



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INTOXICACIÓN POR CONSUMO DE CEREALES CONTAMINADOS
CON AFLATOXINA B1 Y SU IMPLICACIÓN EN EVENTOS
CARCINOGÉNICOS POR MUTACIÓN

RIVAS MOROCHO EMILLY BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INTOXICACIÓN POR CONSUMO DE CEREALES
CONTAMINADOS CON AFLATOXINA B1 Y SU IMPLICACIÓN
EN EVENTOS CARCINOGENICOS POR MUTACIÓN

RIVAS MOROCHO EMILLY BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

INTOXICACIÓN POR CONSUMO DE CEREALES CONTAMINADOS CON
AFLATOXINA B1 Y SU IMPLICACIÓN EN EVENTOS CARCINOGENICOS POR
MUTACIÓN

RIVAS MOROCHO EMILLY BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

FLORES ACOSTA ALEX RODRIGO

MACHALA, 28 DE FEBRERO DE 2023

MACHALA
28 de febrero de 2023

Intoxicación por consumo de cereales contaminados con aflatoxina B1 y su implicación en eventos carcinogénicos por mutación

por Emily Brigitte Rivas Morocho

Fecha de entrega: 17-feb-2023 12:41p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2016558759

Nombre del archivo: B1_y_su_implicaci_n_en_eventos_carcinog_nicos_por_mutaci_n.docx (120.86K)

Total de palabras: 2045

Total de caracteres: 10377

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, RIVAS MOROCHO EMILLY BRIGITTE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Intoxicación por consumo de cereales contaminados con aflatoxina B1 y su implicación en eventos carcinogénicos por mutación, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 28 de febrero de 2023



RIVAS MOROCHO EMILLY BRIGITTE
0750591943

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a mi madre y a mis hermanas, por su amor incondicional, su apoyo y motivación constante en todo momento. Gracias a ellas, he podido superar los obstáculos y desafíos que se me presentaron durante este proceso y alcanzar esta meta tan importante en mi vida.

A mi madre, gracias por ser mi mayor ejemplo de perseverancia y dedicación. Siempre me ha alentado a perseguir mis sueños y ha sido mi fuente de inspiración para ser una mejor persona cada día. Y a mis hermanas, gracias por ser mi equipo de apoyo en todo momento y por sus palabras de aliento. Sus consejos han sido fundamentales para mi éxito en este proyecto.

RESUMEN

Las aflatoxinas B1 (AFB1) son sustancias tóxicas ocasionadas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, mismos que tienen la facultad de contaminar los cultivos de cereales antes y después de su cosecha. Se necesita de una temperatura de 25-35 °C y humedad del 80-90% para el desarrollo de la micotoxina. La AFB1 puede causar toxicidad aguda o crónica dependiendo de la dosis que se ingiera, la forma crónica es la más común siendo producto de una exposición continua en dosis pequeñas, llegando a producir enfermedades como el carcinoma hepatocelular, retraso en el crecimiento del infante, inmunosupresión, exposición del feto en el útero e incluso la muerte del ser humano. Motivo por el cual llega a convertirse en un tema de importancia en la seguridad pública. Es por ello que el objetivo de esta investigación de tipo bibliográfica es explicar el mecanismo de toxicidad de las aflatoxinas B1 que inducen a eventos carcinogénicos por mutación a través de la revisión de fuentes confiables como artículos científicos. Para lograr la resolución de este caso práctico se aplicó el método descriptivo. Así en base a la investigación realizada se determinó que la aflatoxina B1 por medio de su mecanismo de toxicidad basada en su radical epóxido genera la mutación del codón 249 del gen p53, donde finalmente surgen los eventos carcinogénicos por dicha mutación.

Palabras claves: aflatoxinas, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, carcinogénico, mutación.

