



*El saber de mis hijos  
hará mi grandeza*

# UNIVERSIDAD DE SONORA

## UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

---

---

**“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ESFINGANINA/ESFINGOSINA  
Y SU RELACIÓN CON EXPOSICIÓN A FUMONISINAS POR  
CONSUMO DE PRODUCTOS DE MAÍZ EN POBLADORES  
DEL MUNICIPIO DE HUATABAMPO”**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO Y  
QUÍMICO BIÓLOGO  
ESPECIALIDAD EN ANÁLISIS CLÍNICOS**

**PRESENTAN:**

**LESLIE REFUGIO ALMADA CARRISOZA  
JAVIER BERNARDO FIGUEROA SÁNABA**

**NAVOJOA, SONORA**

**FEBRERO DEL 2013**

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

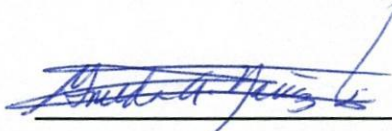
## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Profesional de Leslie Refugio Almada Carrisoza y Javier Bernardo Figueroa Sánaba, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico y Químico Biólogo Especialidad en Análisis Clínicos.



---

Dr. Edgar Felipe Morán Palacio  
(Director de Tesis)

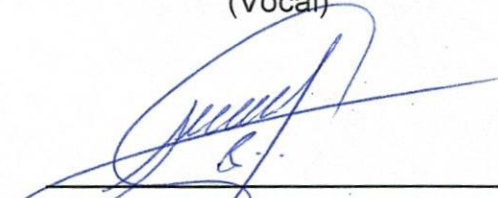


---

M.C. Greda Acela Yañez Farias  
(Secretario)

---

Dra. Norma Patricia Adan Bante  
(Vocal)



---

Dr. Jesús Alfredo Rosas Rodríguez  
(Suplente)

## CONTENIDO

	Página
DEDICATORIAS	i
AGRADECIMIENTOS	iv
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
OBJETIVOS	viii
HIPÓTESIS	ix
JUSTIFICACIÓN	x
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
Generalidades e importancia del maíz	4
Producción	4
Usos y consumo	5
Problemática postcosecha	10
Micobiota del maíz	10
Micotoxinas	12
Efectos adversos	12

	<b>Página</b>
Tipos de micotoxinas	13
Fumonisinias	13
Características y estructura	17
Toxicidad y mecanismo de acción	18
Efecto de las fumonisinias	22
El índice Sa/So como biomarcador de exposición a fumonisinias	24
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>28</b>
Sujetos de estudio	28
Encuesta de frecuencia de consumo de maíz	28
Transporte y almacenaje de las muestras	28
Extracción y determinación de esfingolípidos libres en orina	31
Curva de calibración	31
Extracción	31
Limpieza	32
Derivatización	32
Determinación y cuantificación por HPLC	32
Análisis estadístico	33
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>34</b>
Índice Sa/So vs localidad	34
Concentración de Sa, So e índice Sa/So vs sexo	38

	<b>Página</b>
Índice Sa/So vs nivel de consumo de maíz	42
CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	51

## DEDICATORIAS

A Dios, primero que nada Gracias, por permitirme llegar a ésta etapa de mi vida.

A mis Padres, por todo el apoyo que siempre me han brindado, a ti papi por todo el amor y paciencia, porque siempre estuviste firme en apoyarme en todo, Gracias por todo eso...

A mis padrinos Lupe y Rey, Gracias por el apoyo y cariño brindando.

A mis Hermanos y Sobrinos: Adriana, Elizabeth, Luisa María, Ana y Leonel. Lluvitzia, Juan Luis y Robín. **“Querer es poder”**

A mis amigas Gracias por estar siempre en las buenas y en las malas, a ti Luisa María, Enriqueta Sánchez, Greda Yáñez, Ramoncita Encinas Almada, Gracias por sus consejos, el amor brindando Gracias por ser parte de mi vida...

A mis amigos Edgar Morán, Luis Zamora, Jorge Pacheco, Sergio Galaviz, Roberto, Herson y Martin gracias por todo...

A la Familia Morán Yáñez por dejarme ser parte de esta bonita familia, que con el amor y el cariño brindado hacen feliz a cualquiera de sus miembros. GRACIAS!!!

A la Familia López, Gracias por dejarme ser uno más de sus integrantes, por sus consejos que fueron de mucha utilidad para no desistir de las metas propuestas.

A mi novio Heriberto Salas. GRACIAS por permitirme que siga con mis sueños y metas ♥♥♥.

**GRACIAS A TODOS**

Por creer en mí.

*Leslie Refugio Almada Carrisoza.*



Primeramente, a **DIOS** que todo lo permite que sin él no sería posible,  
GRACIAS.....

A mi familia y padres Micaela y Nicolás por haberme apoyado siempre en las buenas y más en las malas.

A mí mujer Julia Janeth por haberme soportado y seguir soportando ante todo y ante todos, Por su motivación y cariño.

Para mis hijos Javiercito F. y Cristian Figueroa Duarte que son mi razón de ser.

A mis hermanas Irene, lolita y blanca por su cariño y apoyo.

Para la familia Corrales Figueroa por haberme abierto las puertas de su casa y haberme apoyado a seguir adelante.

A mis amigas y amigos por sus consejos para no desertar de mis sueños. A la familia Morán Yáñez por todo su apoyo, comprensión y paciencia.

A mi compañera de tesis por su paciencia. A todos los que me apoyaron de alguna u otra manera.....

**SINCERAMENTE GRACIAS**

Por confiar y creer en mí

**JAVIER FIGUEROA S.**

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora por haber dado la formación académica para desempeñarme como profesional.

Al Dr. Edgar Felipe Morán Palacio por haberme permitido ser parte de su equipo de trabajo, por la confianza brindada, por todos sus conocimientos transmitidos, por todos los buenos consejos que aparte de ser un gran ACADEMICO es una excelente persona, Gracias por ser el Director de nuestra tesis.

A la M.C. Grela Acela Yáñez Farías por toda la dedicación, el tiempo y apoyo brindado para que todo saliera de la mejor manera. Gracias por ser una maravillosa persona después de ser una excelente maestra.

Al Dr. Jesús Alfredo Rosas Rodríguez, por consejos aportados para nuestro trabajo, por ser parte de nuestro comité evaluador.

A la Dr. Norma Patricia Adán Bante por su apoyo y participación en el comité de nuestra Tesis.

*Leslie Refugio Almada Carrisoza.*

A la Universidad de Sonora por haber dado las herramientas necesarias para mi formación académica como profesional.

Al Dr. Edgar Felipe Morán Palacio por su confianza al permitirme ingresar a su equipo de trabajo, por todos sus conocimientos transmitidos, por su impulso y motivación y todo su apoyo. Por ser una excelente persona aparte de ser un gran MAESTRO, Gracias por ser el Director de nuestra tesis.

A la M.C. Grela Acela Yáñez Farías por su motivación, dedicación, consejos y sobretodo su invaluable apoyo para hacer todo esto posible. Gracias por tener esa calidad humana además de ser una excelente maestra.

Al Dr. Jesús Alfredo Rosas Rodríguez, por aportar sus conocimientos a nuestra investigación.

A la Dr. Norma Patricia Adán Bante por su apoyo y participación en el comité de nuestra Tesis.

**JAVIER FIGUEROA S.**

## LISTA DE TABLAS

		Página
1	Producción agrícola nacional de maíz ciclo: otoño-invierno 2011. Modalidad: Riego y temporal	6
2	Producción agrícola de maíz distrital del estado de Sonora ciclo: otoño-invierno 2011. Modalidad: Riego y temporal	7
3	Producción agrícola de maíz del distrito de Navojoa ciclo: otoño-invierno 2011. Modalidad: Riego y temporal	8
4	Variedad y usos del maíz	9
5	Mohos y micotoxinas de importancia mundial	14
6	Evidencias de contaminación por fumonisinas en México	16
7	Procedencia de personas participantes en este estudio y número total de muestras analizadas	29
8	Encuesta para clasificar el nivel de consumo de productos de maíz	30
9	Comparación de índices Sa/So en orina de humanos de diferentes países reportados por varios autores	36
10	Índice de Sa/So medido en orina, con respecto al nivel de consumo de productos de maíz por los sujetos de estudio, agrupados por sexo	45

## LISTA DE FIGURAS

		Página
1	Estructura química de las fumonisina y de los esfingolípidos	19
2	Alteración del metabolismo de esfingolípidos y el transporte de folatos por FB <sub>1</sub>	21
3	Representación esquemática de inhibición de ceramida sintasa provocada por FB <sub>1</sub> síntesis de <i>Novo</i> de ceramida	23
4	Valor promedio del índice Sa/So de los sujetos de estudio dependiendo de la localidad de procedencia	35
5	Clasificación por sexo de la población en estudio	39
6	Concentración (µg/mL) de esfinganina (Sa) y esfingosina (So) y el Índice Sa/So en orina para los sujetos de estudio agrupados por sexo	40
7	Nivel de consumo de productos de maíz vs. Porcentaje por sexo	43
8	Valores promedio del índice Sa/So en orina de la muestra poblacional total y su relación con el nivel de consumo de productos de maíz	44

## RESUMEN

En el presente trabajo se determinó en pacientes de diferentes localidades que acuden al Instituto Mexicano del Seguro Social No. 7 de Huatabampo Sonora, el índice Sa/So, el consumo de maíz y su relación con la exposición a fumonisinas. Se aplicó una encuesta de frecuencia de consumo de maíz y sus productos, para estimar su consumo alto, medio o bajo. Así mismo se determinó cuantitativamente los niveles de esfinganina (Sa) y esfingosina (So) en muestras de orina, utilizando HPLC-Fluorescencia en base a la metodología propuesta por Solfrizzio et al., 1997. El análisis de los datos obtenidos muestran que no se encontraron diferencias significativas, entre el índice Sa/So de los sujetos de estudio vs. localidad, sexo y nivel de consumo de maíz y sus productos. Se encontró un alto índice promedio de Sa/So de la población estudiada ( $1.88 \pm 0.446$ ), en relación a los ya reportados por otros autores en México y otros países, sugiriendo que probablemente se deba a la exposición a fumonisinas, por lo que es recomendable continuar este tipo de estudios para determinar con certeza la fuente de exposición y sus efectos en la salud

## **OBJETIVOS**

### **General**

Determinar la exposición a fumonisinas en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social N° 7 de Huatabampo Sonora, mediante el índice Sa/So en orina y su relación con el consumo de maíz.

### **Específicos**

- Evaluar la frecuencia de consumo de maíz y sus productos a los sujetos de estudio.
- Determinar el índice Sa/So de los sujetos de estudio mediante la cuantificación de esfinganina (Sa) y esfingosina (So) en orina por medio de HPLC.
- Evaluar la correlación entre los niveles de exposición a fumonisinas y el consumo de maíz.

## HIPÓTESIS

Los pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social N° 7 de Huatabampo Sonora presentan valores elevados del índice Sa/So debido al alto consumo de productos de maíz.



## JUSTIFICACIÓN

La ciudad de Huatabampo, está rodeada de campos agrícolas donde se cosechan y se consumen diversos tipos de granos. El maíz es uno de ellos, mismo que se ve afectado por diferentes organismos. Las condiciones climáticas de la región favorecen el ataque de una gran variedad de hongos en el maíz. Estudios realizados en el sur de Sonora, muestran una alta incidencia del hongo *Fusarium*, mismo que produce micotoxinas llamadas fumonisinas, las cuales pueden acumularse en los organismos y generar distintos trastornos fisiológicos en animales y humanos. Su toxicidad depende de la cantidad ingerida y del tiempo de exposición. Es por ello que en este trabajo se propone determinar el índice de exposición a fumonisinas, a través del índice Sa/So en personas, con dicho estudio podremos ver el grado de exposición a estas micotoxinas.

## INTRODUCCIÓN

El maíz es un producto básico en la canasta alimentaria de los mexicanos. En nuestro país, es uno de los cultivos más importantes desde el punto de vista alimentario, político, social, económico e industrial. El estado de Sonora es un gran productor y consumidor de maíz, según la Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), y Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP). El municipio de Huatabampo, dentro del distrito de riego de Navojoa, ocupó el segundo lugar en producción de maíz en el periodo otoño-invierno 2011 a nivel estatal (SAGARPA/ SIAP, 2011).

