcadores de exposición (25, 38, 50, 51). Por otra parte, el incremento en la formación de la aflatoxina ácido -mercaptúrico se ha relacionado de forma inversa con la formación del aducto hepático (38, 49).





[www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)



INSTITUTO  
NACIONAL DE  
SALUD



**TODOS POR UN  
NUEVO PAÍS**  
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública  
Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos

Bogotá D. C. Colombia  
PBX: (57+1) 220 77 00 ext. 1333

Línea Gratuita Nacional 01 8000 113 400  
contactenos@ins.gov.co