ABSTRACT

Aflatoxin B1 (AFB1) are toxic substances caused by the fungi *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*, which have the power to contaminate cereal crops before and after harvest. A temperature of 25-35 °C and humidity of 80-90% are required for the development of the mycotoxin. AFB1 can cause acute or chronic toxicity depending on the dose ingested. The chronic form is the most common, being the product of continuous exposure in small doses, leading to diseases such as hepatocellular carcinoma, infant growth retardation, immunosuppression, exposure of the fetus in the womb and even the death of the human being. Reason why it becomes an important issue in public safety. That is why the objective of this bibliographical research is to explain the mechanism of toxicity of aflatoxins B1 that induce carcinogenic events by mutation through the review of reliable sources such as scientific articles. To achieve the resolution of this practical case, the descriptive method was applied. Thus, based on the research carried out, it was determined that aflatoxin B1, through its mechanism of toxicity based on its epoxide radical, generates the mutation of codon 249 of the p53 gene, where carcinogenic events finally arise due to said mutation.

Keywords: aflatoxins, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, carcinogenic, mutation.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
3. DESARROLLO	7
3.1 Aflatoxina B1	7
3.2 Aflatoxicosis	7
3.3 Proceso de la Aflatoxina B1 que produce toxicidad	7
3.4 Proceso de mutación de la aflatoxina B1 que provoca carcinogenicidad	8
3.5 Efecto fisiopatológico por mutación de la aflatoxina B1	8
3.5.1 Cáncer de hígado.....	8
3.6 Factores que intervienen en la contaminación de cereales por aflatoxinas B1	9
3.7 Desarrollo de los hongos <i>Aspergillus flavus</i> - <i>Aspergillus parasiticus</i> y la producción aflatoxina B1 en los cereales y sus vías de ingreso al organismo	9
3.7.1 Vías de ingreso de la aflatoxina B1 al organismo.....	9
3.8 METODOLOGÍA	10
3.8.1 Situación del problema.....	10
3.8.2 Resolución del caso práctico	10
4. CONCLUSIONES	12
5. BIBLIOGRAFÍA	13
6. ANEXOS	15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características macro y microscópicas de los hongos <i>Aspergillus flavus</i> y <i>Aspergillus parasiticus</i>	7
Tabla 2. Contenido máximo de aflatoxinas B1 en cereales	15
Tabla 3. Condiciones ambientales necesarias para el desarrollo de los hongos <i>Aspergillus flavus</i> – <i>Aspergillus parasiticus</i> y de las AFB1	16

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Mecanismo de toxicidad de la AFB1	11
---	----

1. INTRODUCCIÓN

La aflatoxina B1 es una micotoxina producida por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Esta aflatoxina se presenta en cereales como el maíz, arroz, zahína y trigo, siendo el resultado de la contaminación fúngica de dichos hongos ya sea antes o después de su cosecha debido a las condiciones inadecuadas de traslado o almacenamiento de estos cereales ¹. Estas aflatoxinas sometidas a la luz UV a 365 nm se muestran de color azul fluorescente ².

Estas micotoxinas tienen la capacidad de afectar la salud humana ya que son capaces de originar toxicidad y ser cancerígeno para el ser humano ³. Siendo así clasificados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un potente carcinogénico del grupo I que afecta a órganos como el hígado, riñón, cerebro y pulmón ⁴.

Estos hongos están presentes en todas partes del mundo debido a que son considerados propios del suelo y la atmósfera, pero para que se dé su desarrollo se necesita de lugares con un clima tropical o subtropical ⁵. Las condiciones climáticas como la temperatura, el pH, la actividad del agua y la humedad relativa son indispensables a la hora del desarrollo y proliferación de estos hongos en el cereal, pero se debe tener en cuenta que para la metabolización de las aflatoxinas B1 por los hongos del género *Aspergillus* los factores como la humedad y la temperatura son los de mayor consideración ⁶.

Debido a que estas micotoxinas son consideradas estables a una temperatura alta no pueden ser eliminadas de procedimiento industriales que sean sometidos con el fin de crear productos alimenticios derivados de los cereales que estos contaminan, considerándolo así un problema de salud pública a nivel mundial ⁷.