Este grano se produce en dos ciclos productivos, primavera-verano y otoño-invierno, bajo diversas condiciones agroclimáticas como lo son humedad, temporal y riego. El maíz puede encontrar condiciones adversas que puede afectar su calidad, como las malas condiciones climáticas, de cultivo, de cosecha y de almacenaje ya que en las zonas suburbanas el maíz que cosechan lo almacena en costales y tiende a tener mayor riesgo de exposición a al ataque de diferentes vectores como lo son: bacterias, aves, roedores, insectos y hongos (Fuentes *et al.*, 2011).

En Sonora se han realizado estudios de la micobiota del maíz cultivado en sus principales regiones agrícolas, siendo los valles del Yaqui y Mayo, dos de ellas. Estos estudios revelaron que el género *Fusarium*, es el más

predominante, encontrándose sus especies, *moniliforme* y *proliferatum*, las cuales son las principales productoras de Fumonisin. Estas micotoxinas, agrupadas en cuatro categorías de las cuales, las más conocidas son la FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub>, FB<sub>3</sub>, como otras micotoxinas pueden contaminar al maíz (Visconti *et al.*, 1999). La FB<sub>1</sub> representa un 70% del total de la fumonisin, además de ser la más tóxica. Se ha demostrado que el consumo de la FB<sub>1</sub> afecta la salud en animales, humanos y se le considera como un precursor de cáncer (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010; Carrillo, 2003).

Estudios realizados por diversos investigadores, han demostrado la toxicidad de FB<sub>1</sub> (Gelderblom *et al.*, 1988, Merrill *et al.*, 1997, Colvin y Harrison, 1992), la cual afecta el metabolismo de esfingolípidos. Con la interrupción en este proceso puede generarse distintas patologías en animales y humanos. De ahí la importancia del desarrollo de biomarcadores de exposición como el índice de Sa/So, el cual puede ser cuantificado en fluidos corporales de sujetos que se han expuesto a fumonisin (Bando *et al.*, 2007).

Se han realizado estudios de exposición a fumonisin en personas adultas y de áreas urbanas, sin embargo poca atención se le ha prestado a sujetos en áreas suburbanas (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010). En estas regiones se tienen distintos hábitos alimentarios influenciados por tradición o escasos recursos económicos de la población. De tal manera que consumen alimentos que ellos mismos cultivan y procesan, como es el caso del maíz.

Debido a esto la importancia de realizar este estudio es determinar si las personas que habitan en áreas suburbanas, como es el caso del Municipio de Huatabampo están expuestas a exposición a Fumonisinias por consumo de maíz contaminado.

## ANTECEDENTES

### Generalidades e importancia del maíz

La planta de maíz (*Zea mays* L), tiene la característica de adaptarse prácticamente en todos los ecosistemas de México, bajo las diferentes condiciones de suelo, clima, humedad y temperatura. Sus granos son usados como alimentos en distintas etapas de su desarrollo como hortaliza, mazorca verde o seca, etc. La mayoría de la producción de maíz en el mundo va dirigido a la alimentación animal, pero en otros países se emplea como alimento humano en cantidades significativas, por lo cual se le considera dentro de los alimentos básicos. El humano consume aproximadamente 300 g/día, proporcionando el 56% de las calorías y el 47% de las proteínas a la población mexicana (Landeró *et al.*, 2005). Este cereal no solo es relevante en el área alimenticia sino también en otras áreas como político, social, económico e industrial. Para la industria alimentaria, representa la materia prima básica para la elaboración de almidón, aceites, bebidas entre otros productos (Salazar-Martínez *et al.*, 2009).

### Producción

Según la Organización de Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas (FAOSTAST por sus siglas en inglés), México ocupó en el 2010 el cuarto lugar en producción de maíz a nivel mundial. Este cereal es cultivado en

dos ciclos; primavera-verano y otoño-inverno, siendo las variedades más producidas el maíz blanco y maíz amarillo o forrajeo. El primero para consumo humano y para consumo animal el segundo, además de utilizarse ambos para procesamiento industrial (Galarza et al., 2012).

Sonora ocupa el décimo lugar en producción de maíz (Tabla 1), las localidades de mayor producción son el Valle del Yaqui, Valle del Mayo y Guaymas. Siendo el Valle del Mayo el que ocupa un segundo lugar de producción a nivel estatal (Tabla 2). Los distritos pertenecientes al Valle del Mayo son Etchojoa, Huatabampo y Navojoa (Tabla 3), según SIAPA Y SAGARPA en el 2011, Huatabampo fue el que mayor cantidad de maíz produjo.

### **Usos y consumo**

El maíz en sus distintas variedades, es usado para diferentes productos finales (Tabla 4), donde cada variedad es utilizada para algún producto en específico en la industria son la materia prima para la elaboración de almidones, aceites, hojuelas de maíz, frituras, botanas y aguardiente para la fabricación de bebidas alcohólicas no fermentadas (Galarza et al., 2012).

El proceso más utilizado para la transformación del maíz en diferentes alimentos es la nixtamalización, el cual es parte del proceso para la elaboración de tortillas, forma en que los mexicanos por tradición consumen mayormente este cereal. México ocupa el primer lugar en consumo de tortillas de maíz,

**Tabla 1. Producción agrícola nacional de maíz ciclo: otoño-invierno 2011. Modalidad: Riego y temporal.**

Ubicación	Sup. Sembrada (Ha)	Sup. Cosechada (Ha)	Producción (Ton)	Rendimiento (Ton/Ha)	PMR (\$/Ton)	Valor de Producción (Miles de Pesos)
Sinaloa	804,976.99	391,239.18	2,900,647.07	7.41	3,688.14	10,697,994.25
Tamaulipas	94,066.57	91,341.57	445,028.29	4.87	3,590.64	1,597,935.98
Veracruz	184,629.79	167,620.87	331,639.30	1.98	3,715.49	1,232,201.16
Chiapas	115,146.00	115,146.00	203,307.01	1.77	4,128.30	839,312.85
Oaxaca	69,547.62	69,547.62	133,366.40	1.92	4,412.44	588,471.59
Guerrero	25,827.00	25,827.00	89,805.62	3.48	3,332.07	299,239.00
Tabasco	39,232.50	39,037.50	63,538.81	1.63	3,936.95	250,149.11
Nayarit	6,857.00	6,857.00	48,197.58	7.03	3,679.06	177,322.02
Hidalgo	23,580.00	23,485.00	47,044.20	2	4,176.18	196,465.01
Sonora	23,025.00	4,901.00	28,719.30	5.86	2,153.39	61,843.73

**Fuente:** SIAPA/SAGARPA. 2011. Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y alimentación. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera.

**Tabla 2.** Producción agrícola de maíz distrital del estado de Sonora Ciclo: otoño-invierno 2011. Modalidad: Riego y temporal.

Distrito	Sup.		Producción (Ton)	Rendimiento (Ton/Ha)	PMR (\$/Ton)	Valor de Producción (Miles de Pesos)
	Sembrada (Ha)	Cosechada (Ha)				
Cajeme	13.192,00	2.307,00	13.662,00	5,92	2.200,00	30.056,40
Guaymas	386	362	1.670,00	4,61	2.200,00	3.674,00
Navojoa	9.447,00	2.232,00	13.387,30	6	2.100,00	28.113,33

**Fuente:** SIAPASAGARPA. 2011. Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y alimentación. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera.



**Tabla 3.** Producción agrícola de maíz del distrito de Navojoa Ciclo: otoño-invierno 2011.  
Modalidad: Riego y temporal.

Municipio	Sup.		Producción (Ton)	Rendimiento (Ton/Ha)	PMR (\$/Ton)	Valor de Producción (Miles de Pesos)
	Sembrada (Ha)	Sup. Cosechada (Ha)				
Etchojoa	2.256,00	675	4.131,00	6,12	2.100,00	8.675,10
Huatabampo	6.200,00	1.207,00	7.121,30	5,9	2.100,00	14.954,73
Navojoa	991	350	2.135,00	6,1	2.100,00	4.483,50

**Fuente:** SIAPA/SAGARPA. 2011. Secretaria de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y alimentación. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera.

**Tabla 4.** Variedad y usos del maíz

---

Variedad	Uso
Maíz cerero o ceroso	Elaboración de adhesivos y gomas
Maíz cristalino	Alimentos
Maíz dulce	Alimento enlatados
Maíz dentado	Alimento en la industria
Maíz palomero	Alimentos
Maíz semidentado	Alimento para mejoramiento genético
Maíz truncado	Mejoramiento genético del maíz en general

---

Fuente: Galarza *et al.*, 2012

(Cruz y Verdalet, 2007). Además de la elaboración de tortillas, la nixtamalización es un proceso previo para elaborar otros alimentos como, tostadas, frituras, totopos, tamales y atoles. También es utilizado para la elaboración de platillos típicos de la región como lo son pozole, menudo, gallina pinta, guacabaque y otros alimentos como pinole y elote cocido (Salazar-Martínez *et al.*, 2009). Debido a esto, los mexicanos somos considerados como grandes consumidores de maíz y sus diferentes subproductos.

### **Problemática postcosecha**

El maíz se ve afectado por factores bióticos y abióticos, estos son causales de grandes pérdidas durante la producción y almacenamiento. México es considerado como centro de origen y biodiversidad del maíz, es por ello que se han implementado técnicas para combatir las anomalías producidas por los factores abióticos, como la infertilidad del suelo, ataque de insectos, y pudrición de la mazorca (García-Lara *et al.*, 2007). La pudrición de la mazorca se puede dar por diferentes vectores entre ellos los hongos (Gallardo *et al.*, 2006).

### **Micobiota del maíz**

El maíz está expuesto a diferentes factores: humedad, temperatura, periodos de sequía, cantidad de precipitación pluvial durante la cosecha y precosecha y vectores como: aves, roedores, insectos, bacterias y hongos. El ataque de hongos ha provocado una gran inquietud ya que producen toxinas que pueden ser malignas ocasionando trastornos metabólicos que repercuten en la salud humana y animal (Gallardo *et al.*, 2006).

Estudios realizados en cultivares del estados de Sonora demuestran que los géneros de hongos que afectan con mayor frecuencia al maíz desde que está en la planta, cultivo o almacenamiento son: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Mucor*, *Penicillium* y *Fusarium* (Cortez-Rocha *et al.*, 2003), siendo este último el género de interés para nuestro estudio.

*Fusarium* es un hongo filamentoso, presenta conidióforos simples y cortos, tabicados que terminan con varios macroconidios, alargados y estrechos, curvados y con extremos afilados, cuenta con cinco a ocho septos transversales y una pared fina y lisa. Es predominante en estudios aerobiológicos en casi todo el mundo, es contaminante de diferentes plantas y está presente en diferentes tipos de suelos. Es de gran importancia porque es un fitopatógeno del arroz, caña de azúcar, sorgo y maíz, además también puede afectar frutos como plátanos, tomates y melones.

Esta especie de hongo, produce las micotoxinas denominadas fumonisinas FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub>, FB<sub>3</sub>, Zearalenona (toxina F<sub>2</sub>), Desoxinivalenol (vomitoxina), nivalenol y toxinas HT<sub>2</sub> y T<sub>2</sub>. A estas micotoxinas, se les relaciona como agentes causales de diferentes enfermedades en humanos y animales. Además, están relacionadas con diferentes alergias como: asma, enfermedad bronco-alveolar alérgica y rinitis perenne, cuando están presentes en el maíz (Pontón *et al.*, 2002).

## **Micotoxinas**

Son metabolitos secundarios producidos por hongos filamentosos específicos y se consideran agentes contaminantes tóxicos de productos y subproductos agrícolas, que al ingerirse, inhalarse, o absorberse por la piel, tienen como resultado enfermedades graves o la muerte de animales y humanos (FAO, 2003; García, 2006). Las micotoxinas son un grupo numeroso de compuestos bilógicos que varían en su estructura, propiedades químicas y un peso molecular por debajo de 700 Da. Son producidas por diferentes géneros de hongos, los cuales pueden contaminar productos agrícolas antes o durante la cosecha (Sherif *et al.*, 2009).

### **Efectos adversos.**

Tienen impacto negativo, ya que al encontrarse en el maíz y sus subproductos destinados a la alimentación humana y/o animal, causan trastornos metabólicos al ser consumidos. Dependiendo de la cantidad y tiempo de exposición a las micotoxinas, generan toxicidad aguda o crónica en animales o humano, pudiendo causar la muerte o consecuencias graves sobre sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio y aparato digestivo (FAO 2003). Son catalogadas como posibles agentes, mutagénicos, teratogénicos, inmunosupresores y carcinogénicos por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) (FAO 2003).

### **Tipos de micotoxinas.**

Actualmente se conocen más de 200 diferentes micotoxinas (Requena *et al.*, 2005), de las cuales alrededor de 100 pertenecen a los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium* (Sherif *et al.*, 2009). Las micotoxinas que se producen en la materia prima, como: el grano de maíz, trigo, cebada, arroz, semilla de ajonjolí, maní, etc., prevalecen en sus subproductos como harinas, tortillas, cereales, etc. Las micotoxinas que afectan a los derivados de maíz son: aflatoxinas, ocratoxina A, zeralenona, tricoticonos y fumonisinas, siendo estas últimas la de interés para nuestro estudio. Las micotoxinas de importancia y el hongo productor de las mismas se muestran en la Tabla 5 (Bolet y Socarrás, 2005).

### **Fumonisin**

Las fumonisinas fueron aisladas e identificadas por primera vez en 1988 por Bezuidenhout. Son consideradas como un grupo de micotoxinas producidas por hongo del género *Fusarium*; siendo *F. verticillioides* (moniliforme) y *F. proliferatum*, las especies que mayoritariamente producen fumonisinas. Estos hongos han causado pérdidas económicas considerables al encontrarse presente en importantes cultivos como arroz, mango, piña, caña de azúcar y principalmente en maíz (Cortez-Rocha *et al.*, 2004).

**Tabla 5.** Mohos y micotoxinas de importancia mundial.

---

Espece de moho	Micotoxinas producidas
<i>Aspergillus parasiticus</i>	Aflatoxinas B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> y G <sub>2</sub>
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxinas B <sub>1</sub> y B <sub>2</sub>
<i>Fusarium sporotrichioides</i>	Toxina T-2
<i>Fusarium graminearum</i>	Desoxinivalenol ( o nivalenol) Zearalenona
<i>Fusarium moniliforme (F. verticiloides)</i>	Fumonisina B <sub>1</sub>
<i>Penicillium verrucosum</i>	Ocratoxina A
<i>Aspergillums ochraceus</i>	Ocratoxina A

---

**Fuente:** FAO 2003. Organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura.

Se conocen más de 15 fumonisinas y se agrupan en cuatro categorías, las más conocidas son FB<sub>1</sub>, FB<sub>2</sub>, FB<sub>3</sub>, de las cuales FB<sub>1</sub> se considera de mayor importancia ya que destaca por su toxicidad y representa aproximadamente el 70% de la fumonisina total. Esta clase de micotoxinas se encuentran desde 1993 catalogadas en el grupo 2B, en el cual están aquellas con posible efecto carcinógeno en humanos. Clasificación hecha por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010).

También se le ha relacionado con los cambios en el metabolismo de los esfingolípidos y del folato, asociándolas con defectos del tubo neural (Missmer *et al.*, 2006). En animales, está ampliamente investigado, que dependiendo del tiempo de exposición a fumonisina, ocasionan patologías como leucoencefalomalacia en caballos; toxicidad hepática y renal ratas y en cerdos edema pulmonar (Cortez-Rocha *et al.*, 2004).

Se tiene debidamente documentado que las fumonisinas contaminan al maíz y sus productos, destinados a consumo humano y animal (Tabla 6). La concentración máxima establecida por la FDA, para alimentos de consumo humano derivados del maíz es de 2-4 ppm (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010).



**Tabla 6. Evidencia de contaminación por fumonisinas en México.**

Autor (año)	Localidad	Materia estudiado	Prevalencia y tipo de hongo	Concentración de fumonisina
Desjardins y cols. (1994)	Nuevo León	Granos de maíz para consumo humano	61.8% de los granos tuvieron <i>F. moliniiforme</i>	10-9 000 ppm de fumonisina total. FB1 fue la más frecuente y varió entre 10-5810 ppm.
Dombrink-Kurtzman y cols. (1999)	Nuevo León Jalisco Nuevo León Coahuila Puebla Chihuahua	Harina de maíz nixtamalizada  Tortillas		0.21-1.80 ppm; media de 0.79 ppm. Estos resultados fueron significativamente mayores que lo observado en muestras de producto de Estados Unidos.
Robledo y cols. (2001)	Nayarit	Maíz forrajeo		0.22-5.6 ppm; media de 2.5ppm
Cortez-Rocha y cols. (2006)	Sonora	Granos de maíz	70% <i>F. moliniiforme</i>	Fumonisina total 1.5-6.8 ppm
Sánchez-Rangtel y cols. (2005)	Sonora Estado de México	Granos de maíz	80.6% <i>F. verticilloides</i>	FB1 1.3-4 047 ppm FB1 ND-3.7 ppm
Cortez-Rocha y cols. (2005)	Sonora	Harina de maíz nixtamalizada		62.5% de la muestras fueron positivas para FB1 y HFB1: 1.05-22.9ppm HFB1: 1.5-13.7ppm
Reyes-Velázquez y cols. (2008)	Jalisco	Granos de maíz ensilado		Fumonisinas totales <0.7ppm
Dvorak y cols. (2008)	Baja California	Tortillas y harina de maíz		Fumonisinas totales: 0.003-1.9 ppm. FB1 estuvo presente en todas las muestras, variando entre 0.001-0.7 ppm

**Fuente:** Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010

### **Características y estructura**

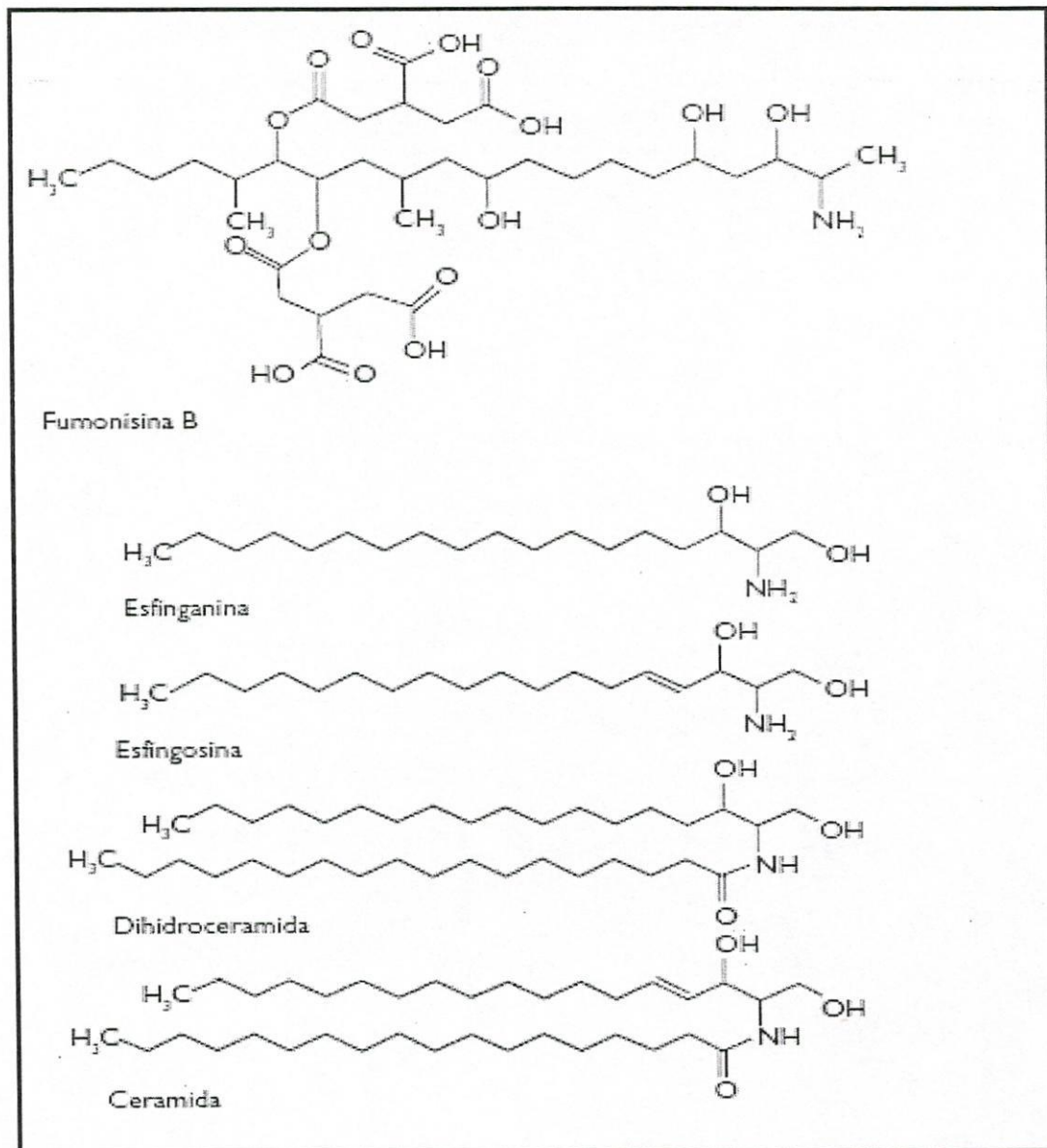
Existen algunos factores que influyen en la producción de fumonisinas, tal es el caso de las condiciones ambientales como altas temperatura, humedad y precipitación pluvial, también se tiene que tomar en cuenta las condiciones en las que el grano es almacenado. En la concentración final de fumonisinas influyen en gran medida la nixtamalización, en este proceso la concentración de FB<sub>1</sub> se ve reducida hasta un 90% aproximadamente y el resto se hidroliza a HFB<sub>1</sub> (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010). Varios estudios indican que las fumonisinas presentan gran estabilidad al momento de procesar los alimentos que se obtienen del maíz y durante la fermentación del mismo. Las toxinas no alcanzan a degradarse durante procesos como el enlatado, horneado, pasteurizado, entre otros (Vizcarra, 2006).

Esta clase de toxinas se caracteriza por presentar gran solubilidad en agua, acetonitrilo-agua y metanol, se consideran polares; mientras que en solventes no polares llegan a ser insolubles. Se caracterizan por no presentar fluorescencia y absorber en infrarrojo (1632 a 3450 cm<sup>-1</sup>). Se consideran como un sólido amorfo y mediante la utilización de espectrometría de masas se ha determinado que tiene un ion molecular protonado con un peso molecular de 722 uma (De la Rosa *et al.*, 2007). Como característica estructural presenta una cadena lineal hidrocarbonada sustituida con una amina y uno o varios alcoholes, son diésteres de ácido propanol-1,2,3-tricarboxilo y cualquiera de 2-(acetilamino)-ó 2-amino-12-16-dimetil-3,5,10,14,15-idroicosano (Vizcarra, 2006).

Su estructura química es muy similar al de a los precursores de esfingolípidos tales como esfinganina y esfingosina (Figura 1), por lo cual tiene la capacidad de inhibir a ceramida sintetasa, una enzima clave en la biosíntesis de esfingolípidos (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010). La diferencia en la estructura de las fumonisinas FB<sub>1</sub> y FB<sub>2</sub> radica en la ausencia del grupo hidroxilo en el C10, mientras que de la FB<sub>3</sub> con respecto de la FB<sub>1</sub> se puede observar la ausencia del grupo hidroxilo en el C5; en tanto que la FB<sub>4</sub> carece de ambos grupos hidroxilos (Voss *et al.*, 2007). Lo que difiere a cada tipo de fumonisina es su grupo funcional presente en la cadena eicosana de su estructura (De la Rosa *et al.*, 2007).