La OMS considera que más de 10000 individuos desarrollan carcinoma hepatocelular a causa de las aflatoxinas y 9 de cada 10 de ellas fallecen de este padecimiento, teniendo en cuenta que el 70% de estas personas son habitantes del Pacífico occidental.

Este trabajo investigativo de tipo bibliográfico tiene como objetivo explicar el mecanismo de toxicidad de las aflatoxinas B1 que inducen a eventos carcinogénicos por mutación mediante la revisión de fuentes bibliográficas confiables para la resolución de este caso práctico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Explicar el mecanismo de toxicidad de las aflatoxinas B1 que inducen a eventos carcinogénicos por mutación mediante la revisión de fuentes bibliográficas confiables para la resolución de este caso práctico.

2.2 Objetivos específicos:

- Indicar los valores máximos permitidos de aflatoxina B1 en los cereales de ingesta humana a través de la revisión de artículos científicos.
- Describir como se desarrolla el hongo en los cereales y sus vías de ingresos.

3. DESARROLLO

3.1 Aflatoxina B1

Las AFB1 son metabolitos secundarios ocasionados por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, tiene la capacidad de contaminar los cereales según las condiciones ambientales. Se las considera como un riesgo potencial a la salud de las personas por los efectos cancerígenos y mutagénicos que estos ocasionan ⁸.

Tabla 1. Características macro y microscópicas de los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*.

Color de los conidios	Texturas	Bordes
Amarillas, verde amarillo, amarillos marrones, o verdes	Granulares, aterciopeladas o algodonosas	Saliente periférica blanca y un margen distintivo

Fuente: ⁸

3.2 Aflatoxicosis

La aflatoxicosis es la enfermedad causada por las aflatoxinas (AF) después de su ingesta, se puede manifestar con una intoxicación crónica y aguda ⁹. La intoxicación aguda es la que menos se da en el individuo debido a que se necesita de una ingesta en niveles elevados de esta micotoxina en un breve transcurso de tiempo, a diferencia de la crónica que es la más recurrente ya que su aparición se da después de meses o años tras la ingesta en pequeñas cantidades ¹⁰.

En la tabla 2 se puede observar el contenido máximo de aflatoxinas B1 en cereales.

3.3 Proceso de la Aflatoxina B1 que produce toxicidad

Después de que las AFB1 son ingeridas pasan al tracto digestivo donde serán absorbidas y posteriormente metabolizadas por las células que se encuentran en la mucosa intestinal para su activación y luego se dirigen al hígado para sufrir una biotransformación ¹ por el citocromo P450 (CYP450) y de sus catalizadores microsomales como la CYP1A2, CYP3A5 y CYP3A, siendo esta última la de mayor relevancia para la formación de la

exo-epóxido por abundancia en el hígado. Después de la biotransformación se obtiene la AFB1-8,9-epóxido (AFBO), este aducto es inestable y reactivo. Finalmente, la toxicidad se puede dar de manera directa resultado de la unión de la AFBO con proteínas tanto funcionales como estructurales llegando a causar alteraciones en su correcto funcionamiento, o por otro lado se puede dar por la formación del dihidrodiol que se une a las proteínas por las bases de Schiff que generan daños a las células ocasionando su muerte ¹¹.

3.4 Proceso de mutación de la aflatoxina B1 que provoca carcinogenicidad

Este proceso de mutagenicidad inicia con la obtención del compuesto AFBO que al tener una inestabilidad alta se junta por un enlace covalente con el nitrógeno (N-7) de los restos de la base nitrogenada guanina del ADN para obtener aductos que provocan pérdidas espontáneas de purinas y la división de la hebra. Dichos compuestos químicos se forman en el transcurso de replicación del ADN y en zonas de alta presencia de guaninas, este complejo formado es que realiza la mutación del codón 249 del gen de la proteína tumoral p53 ya que realiza la transversión de G – T, siendo así los responsables del efecto carcinogénico. El aducto que se llega a formar es el 8,9 dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroxi aflatoxina B1 (AFB1- ADN), el mismo que no es retirado del ADN, es por ello que pasa a abrir su anillo imidazol para formar la AFB1- formamidopirimidina (AFB1-FAPY), mostrando fallos durante la copia del ADN que ocasionan carcinogenicidad en el ser humano ¹².

3.5 Efecto fisiopatológico por mutación de la aflatoxina B1

3.5.1 Cáncer de hígado

Para el desarrollo del cáncer de hígado los factores de riesgo asociados son la ingesta de cereales contaminados por AFB1 junto a eventos como haber sufrido cirrosis hepática e infección hepática por el virus de la hepatitis B más el consumo de alcohol y narcóticos aumentan dos veces el peligro de desarrollar cáncer de las células hepáticas ¹³.

La mutagenicidad por AFB1 es muy específica ya que se da en el codón 249 del gen de la proteína tumoral p53, debido a que la función anormal de este gen por mutación se lo ha relacionado con el inicio de los tumores más comunes del ser humano por la transversión de la G – T ¹⁴.

3.6 Factores que intervienen en la contaminación de cereales por aflatoxinas B1

Son varios los elementos que podrían contribuir a la contaminación de los cereales con hongos generadores de estas AF, entre ellos se encuentran una mala resistencia genética del sembrío, ambiente con niveles altos de temperatura y humedad, inadecuado almacenamiento y transporte del cereal, además de un mal proceso de secado ¹⁵. Es por ello que la contaminación de estos cereales se puede dar en cualquier punto de su manejo iniciando desde su siembra, recolección y postcosecha que incluye traslado, almacenaje y también durante la fabricación de sus derivados y su preservación. Debido a los diversos factores mencionados se ha plasmado el sistema de análisis de peligros y puntos de control crítico (APPCC) que incluye los sistemas como las buenas prácticas agrícolas, buenas prácticas de almacenamiento y manufactura, son procedimientos que se basan en la prevención y control de calidad estos cereales ¹⁰.

3.7 Desarrollo de los hongos *Aspergillus flavus* - *Aspergillus parasiticus* y la producción aflatoxina B1 en los cereales y sus vías de ingreso al organismo

Para que se dé la aparición de los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* y por consiguiente el desarrollo de las AFB1 en las cosechas de los cereales dependerá de las condiciones ambientales óptimas como la temperatura (T°), humedad relativa (RH), pH y actividad de agua (aw) ⁵.

En la tabla 3 se puede observar las condiciones ambientales necesarias para el desarrollo de los hongos *Aspergillus flavus* – *Aspergillus parasiticus* y de las AFB1.

3.7.1 Vías de ingreso de la aflatoxina B1 al organismo

El ingreso al organismo de la micotoxina surge por la ingesta de cereales contaminados, por el roce de la piel con las cepas de los hongos y la aspiración de las partículas del polvo que desprende los hongos anteriormente mencionados, la última vía de contaminación mencionada puede surgir por una exposición de trabajo ¹¹.

3.8 METODOLOGÍA

3.8.1 Situación del problema

Las AFB1 han sido reconocidas como el más poderoso carcinoma hepatocelular por su facilidad de unirse con el ADN que conducen a la formación de aductos que son genotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos. En un estudio realizado en la ciudad de Pamplona-Colombia sobre el contenido de AFB1 en cereales encontraron que la incidencia de esta micotoxina fue del 10%, las mismas que mostraron niveles entre los 18,42 y 71,25 µg/kg. Indicando que esto valores están por encima del límite máximo permitido según la legislación Colombiana que es de 10 µg/kg y la FDA de 20 µg/kg, motivo por el cual se ha llegado a considerar un problema de salud publica a esta micotoxina ².