### **Toxicidad y mecanismo de acción**

No existen estudios en humanos que hagan referencia al metabolismo y cinética de las Fumonisinas. Sin embargo, en animales de experimentación que son expuestos a fumonisinas se tiene documentado que cuando estas ingresan al organismo, se absorben en el aparato gastrointestinal para ser eliminadas rápidamente por sangre teniendo una vida media para su eliminación de 3.15 horas en plasma. Mientras que en órganos como hígado y riñón se ha reportado en bajas concentraciones presentando una vida media de eliminación 4.07 y 7.07 horas respectivamente (Voss *et al.*, 2007; Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010).



**Figura 1.** Estructura química de las fumonisina y de los esfingolípidos

Fuente: Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010.

Debido a que presentan una estructura similar a los precursores de esfingolípidos, el efecto de las fumonisinas es en el metabolismo de lípidos, su mecanismo de acción es intervenir en la perturbación del metabolismo de esfingolípidos inhibiendo la enzima ceramida sintetasa indispensable para dicho metabolismo, así como la modificación de la proliferación celular provocando una serie de cambios en los reguladores que intervienen en el ciclo celular y como consecuencia el aumento de la producción de citocinas (De la Rosa *et al.*, 2007).

Los esfingolípidos se encuentran en membrana celular regulando los procesos de crecimiento, diferenciación, muerte celular y actuando también como segundos mensajeros (Merrill *et al.*, 1997). Las Fumonisinas han sido relacionadas en la alteración del metabolismo del folato (Figura 2), al producir disminución de esfingomielina, disminuye la incorporación de folato a la célula produciendo deficiencia de folato (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010).

En el metabolismo de los esfingolípidos se da la síntesis de *Novo* de ceramida, la cual empieza con la condensación de serina palmitoil-CoA, catalizada por la enzima serina palmitoil transferasa (STP), produciendo 3-cetoesfinganina, la cual es reducida a esfinganina y convertida después a hidroceramida por la enzima dihidroceramida sintasa (también llamada ceramida sintasa), provocando con ello la desaturación de dicha enzima para producir ceramida, convirtiéndose así en precursor de esfingomielina y de otros esfingolípidos complejos como cerebrósidos y gangliósidos.

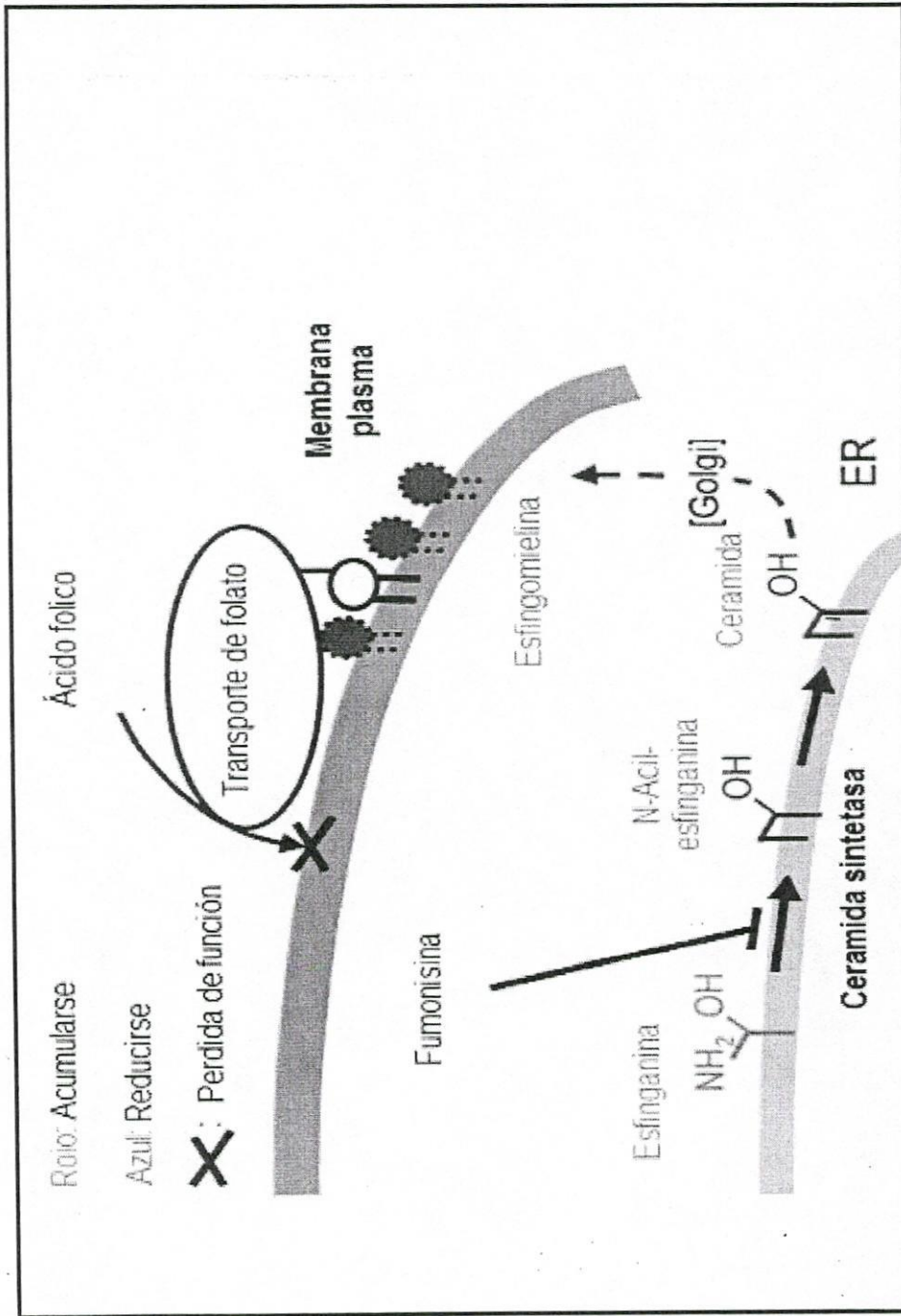


Figura 2. Alteración del metabolismo de esfingolípidos y el transporte de folatos por FB<sub>1</sub>.

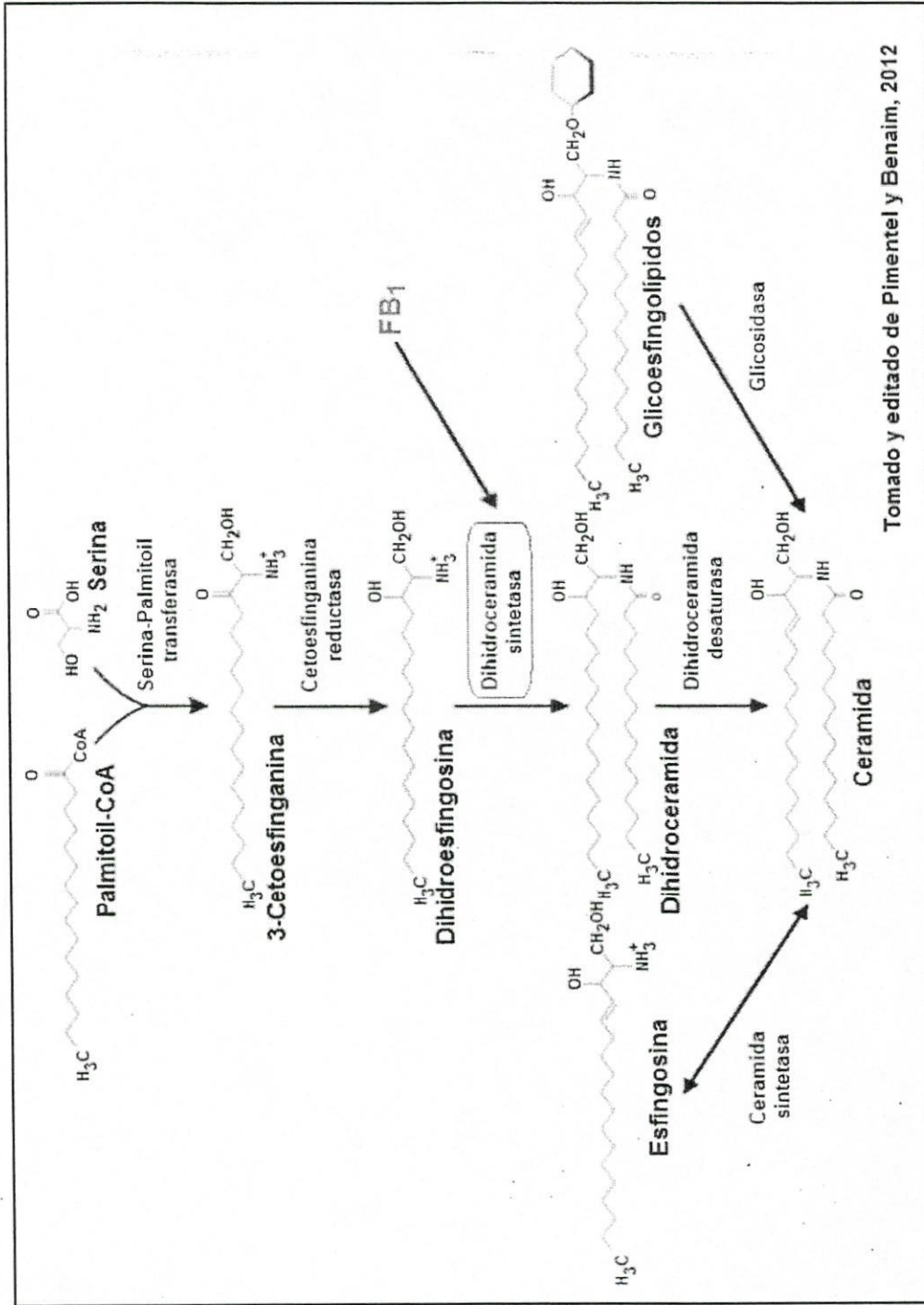
Fuente: Modificado de Marasas *et al*, 2004.

La ceramida también puede ser formada por la acción de ceramida sintetasa (Figura 3), directamente de esfinganina (Riley *et al.*, 2001; Sánchez y Díaz-Laviada, 2006). La degradación de ceramida se realiza por las ceramidasa, regulándose con esto los niveles relativos de ceramida y esfingosina, esto ocurre fundamentalmente para regular el destino celular. Por último la esfingosina es convertida a esfingosina-1-fosfato (bioactivo mas importante), por la intervención de la enzima esfingosina cinasa (Sphk) (Torres-Sánchez y López-Carrillo, 2010; Sánchez y Díaz-Laviada, 2006).

La inhibición enzimática de ceramida sintasa provoca la acumulación de esfinganina *in vivo* y una reducción de esfingolípidos complejos como ceramida, esfingosina, esfingomielina y glicoesfingolípidos (Marasas *et al.*, 2004). Debido a que los esfingolípidos intervienen en, el ciclo celular, la perturbación de su metabolismo provoca la mayoría de los efectos tóxicos y carcinogénicos de las fumonisinas (Marasas *et al.*, 2004; De la Rosa *et al.*, 2007).

### **Efectos de las fumonisinas**

Las altas incidencias de cáncer esofágico en partes de Sudáfrica y China se han relacionado con el consumo de maíz contaminado con fumonisina (Marasas, 2001). Otros investigadores afirman que pudieran posiblemente estar relacionadas con el desarrollo de cáncer del hígado o con defectos del tubo neural del recién nacido (DTN) (De la Rosa *et al.*, 2007).



Tomado y editado de Pimentel y Benaim, 2012

**Figura 3.** Representación esquemática de inhibición de ceramida sintetasa provocada por FB<sub>1</sub> síntesis de Novo de ceramida



En China se llevó a cabo un estudio para determinar el nivel de contaminación por FB<sub>1</sub> tomando muestras de alimentos en zonas consideradas de elevada frecuencia de cáncer de esófago y de hígado. Los resultados mostraron que en las zonas de elevada frecuencia de cáncer de esófago e hígado es donde hay concentraciones más elevadas de FB<sub>1</sub>, por lo cual se concluyó que posiblemente contribuye en la carcinogénesis esofágica y hepática en humanos (Codex Alimentarius, 2009). En base a un estudio toxicológico de las fumonisinas en animales de laboratorio y estudios epidemiológicos en humanos se reportó que dichas toxinas, son posibles factores de riesgo de defectos del tubo neural (DTN), anomalías cranofaciales y otros defectos del recién nacido (Marasas *et al.*, 2004). Esto fue confirmado posteriormente mediante un estudio realizado en mujeres de la frontera de México con Texas, encontrándose una asociación entre el índice creciente de la relación esfinganina/esfingosina (Sa/So) en suero materno, con un mayor riesgo de presentar DTN en el recién nacido (Missmer *et al.*, 2006).