Para la realización de este trabajo investigativo de tipo bibliográfico se empleó el método descriptivo, con la búsqueda de información en artículos científicos que permitieron obtener información confiable sobre el mecanismo de toxicidad de las aflatoxinas B1 y su actividad carcinogénica por mutación.

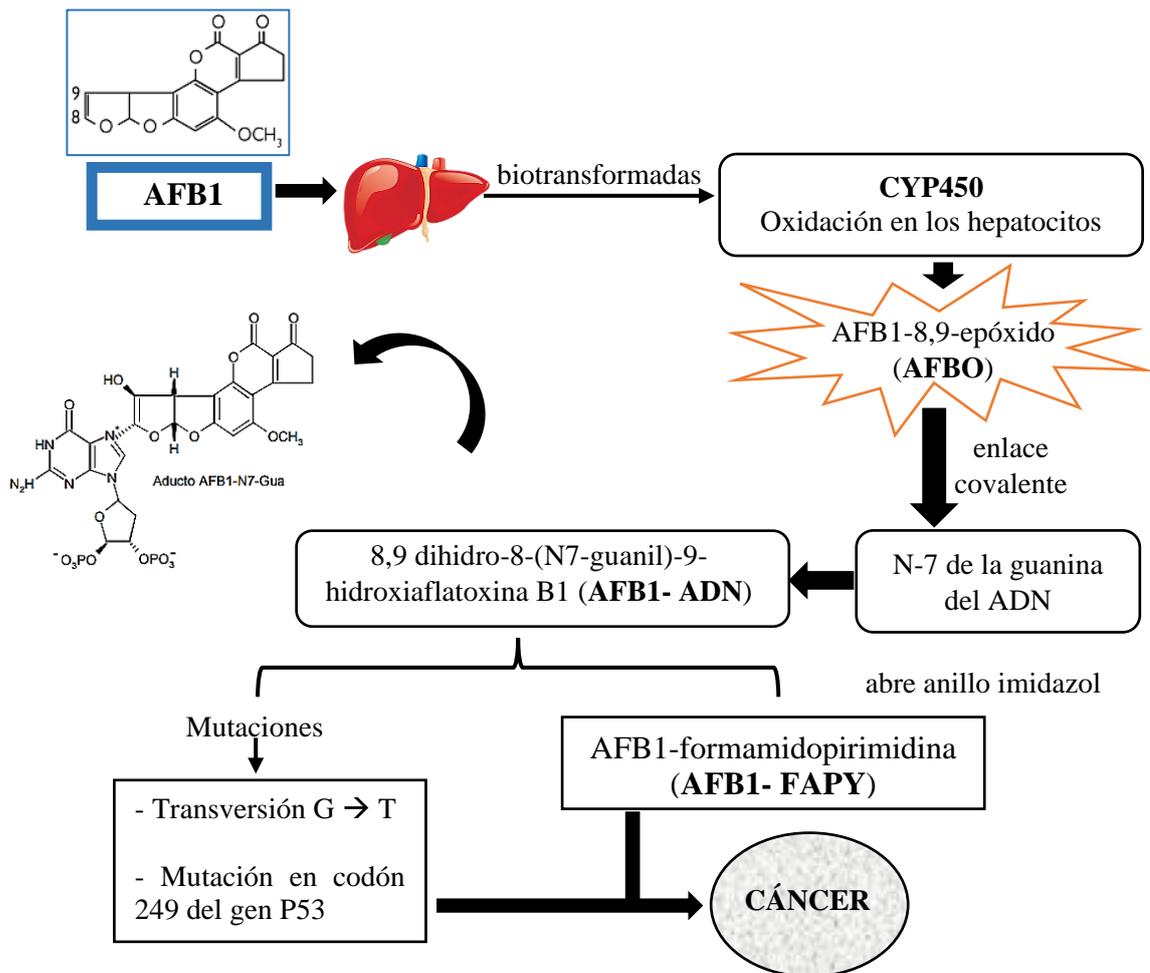
3.8.2 Resolución del caso práctico

¿Cuál sería el mecanismo de toxicidad de la aflatoxina B1 (AFB1) que puede producir genotoxicidad e incluir eventos carcinogénicos debido a la mutación?