### **El índice Sa/So como biomarcador de exposición a fumonisinas**

Los biomarcadores o indicadores biológicos tienen como objetivo monitorear cambios en los distintos sistemas, mediante la utilización de fluidos biológicos. Estos cambios pueden ser causados por contaminantes presentes en el medio ambiente dañinos para la salud humana o animal y pueden verse

reflejados en la alteración de los productos biológicos de dichos sistemas (Bando *et al.*, 2007).

La fumonisina, como ya se mencionó anteriormente, inhibe la actividad enzimática de ceramida sintetasa, provocando un incremento rápido de las concentraciones intracelulares de Sa y en menor grado de So. Este incremento trae como consecuencia un cambio, que se ve reflejado en la relación Sa/So intracelular, el cual puede detectarse en sangre y orina, debido a que Sa puede difundirse libremente a través de la membrana plasmática (Qiu y Liu, 2001). Estudios en animales de experimentación expuestos a fumonisinas; utilizando la relación Sa/So como biomarcador confirman que de dicha relación en orina se eleva cuando los animales son expuestos a ciertos niveles de fumonisinas como respuesta a la modificación que sufre el metabolismo de esfingolípidos (De la Rosa *et al.*, 2007).

Aun cuando diferentes estudios muestran controversias entre sí, la exposición a fumonisinas en humanos se puede determinar con el uso la relación esfinganina/esfingosina (Sa/So) como biomarcador en muestras biológicas, una vez que estas micotoxinas alteran el metabolismo de esfingolípidos al igual que en animales (Lino *et al.*, 2007). Solfrizzo *et al.*, (1997), determinaron la relación Sa/So en humanos y animales; concluyendo que con este método se pueden obtener resultados precisos y exactos. Además en base a sus resultados sugieren que la orina pudiera ser considerada como el fluido biológico matriz para la determinación de Sa/So en humanos. Sin

embargo un estudio similar en hombres y mujeres de dos regiones, una rural y otra urbana, de Portugal se encontró que los índices fueron más altos para mujeres y en conjunto en las dos poblaciones no se encontraron diferencias significativas. Concluyéndose que el índice de exposición a fumonisinas, tiene que ser muy alto para poder ser detectado (Silva *et al.*, 2009).

En un estudio en el cual se hicieron determinaciones de Sa, So, índice Sa/So y fumonisina FB<sub>1</sub> libre en orina de fluidos corporales (orina y suero sanguíneo) a sujetos pobladores con alto riesgo de padecer cáncer en Huaian (esofágico) y Fusui (hepático), en China (Xu *et al.*, 2010). Se encontró que no había diferencia significativa para FB<sub>1</sub> libre en orina. Sin embargo entre las poblaciones se encontraron diferencias significativas en los niveles en suero de Sa teniendo como resultado que en Fusui fue significativamente mayor que Huaian, So significativamente mayor para Huaian y en el índice de Sa/So fue mayor para Fusui. Los niveles en orina para Sa fueron significativamente mayor para Fusui, para So fue significativamente mayor para Huaian y el índice Sa/So significativamente mayor para Fusui. Por lo cual proponen como un biomarcador potencial en humanos la determinación de FB<sub>1</sub> libre en orina.

Solfrizzo *et al.*, (2011), realizaron un estudio donde utilizaron el método moderno de cromatografía líquida acoplada a espectrómetros de masa en tándem (LC/MS/MS), como biomarcador-múltiple para detectar varios tipos de micotoxinas, incluidas las fumonisinas, en el cual determinaron FB<sub>1</sub> libre en

orina, sugieren que para mayor seguridad y confiabilidad de este método la fumonisina debe ser evaluada también a través de la dieta.

De la literatura revisada en torno a este tema se puede decir que aún no se cuenta con un método, al cual haya sido completamente validado, como biomarcador de exposición a fumonisinas. Actualmente se tiene propuesto, y está bajo estudio, otros metabolitos como esfinganina 1- fosfato, esfingosina 1- fosfato y la determinación de FB1 libre en orina. Aun cuando algunos investigadores rechazan la utilidad del índice Sa/So, se sigue considerando como un buen método para evaluar la exposición a fumonisinas.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **Sujetos de estudio**

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos y mayores de 25 años, que acudieron al Instituto Mexicano del Seguro Social N° 7 de Huatabampo, Sonora. Se muestrearon 100 personas de diferentes localidades de Huatabampo (59%) y sus alrededores (Tabla 7), las cuales manifestaron por escrito participar en el estudio y su autorización para utilizar su muestra de orina, para los análisis correspondientes.

### **Encuesta de frecuencia de consumo de maíz**

Se aplicó una encuesta a los sujetos de estudio (Tabla 8), para conocer la frecuencia de consumo de maíz y sus productos, con el fin de determinar si su consumo es bajo, medio o alto.


### **Transporte y almacenaje de las muestras**

Las muestras de orina fueron transportadas en hieleras al Laboratorio de Bioquímica y Toxicología del Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Sonora (URS). Las muestras se almacenaron a una temperatura de -20°C para su posterior análisis.

**Tabla 7.** Procedencia de personas participantes en este estudio y número total de muestras analizadas.

Población	No. de Pacientes
Huatabampo	59
Ejido la unión	8
Etchojoa	8
Júpare	4
Moroncarit	4
Etchoropo	3
Citavaro	2
Tábare	2
Sábila	2
Campo 19	1
El caro	1
Escalera	1
Milpas	1
San Antonio	1
Yavaros	1
Yavaritos	1
Wiweres	1
	TOTAL 100

**Tabla 8.** Encuesta para clasificar el nivel de consumo de productos de maíz.



**UNIVERSIDAD DE SONORA**  
 Unidad Regional Sur  
 Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias  
 Laboratorio de Bioquímica y Toxicología.

Lugar: Comisaria Rosales. Navojoa, Sonora.

Fecha: \_\_\_\_\_.

Mencione cuales son los tipos de productos de maíz que consume, que cantidad y frecuencia aproximadamente:

PRODUCTO	Frecuencia	Cantidad
Tortillas		
Tostadas		
Frituras		
Elote o Coctel		
Maíz en Caldo:		
• Menudo		
• Pozole		
• Gallina pinta		
• Otros		
Tamales:		
• Elote		
• Carne		
Atole de maseca / nixtamal		
Pinole		
Cereal (maizoro)		
Palomitas		
Ponteduro		
Otros:		

Por medio de la presente doy mi autorización para que mi muestra de orina sea utilizada con fines de investigación en el desarrollo del proyecto "Detección de Fumonisinias Mediante la Determinación del Biomarcador esfingánina/ esfingosina (SA/SO) en Fluidos corporales de Humanos del sur del estado de Sonora"

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años.

\_\_\_\_\_

Firma.

## **Extracción y determinación de esfingolípidos libres en orina**

Se empleó la metodología propuesta por Solfrizzo *et al.*, 1997. El método se basa en el uso de mini columnas de sílica para limpieza de la orina, donde se obtiene un extracto clorofórmico alcalinizado. El extracto final es derivatizado con *o*-ftaldehído (OPA) para determinar la concentración de Sa y So por cromatografía líquida de alta presión en fase reversa y detector de fluorescencia.

### **Curva de calibración**

La cuantificación de los esfingolípidos en la muestra se realizó mediante la comparación del área bajo las curva de los picos de Sa y So en los cromatogramas obtenidos de soluciones de concentración conocida de estándares. Estos últimos se obtuvieron de Sigma-Aldrich (D-sphingosine synthetic y D-erythro-Dihydrosphingosine), se disolvieron en 1 mL de metanol-agua (9:1) y diluidos para obtener las siguientes concentraciones de 0.06, 0.125, 0.25, 0.3, 0.6 y 1.25 µg/mL.

### **Extracción**

A 2 mL de orina se agregó 2 mL de metanol, 1.2 mL de NH<sub>4</sub>OH (0.35 N) y 4 mL de CHCl<sub>3</sub> anhidro. La mezcla obtenida se centrifugo a 2800 rpm por 10 min. La fase superior, incluyendo a la interfase fue removida y se lavó el extracto clorofórmico con 2 mL de agua alcalina (pH 10).



### **Limpieza**

Se prepararon mini columnas de limpieza con una capa superior de 5 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrido y una capa inferior de 0.2 g de sílica gel 50. A través de ella se pasaron 3 mL de CHCl<sub>3</sub> para activar la columna, posteriormente se le agregaron 3 mL de extracto clorofórmico con la muestra, se le agregó 1 mL de CHCl<sub>3</sub> para recolectar el extracto después haber pasado 3 mL de la mezcla de CHCl<sub>3</sub>:Metanol:NH<sub>4</sub>OH (50:50:2), se secó bajo flujo de N<sub>2</sub> a 60°C y se redisolvió en 250 µL de metanol: agua (9:1).

### **Derivatización**

Previo a la detección y cuantificación por HPCL se llevó a cabo la derivatización de las muestras, a la cual se le agregó a 250 µL de extracto, 50 µL de reactivo OPA (5 mg de o-ftaldehído disueltos en 100 µL de metanol, 5 µL de 2-mercaptoetanol y 10 mL de buffer de borato (ácido bórico al 3%, en agua pH=10.5, con KOH), y dejándolo reposar durante una hora a temperatura ambiente y en la oscuridad.

### **Determinación y cuantificación por HPLC**

Para el análisis por medio de HPLC se empleó la columna RP Supelcosil LC-ABZ plus (5 µm diámetro de partícula, 150 mm de longitud por 4.6 mm de diámetro de columna). La fase móvil fue metanol:agua (9:1) durante los primeros 13 min., y metanol puro durante en los siguientes 5 min. Se utilizó una longitud de onda de excitación y emisión de 335nm y 440 nm respectivamente. El volumen de inyección de la muestra fue de 50 µL (Solfrizzo *et al.*, 1997).

## **Análisis estadístico**

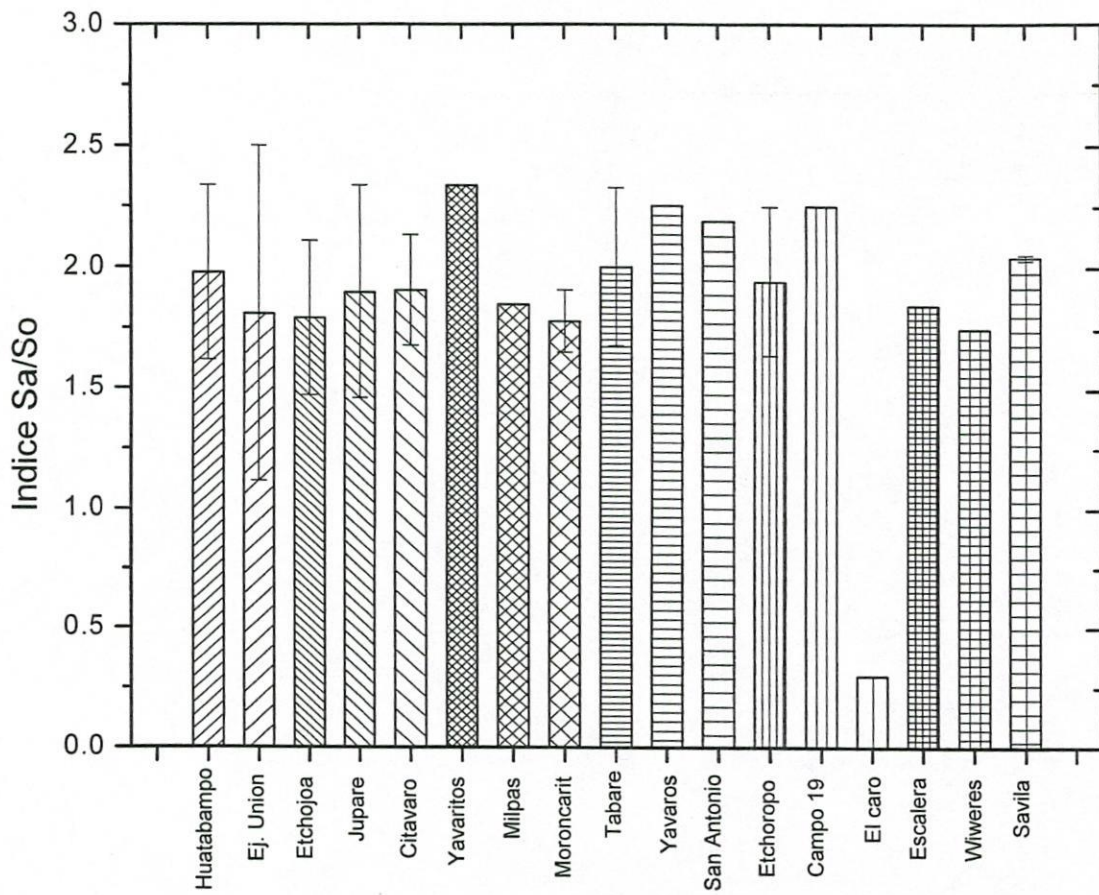
Se llevó a cabo el análisis de comparación de medidas de los datos para establecer las diferencias significativas entre las diferentes localidades, géneros de individuos (femenino y masculino) y frecuencia de consumo de maíz (alto, medio y bajo). Se utilizó el paquete estadístico Origin 8.0 (OriginLab, Northampton, MA) para graficar los resultados y realizar el análisis estadístico.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Índice Sa/So vs localidad