El mecanismo de toxicidad de la AFB1 se basa en su epóxido radical, el mismo que para lograr su formación tiene que tener un doble enlace entre los carbonos 8 y 9 de la aflatoxina para que produzca genotoxicidad y eventos carcinogénicos por la mutación que esta realiza ^{9, 10}. Este proceso inicia con el consumo del cereal contaminado por la aflatoxina B1, pasando a ser biotransformadas en el hígado por el CYP450 por medio de un proceso de oxidación que se realiza en el retículo plasmático de las células del hígado (hepatocitos), dando como resultado la AFBO que es altamente reactiva e inestable, motivo por el cual se une fácilmente a la guanina del ADN para crear el aducto AFB1-ADN, el mismo que se da por medio del enlace covalente entre el AFBO y el nitrógeno N-7 de los residuos de la guanina del ADN. Este complejo formado es el que produce la mutación por la transversión G: C→ T: A que realiza, dicha mutación es muy específica ya que se da en el codón 249 del gen de la proteína tumoral p53. Pero, dado que el aducto

AFB1- ADN no es retirado del ADN procede a abrir su anillo imidazol para generar la AFB1- FAPY que es considerada la de mayor estabilidad química y biológica, convirtiéndose en el más mutagénico por realizar hasta seis veces más la transversión G: C→T: A, pasando a ser un fuerte bloqueador durante la reparación del ADN haciendo más fácil la aparición de tumores ^{1,5}.

Ilustración 1. Mecanismo de toxicidad de la AFB1



Elaborado por el autor

Fuente: ¹²

4. CONCLUSIONES

- El mecanismo de toxicidad de la AFB1 está dado por su epóxido radical (AFBO), el mismo que se obtiene mediante la biotransformación de la AFB1 con ayuda del citocromo P450, debido a que la AFBO es capaz de unirse con la guanina del ADN, da lugar a la transversión de la G a T por las mutaciones que realiza en el codón 249 del gen de la proteína tumoral p53, donde finalmente se dan los eventos carcinogénicos observando así el impacto negativo que tiene la aflatoxina B1 en la salud del ser humano.
- Los niveles máximos de aflatoxinas B1 que puede contener los cereales de consumo humano está entre los 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, estos valores son obtenidos por las diferentes legislaciones europeas, ya que en Ecuador no dispone de una regulación para los niveles de AFB1.
- Los hongos generalmente se desarrollan en regiones en una climatología de tipo tropical, es decir con una temperatura y una humedad alta que faciliten el crecimiento del hongo y por consiguiente la producción de las AFB1. Por otro lado, las vías de ingresos son por la ingesta de cereales, inhalación de las cepas de estos hongos o por contacto dérmico con ellas.