Comparando los resultados obtenidos de cada una de las localidades de procedencia de las muestras (Figura 4), el valor más alto que se obtuvo fue de la población de Yavaritos con un índice de 2.34, cabe señalar que este resultado es de un solo sujeto de estudio. El valor promedio más bajo del índice Sa/So que se obtuvo fue de la muestra procedente de El Caro (0.30), también con solo una muestra de esta población. El valor promedio general del índice Sa/So que se obtuvo, del total de sujetos muestreados ( $n=100$ ) procedentes de las diferentes localidades, fue de  $1.88 \pm 0.446$ . También se puede apreciar que el Ejido la Unión (Figura 4), es en donde se presenta la desviación estándar más alta de todas las localidades en el estudio (0.6921); ocho individuos fueron los que provinieron de esta localidad. La menor desviación se observa en la población de La Sábila con dos sujetos participantes (0.0105). Este amplio rango de desviación estándar obtenido, debido a la variabilidad del índice Sa/So encontrando en los sujetos de estudio, afecto de tal manera que no resultaron diferencias significativas entre localidades ( $P < 0.05$ ).

Los valores promedio del índice de Sa/So en orina de humanos provenientes de estudios realizados por varios autores se muestran en la Tabla 9. Se puede apreciar que los resultados obtenidos por Van der Westhuizen *et*



**Figura 4.** Valor promedio del índice Sa/So de los sujetos de estudio dependiendo de la localidad de procedencia.

**Tabla 9.** Comparación de índices Sa/So en orina de humanos de diferentes países reportados por varios autores.

Autor (Año)	Región	Índice de Sa/So en Orina
Almada y Figueroa	Sonora, Norte de México	1.88 ± 0.446
Van der Westhuizen <i>et al.</i> , 2010.	Bizana Sudáfrica Centane Sudáfrica	0.21± 0.08 0.20± 0.12
Xu <i>et al.</i> , 2010.	Fusui China Huaian China	0.57 0.31
Silva <i>et al.</i> , 2009.	Portugal: Población rural Población urbana	0.43 ± 0.22 0.42± 0.17
Nikiema <i>et al.</i> , 2008.	Burkina Faso, Oeste de África	0.44 (0.01-7.18)
Rosas-Burgos <i>et al.</i> , 2007.	Sonora, Norte de México	1.08
Landeros <i>et al.</i> , 2005.	México: Consumo regular de tortilla : Sin consumo de tortilla (2 semanas) Retorno de consumo de tortillas(1 semana después)	1.19 ± 0.2 0.78 ± 0.2 1.08 ± 0.2
Solfrizzo <i>et al.</i> , 2004.	Norte de Argentina, Sur de Brasil, Centro de Argentina y Sur de Italia	0.69 ± 0.12 1.57 ± 0.49 0.36 ± 0.02

*al.*, (2010) en pobladores de Sudáfrica, son notoriamente muy bajos (0.21 y 0.20) en comparación al obtenido en este trabajo. Los valores más altos reportados son los de Solfrizzo *et al.*, (2004) los cuales reportan un índice de 1.57 en una población del sur de Brasil, seguido por Landeros *et al.*, (2005) en su estudio realizado también en México, los cuales reporten un índice de 1.19 (para un consumo regular de tortillas de maíz). En esta tabla también se muestran valores del índice mayores a los reportados por Van der Westhuizen *et al.*, (2010) pero menores a los reportados por Landeros *et al.*, (2005) y Solfrizzo *et al.*, (2004) (Xu *et al.*, 2010, Silva *et al.*, 2009 y Nikiema *et al.*, 2008). Todos los índices anteriormente mencionados, incluyendo el realizado en México, son bajos en comparación con los obtenidos en el presente estudio.

Los rangos normales de estas bases en orina y suero de humanos aún no está bien definido. Se sugiere que el rango de valores normales puede ser relativamente grande y que los niveles pueden variar con el tiempo en un mismo individuo. Así mismo, se ha encontrado evidencia de que los niveles de las bases esfingoides correlacionan con varios factores como: tocoferoles, carotenoides, colesterol, selenio, etc. y que se incrementa con la edad (Shepard *et al.*, 2007)

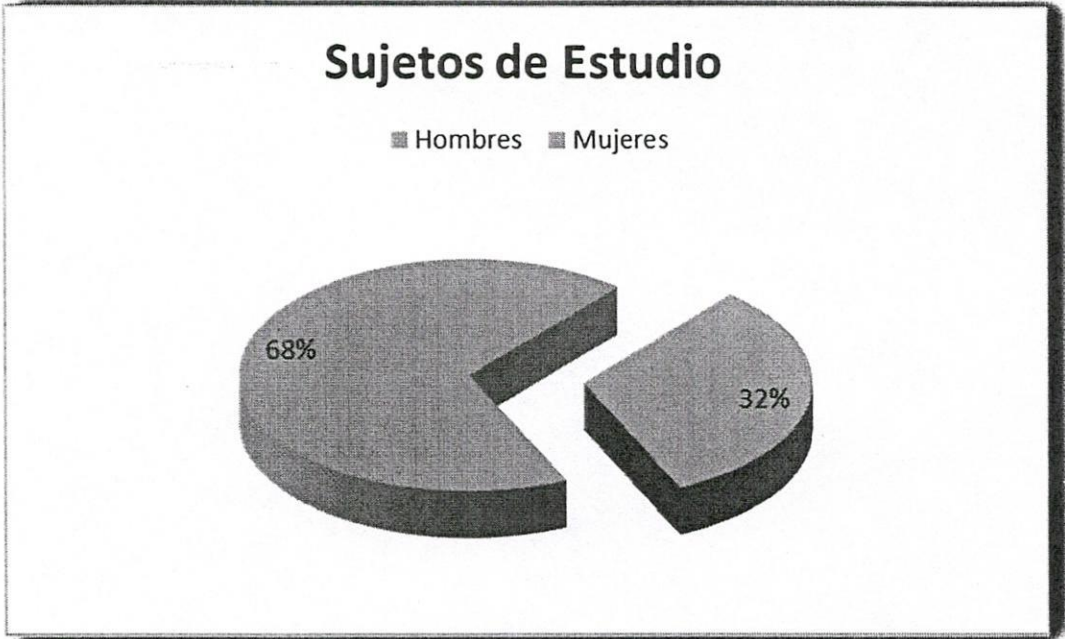
Nikiema *et al.*, (2008), mencionan que el índice Sa/So debe ser usado únicamente para clasificar la exposición a fumonisinas de individuos dentro de un mismo estudio y que quizá no sea apropiado utilizarlo para comparar niveles de exposición de diferentes regiones geográficas. Así mismo, que las

diferencias encontradas pueden deberse a variaciones en la fisiología celular normal, la cual está influenciada por cuestiones genéticas o variaciones en el tipo de alimentos consumidos.

### **Concentración de Sa, So y el índice Sa/So vs sexo**

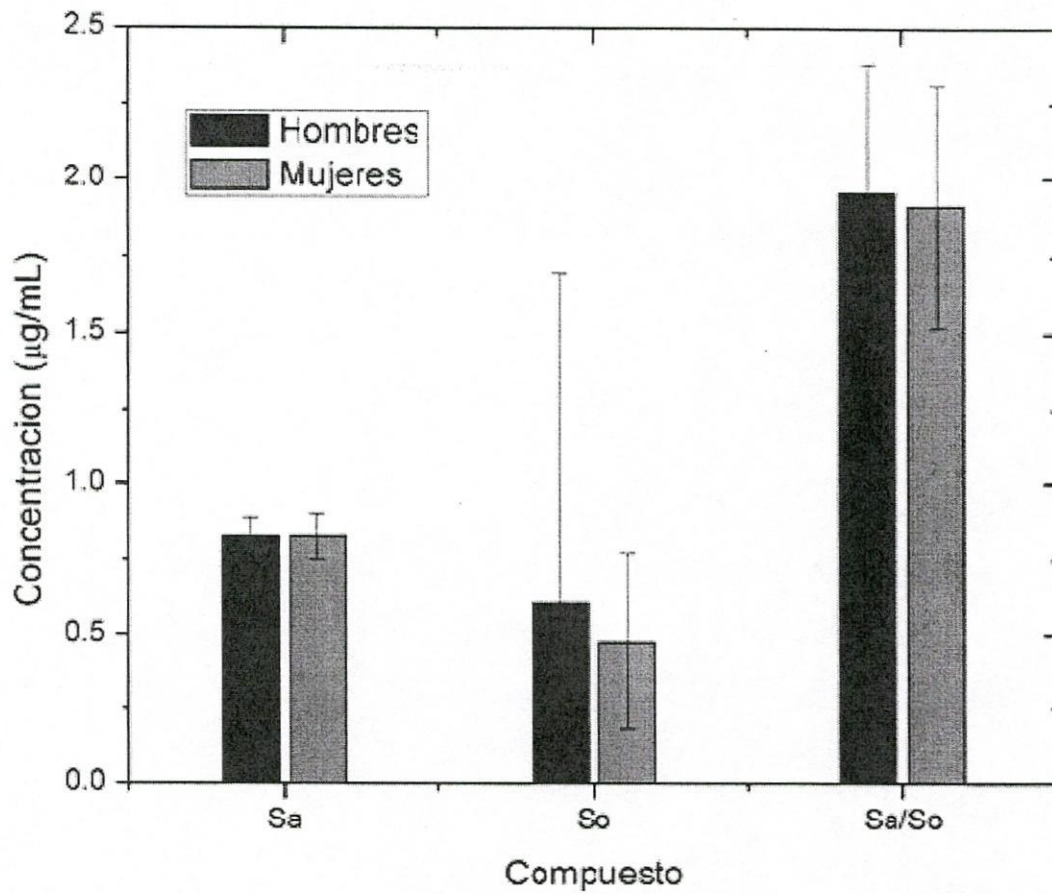
Los sujetos de estudio se clasificaron por sexo, donde la mayoría de la población fueron mujeres (68 %) y un 32 % fueron hombres (Figura 5). Las concentraciones de Sa, So y el índice Sa/So obtenidos del presente estudio, en función de respuesta por sexo se muestran en la figura 6. Tanto los valores de Sa, como los de So y el índice, no presentan diferencias significativas por sexo ( $P < 0.05$ ). Los valores de concentración de Sa encontrados fueron los siguientes: hombres  $0.83 \pm 0.066 \mu\text{g/mL}$  y mujeres  $0.83 \pm 0.077 \mu\text{g/mL}$ . La concentración de So en hombres fue de  $0.61 \pm 1.091 \mu\text{g/mL}$  y en mujeres de  $0.48 \pm 0.294 \mu\text{g/mL}$ . El índice Sa/So para hombres fue  $1.96 \pm 0.425$  y en mujeres  $1.91 \pm 0.397$ .

En base a lo reportado por Van der Westhuizen *et al.*, (2009), tampoco encontraron diferencias significativas del índice Sa/So por sexo, en su estudio realizado en dos poblaciones en África. Los sujetos de estudio eran hombres y mujeres a los cuales se les midió el índice de Sa/So en orina, obteniendo los siguientes resultados: en Transkei, Sudáfrica en mujeres  $0.43 \pm 0.074$ , hombres  $0.40 \pm 0.071$ . En Bomet, Kenia en mujeres  $0.34 \pm 0.21$ , y en hombres  $0.34 \pm$



**Figura 5.** Clasificación por sexo de la población en estudio.





**Figura 6.** Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) de esfinganina (Sa) y esfingosina (So) y el Índice Sa/So en orina para los sujetos de estudio agrupados por sexo.

0.11. Estos índices son muy bajos en comparación con los obtenidos en el presente estudio.

Silva *et al.*, (2009) midieron el índice de Sa/So en orina de individuos de dos poblaciones portuguesas, una urbana y otra rural, incluyendo sujetos de ambos sexos. En la población urbana encontraron para mujeres un índice  $0.44 \pm 0.18$  y en hombres  $0.29$  (un solo sujeto). En la población rural encontraron para mujeres un índice de  $0.48 \pm 0.22$  y en hombres  $0.30 \pm 0.16$ . Ellos reportan que no encontraron diferencias significativas entre poblaciones, lo cual coincide con lo encontrado en este estudio. Además, encontraron que el índice fue más alto en mujeres que en hombres, no siendo así en el presente estudio como se mencionó anteriormente. Estos mismos autores mencionan, que Qui y Liu (2001), sugirieron que el metabolismo de esfingolípidos puede ser afectado por la ingesta de FB<sub>1</sub> (siendo más sensibles hombres que mujeres), y que el índice Sa/So en orina, puede ser útil para determinar la exposición de esta fumonisina cuando la contaminación es alta.

Van der Westhuizen *et al.*, (2010), midieron el índice Sa/So en orina en las poblaciones de Bizana y Centane al sur de África, no encontrando diferencias significativas por género, obteniéndose los siguientes índices: Bizana, índice para hombres  $0.17 \pm 0.09$ , mujeres  $0.22 \pm 0.08$ ; Centane, índice para hombres  $0.17 \pm 0.10$ , mujeres  $0.21 \pm 0.13$ . Al igual que en este estudio, no se encontraron diferencias significativas por sexo. Como se puede observar no

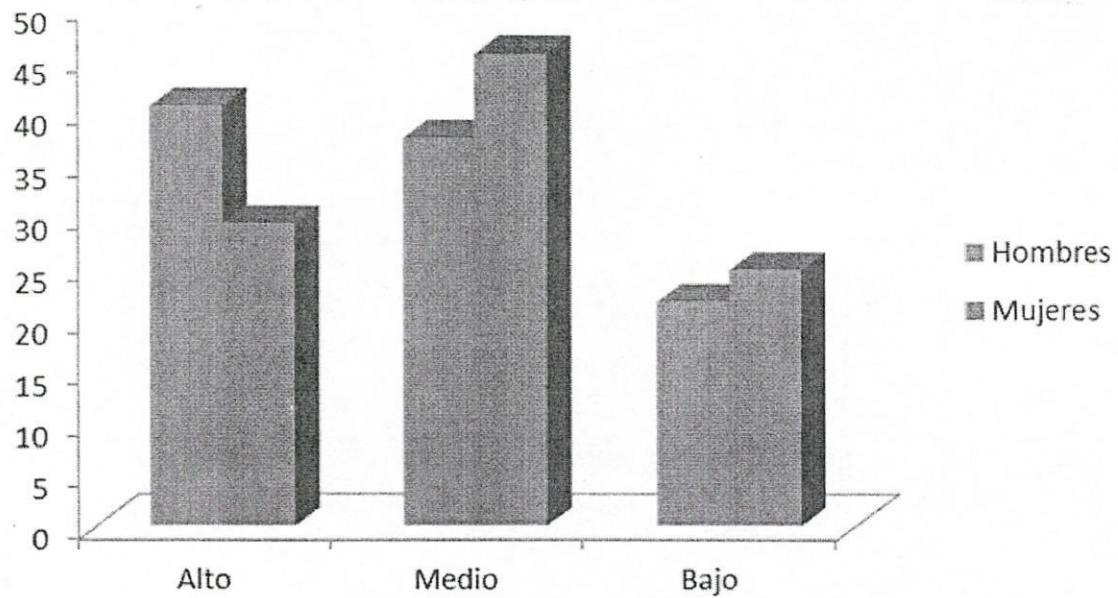
existen evidencias determinantes sobre el efecto del sexo en la respuesta al índice.

### **Índice Sa/So vs nivel de consumo de maíz**

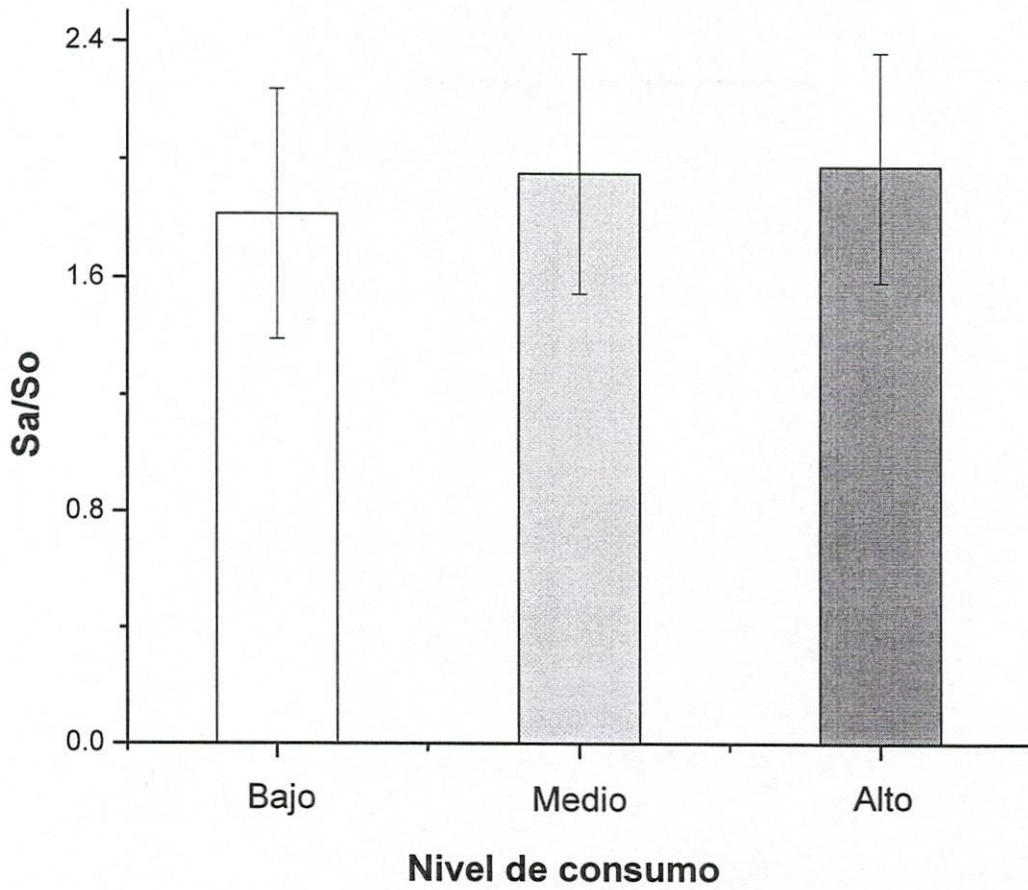
En la figura 7 se pueden apreciar los porcentajes de hombres y mujeres participantes en el estudio, clasificados de acuerdo a su nivel de consumo de productos de maíz, como resultado de las encuestas aplicadas. En el nivel de alto consumo para hombres se obtuvo un porcentaje de 40.63, en el nivel medio 37.50 y en el nivel bajo de 21.88. Para mujeres en el nivel alto se obtuvo un porcentaje de 29.41, nivel medio 45.59 y nivel bajo de 25%.

Los valores promedio del índice Sa/So en orina de la muestra poblacional total y su relación con el nivel de consumo de productos de maíz se muestran en la figura 8. Se puede observar que no se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre los diferentes niveles (bajo, medio y alto) de consumo de los sujetos de estudio. Los valores variaron en un rango de  $1.81 \pm 0.423$  -  $1.98 \pm 0.387$ .

En la tabla 10 se muestran los valores promedio del índice Sa/So para hombres y mujeres con respecto al nivel de consumo de productos de maíz (bajo, medio y alto), no encontrándose diferencias significativas ( $P < 0.05$ ). Los valores variaron en un rango de  $1.995 \pm 0.379$  -  $2.040 \pm 0.244$  para hombres y  $1.740 \pm 0.428$  -  $2.026 \pm 0.245$  para mujeres.



**Figura 7.** Nivel de consumo de productos de maíz vs. Porcentaje por sexo.



**Figura 8.** Valores promedio del índice Sa/So en orina de la muestra poblacional total y su relación con el nivel de consumo de productos de maíz.

**Tabla 10.** Índice de Sa/So medido en orina, con respecto al nivel de consumo de productos de maíz por los sujetos de estudio, agrupados por sexo.

Sexo	Nivel de consumo	N°. de sujetos de estudio	Índice Sa/So
Hombre	Bajo	7	1.9953±0.3789
	Medio	13	1.9974±0.2706
	Alto	12	2.0408±0.2439
Mujer	Bajo	17	1.7403±0.4279
	Medio	31	1.9944±0.3169
	Alto	20	2.0263±0.2445

Landeros *et al.*, (2005), reportan no haber encontrado diferencias significativas entre el índice Sa/So y el nivel de consumo diario de tortilla de maiz (alto, medio y bajo). Su estudio fue realizado en una población mexicana, en el cual midieron el consumo diario de fumonisina, obteniendo los siguientes índices: alto  $1.14 \pm 0.34$ , medio  $1.18 \pm 0.22$ , bajo  $1.23 \pm 0.31$ . Nikiema *et al.*, 2008 respaldan lo reportado anteriormente en su investigación realizada en África Occidental, los cuales reportan no haber encontrado asociación entre en el nivel de consumo de fumonisinas y el índice Sa/So en orina.

Estudios llevados a cabo por Silva *et al.*, (2009), en dos poblaciones portuguesas una rural y otra urbana, reportan los mismos resultados obtenidos en este trabajo, con respecto al índice Sa/So y el consumo, al igual que Xu *et al.*, (2010) y Van der Westhuizen *et al.*, (2010). En ninguno de estos estudios se encontraron diferencias significativas entre el índice Sa/So y el nivel de consumo de alimentos contaminados con fumonisinas.

Silva *et al.*, (2009), sugieren que el índice Sa/So sea utilizado, cuando el nivel de exposición a fumonisinas es cuantificado y que pudiera ser útil únicamente en estudios con poblaciones que han sido expuestas a niveles de FB1 altas, cercanas o por encima de la ingesta diaria tolerable de fumonisina ( $2 \mu\text{g}/\text{Kg}$  de peso corporal). En el presente estudio no se cuantificó el nivel de fumonisina ingerido.

El índice Sa/So refleja la exposición a fumonisinas de los sujetos de estudio, a un mayor índice correspondería una mayor exposición, si se tuviera una correlación positiva de la ingesta. Sin embargo no todos los estudios realizados encuentran significativa esta relación, como es el caso de los mencionados previamente y en el presente estudio.

Rosas-Burgos *et al.*, (2007) midió el índice Sa/So en orina y suero de 40 pobladores (hombres y mujeres) de la ciudad de Navojoa, Sonora, relacionándolo con el nivel de consumo de productos de maíz. No encontró diferencias significativas por sexo, pero si entre alto y bajo consumo de productos de maíz para hombres. Además reporta una media de Sa/So en orina de 1.08, el cual es baja en comparación con la media general obtenida en el presente estudio que fue de  $1.88 \pm 0.446$ . Esto sugiere que aun siendo poblaciones dentro de un mismo estado o región, la ingesta de maíz varía, tanto en el tipo de producto, cantidad y presencia de fumonisinas.