5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bogantes, P.; Bogantes, D.; Bogantes, S. Aflatoxinas. *Acta Medica Costarricense* **1964**, 283 (7342), 1090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91289-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91289-9)
- (2) Rojas, O.; Wilches, M. Determinación de aflatoxinas en alimentos de mayor consumo infantil comercializados en la ciudad de Pamplona, Norte de Santander. *Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas* **2009**, 7 (1), 1–11.
- (3) Guzmán, D. La exposición a la aflatoxina B1 en animales de laboratorio y su significado en la salud pública. *Salud Publica Mex* **2007**, 49 (3), 227–235. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007000300008>
- (4) Londoño, E.; Martínez, M. Aflatoxinas en alimentos y exposición dietaria como factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular. *Revista Biosalud* **2017**, 16 (1), 53–66. <https://doi.org/10.17151/biosa.2017.16.1.7>
- (5) Carreño, A.; Hurtado, J.; Navas, M. Exposición a aflatoxina: un problema de salud pública. *Revista Iatreia* **2014**, 27 (1), 42–52.
- (6) Ritter, A.; Noll, I. Diferentes pré-inóculos, temperaturas e tempos de incubação na produção aflatoxina B1 em arroz. *Ciencia Rural* **2008**, 38 (9), 2552–2556. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782008000900022>
- (7) Trombete, F.; Saldanha, T.; Direito, G.; Fraga, M. Aflatoxinas y tricotecenos en trigo y derivados: incidencia de la contaminación y métodos de determinación. *Revista Chilena de Nutrición* **2013**, 40 (2), 181–188. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182013000200014>
- (8) Villegas, R. Evaluación de las propiedades antifúngicas de microcápsulas de quitosano con aceites esenciales en hongos micotoxigénicos contaminantes del maíz; 2016. <http://148.225.114.120/bitstream/20.500.12984/2181/1/villegasrasconrociolizab ethl.pdf>
- (9) Rojas, J.; Chacón, M.; Castañeda, L.; Díaz, A. Cuantificación de aflatoxinas carcinogénicas en alimentos no procesados y su implicación para el consumo en Lima, Perú; 2021. <https://doi.org/https://doi.org/10.20960/nh.03240>

- (10) Martínez, M.; Vargas, L.; Gómez, V. Aflatoxinas: incidencia, impactos en la salud, control y prevención. *Revista Biosalud* **2013**, *12* (2), 89–109.
- (11) Urrego, J.; Díaz, G. Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia* **2006**, *54* (2), 9.
- (12) Uribe, D.; Navas, M. Mecanismos moleculares involucrados en la mutagenicidad inducida por aflatoxina B1. *Revistas Ciencias de la Salud* **2012**, *10* (3), 403–419.
- (13) Zamora, H. Aflatoxina B1 y su asociación con el cáncer de hígado. *Acta Medica Costarricense* **2009**, *46* (4), 1–2. <https://doi.org/10.51481/amc.v46i4.156>
- (14) Montoya, M.; Duque, A.; Gaviria, M.; Hoyos, S.; Restrepo, J.; Navas, M. Mutación R249S TP53 en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular en un hospital de Medellín. *Ces Medicina* **2019**, *33* (2), 100–110. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.2.3>
- (15) Bolet, M.; Socarrás, M. Micotoxinas y Cáncer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* **2005**, *24* (1), 54–59.
- (16) Herrero, L. Puesta a punto y validación de un método de análisis de aflatoxinas en frutas secos y cereales; 2012. <https://zaguán.unizar.es/record/8955/files/TAZ-TFM-2012-766.pdf>

6. ANEXOS

Tabla 2. Contenido máximo de aflatoxinas B1 en cereales

Cereal	Legislación	Contenido máximo de AFB1	Contenido máximo total de AF
Maíz y sus derivados	Organización mundial de la salud	5 µg/kg	-
Cereales y derivados	Norma Oficial Mexicana	-	20 µg/kg
Cereales y derivados	Unión Europea	2 µg/kg	4 µg/kg
Excepción: Maíz que vaya a sufrir otro proceso de transformación		5 µg/kg	10 µg/kg
Arroz	Comisión Europea	2 µg/kg	4 µg/kg

Elaborado por el autor

Fuente: ⁴

Tabla 3. Condiciones ambientales necesarias para el desarrollo de los hongos *Aspergillus flavus* – *Aspergillus parasiticus* y de las AFB1

pH	Humedad relativa (RH)	Temperatura para el crecimiento del hongo	Temperatura para la producción de la aflatoxina	Actividad del agua (aw)
Crecen 2-11		Mínima 10-12 °C	Mínima 10 °C	Mínimo 0,80 y 0,83
Óptimo 5-8	80 – 90%	Óptima 32-33 °C	Óptima 25 -35 °C	Óptimo 0,98-0,99
		Máxima 42-43 °C	Máxima 45 °C	

Elaborado por el autor

Fuente: ^{5, 16}