Además de la presencia de fumonisinas y cantidad ingerida en los productos de maíz, Nikiema *et al.*, (2008) menciona que se ha sugerido por otros autores que la co-exposición con alfatoxinas puede modificar la respuesta Sa/So y por lo tanto confundir la aplicación potencial de este biomarcador. Investigaciones realizadas en Sonora revelan evidencias de que el maíz y sus productos contienen tanto fumonisinas como aflatoxinas (Cortez-Rocha *et al.*, 2003 y 2005), por lo que la respuesta de Sa/So en las diferentes localidades en el presente estudio pudo haber variado.



La literatura sugiere que se necesita desarrollar y validar biomarcadores alternativos, para poder estudiar la relación de la exposición a fumonisinas y la salud humana. Dentro de estos posibles biomarcadores está medir en suero el metabolito esfingosina-1-fosfato o la cuantificación directa de FB<sub>1</sub> en muestras biológicas (Shephard *et al.*, 2007; Nikiema *et al.*, 2008; Van der Westhuizen *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2010; Van der Westhuizen *et al.*, 2011).

## CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias significativas, entre el índice Sa/So de los sujetos de estudio vs localidad, sexo y nivel de consumo de maíz y sus productos. Se encontró un alto índice promedio de Sa/So de la población estudiada ( $1.88 \pm 0.446$ ), en relación a los ya reportados por otros autores en otros países, sugiriendo que probablemente se deba a la exposición a fumonisinas, por lo que es recomendable continuar este tipo de estudios para determinar con certeza la fuente de exposición y sus efectos en la salud.

De la literatura revisada en torno a este tema se puede decir que aún no se cuenta con un método, el cual haya sido completamente validado, como biomarcador de exposición a fumonisinas. Actualmente se tienen propuestos, y están bajo estudio, otros metabolitos como esfinganina 1- fosfato, esfingosina 1- fosfato y la determinación de FB<sub>1</sub> libre en orina. Aun y cuando algunos investigadores rechazan la utilidad del índice Sa/So, se sigue considerando como un buen método para evaluar la exposición a fumonisinas.

## RECOMENDACIONES

Cuantificar el consumo de fumonisina diaria

Realizar un estudio donde los sujetos:

1. Tengan un mismo rango de edad en un rango de edad
2. Sea el mismo número de sujetos de cada género
3. Que su área geográficas sea la misma

## BIBLIOGRAFÍA

- Bando E, Nishikawa G.L, Tamura K.N, MachInski J.M. 2007. Biomarkers for assessment of human exposure to mycotoxins. *J Brass patol Med Lab.* 43(3):175-180. (Tomado de <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n3/a06v43n3>. consultado el día 17 de enero de 2012).
- Bolet A.M, Socarrás S. M.M. 2005. Micotoxinas y Cáncer. *Rev Cubana Invest Biomed.* 24(1): 54-59.
- Carrillo L. 2003. Microbiología Agrícola. (Ed)Universidad Nacional de Salta. 6 p 1-7(tomado de <http://www.unsa.edu.ar/matbib/micragri/micagriccontenido.pdf>, consultado el día 12 de julio de 2012).
- Codex alimentarius. 2009. Programa conjunto de FAO/OMS sobre normas alimentarias comité del Codex sobre contaminantes de los alimentos. CX/CF 09/3/9, pp. 1-23.
- Cortez-Rocha M.O, Ramírez-Astudillo W.R, Sánchez-Mariñez R.L, Rosas-Burgos E.C, Wong-Corral F.J, Borboa-Flores J, Castellón-Campaña L.G, Tequida-Meneses M. 2003. Fumonisin and Fungal Species in Corn from Sonora, México. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 70:668-673.
- Cortez R.M.O., Trigo S.D., Sánchez M.R.I., Morales Á. J. C., Reed C. 2004. Efectos de extrusión sobre el hidrolizado de fumonisinas en maíz nixtamalizado. *BIOTecnia*, 6(2):23-30.
- Colvin B.M, Harrison L.R. 1992. Fumonisin-Induced Pulmonary edema and Hydrothorax in swine. *Mycopathología.* 117:79-82.
- Cruz Huerta Elvia, Verdalet Guzmán Iñigo. 2007. Tortilla de maíz: una tradición muy nutritiva. *La ciencia y el hombre.* 20(3) (Tomada de <http://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol20num3/articulos/tradicion/index.html> consultada el día 12 de julio de 2012).
- De la Rosa L.R, Rosas B.E.C, Cortez R.M.O. 2007. Micotoxinas: un riesgo para la salud. En busca del conocimiento INVURNUS. 2(1):115-128.
- FAO 2003 (Organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura) 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. 73. Roma Italia (tomada de <http://www.fao.org/DOCREP/005/Y1390S/Y1390S00.HTM> el día 12 de julio de 2012).
- Fuentes R.M y Torres O. Análisis de factores de riesgo asociados con la presencia de fumonisinas (*Fusarium Verticilliodes*) en la cadena

agroalimentaria del maíz en Guatemala. Artículo elaborado con base e informes técnicos. Proyecto cofinanciado por la Red SICTA (tomado de: <http://redsicta.org/newsletter/PDF/Fumonisin%20en%20Guatemala.pdf> consultado el día 12 de julio de 2012).

- Galarza M.J.L, Miramontes P.C.U, Cruz D. M. S, Ortíz P. M. E, Entzana T. A.M, Suárez H. C.Y, Santillán M. V. 2012. Situación actual y perspectivas del maíz en México 1996-2012. (Tomado de [http://www.campomexicano.gob.mx/portal\\_siap/Integracion/EstadisticaDerivada/ComercioExterior/Estudios/Perspectivas/maiz96-12.pdf](http://www.campomexicano.gob.mx/portal_siap/Integracion/EstadisticaDerivada/ComercioExterior/Estudios/Perspectivas/maiz96-12.pdf) el día 12 de julio de 2012).
- García-Lara S, Bergvinson D.J. 2007. Programa integral para reducir pérdidas poscosecha en maíz. *Agricultura Técnica en México*. 33(2):181-189.
- García S, Heredia N. 2006. Mycotoxins in México: Epidemiology, management, and control strategies. *Mycopatología*. 162: 255-264.
- Gallardo R.E.D, Ibarra M.G.M, Sánchez M.R.I, Cuamea C.G, Molina G.D, Parra V. N.V, Rosas B.E.C, Cortez R.M.O. 2006. Microbiota de maíz (ZEA MAYS L.) recién cosechado y producción de fumonisina B1 por cepas de *Fusarium verticilloides* (SACC.) Nirenb. *Revista Mexicana de Fitopatología*. 24(1): 27-34.
- Gelderblom W.C.A, Jaskiewicz K, Marasas W.F.O, Thiel P.G, Horak R.M, Vleggaar R, Kriek N.P.J. 1988. Fumonisin-Novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moliniforme*. *Applied and Environmental Microbiology*. 54(7):1806-1811.
- Landeros P, Reyes W, Torres A. M, Rojo F, Chulze S.N. 2005. Sphinganine/Sphingosine (SA/SO) Ratio and In Take of Fumonisin contaminated Tortillas in a Mexican Population. *Acta Toxicol. Argent*. 13(2): 8-11.
- Lino C.M, Silva L.J.G, Pena S.A. 2007. Evaluation of fumonisin exposure: biomarkers. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinarias*. Pp 5-15.
- Marasas W.F.O, Riley R.T, Hendricks K.A, Stevens V.L, Sadler T.O, Gelineau-van Waes J, Missmer S.A, Cabrera J, Torres O, Gelderblom W.C.A, Allegood J, Martínez C, Maddox J, Miller J.D, Starr L, Sullards M.C, Roman A.V, Voss K.A, Wang E, Merrill Jr, A.H. 2004. Fumonisin disrupts sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J. Nutr*. 134, 711-716.
- Marasas Walter F.O. 2001. Discovery and Occurrence of the Fumonisin: A Historical Perspective. *Environmental Health Perspective*. 109(2): 239-243.

- Merrill A.H. Jr., Schmelz E. M., Wang E., Dillehay D. L., Rice L.G., Meredith F., Riley R.T. 1997. Importance of sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism as components of animal diets. *The Journal of Nutrition*. 127(5 Suppl):830S-833S.
- Missmer S.A, Suarez L, Felkner M, Merrill Jr. A.H, Rothman K.J, Hendricks K.A. 2006. Exposure to fumonisins and the occurrence of the neural tube defects along the Texas-México border. *Environmental Health Perspectives*. 114(2): 237-241.
- Nikiema P.A, Worrilow L, Traore A.S, Wild C.P. 2008. Fumonisin exposure and the Sphinganine/Sphingosine ratio in urine, serum and buccal cells in adults from Burkina faso, West Africa. *World mycotoxin Journal*. 1(4): 483-491.
- Pontón J, Moragues MD, Gené J, Guarro J, Quindós G. 2002. Hongos y Actinomicetos Alergenicos. 1ª ed. *Revista Iberoamericana de Micología*. Vasco, España.
- Qui M, Lui X. 2001. Determination of sphingosine and sphinganine and sa/so ratio in urine of humans exposed to dietary fumonisins B1. *Food additives and contaminants*. 18(3).
- Requena Fanny, Saume Elsy, León Alicia. 2005. Micotoxinas: Riesgo y prevención. *Zootecnia Tropical*. 23(4): 393-410. (Tomado de [http://www.sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas\\_ci/ZootecniaTropical/zt2304/arti/requena\\_f.htm](http://www.sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas_ci/ZootecniaTropical/zt2304/arti/requena_f.htm) el día 13 de junio de 2012).
- Riley R.T, An.N.H, Showker. J.L, Yoo. H.S, Norred. W.P, Chamberlain. w.J, Wang. E, Merrill. A.H, Motelin. G, Beasley. V.R, Haschek. W.M. 1993. Alteration of Tissue and Serum Sphinganine to Sphingosine Ratio: An Early Biomarker of Exposure to Fumonisin Containing Feeds in Pigs. *Toxicology and applied Pharmacology*. 118(1): 105-112.
- Riley R.T, Enongene E, Voss K, A, Norred W.P, Meredith F.L, Sharma R. P, Spitsbergen J, Williams D.E, Carlson D.B, Merril Jr. A.H. 2001. Sphingolipid perturbations and Mechanisms for Fumonisin Carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 109(2): 301-308.
- Rosas B. E.M, Cabrera R.D.M, Morán P. E.F, Cortez R. M.O. 2007. Determinación de la relación Esfinganina/Esfingosina en orina y sangre humana en una población de Navojoa, Sonora, como posible indicador de exposición a fumonisinas. VI Congreso del Noroeste, II Nacional, en Ciencias Alimentarias y Biotecnología. Centro de las Artes de la universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora. 14-17 de Noviembre de 2007. P 1316-1335.
- Sánchez A.M., Díaz-Laviada I. 2006. Papel de los esfingolípidos

- en la señalización celular. *Diana*. 1 (1):1-10. (Tomado de [http://www2.uah.es/dianas/00101001\\_sanchez.pdf](http://www2.uah.es/dianas/00101001_sanchez.pdf) el día 12 de Julio de 2012)
- Salazar-Martínez J, Guevara-Escobar A, Malda-Barrera G, Rivera-Figueroa C. H, Salinas-Moreno Y. 2009. Componentes de varianza de caracteres de maíz asociados al nixtamal. *Tecnociencia Chihuahua*. 3(2): 74-83.
- Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y alimentación. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera. (Tomado de <http://www.maiz.gob.mx/index.php?portal=maiz> consultado el día 12 de agosto de 2012)..
- Sherif O.S, Salama E.E, Abdel-Wahhab M.A. 2009. Mycotoxins and child health: The need for health risk assessment. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 212:347-368.
- Shephard G.S, Van der Westhuizen L, Sewram V. 2007. Biomarkers of exposure to fumonisin mycotoxins: A review. *Food Additives and Contaminants*. 24(10): 1197-1201.
- Silva L.J.G, Lino C.M, Pena A. 2009. Sphinganine–sphingosine ratio in urine from two Portuguese populations as biomarker to fumonisin exposure. *Toxicol*. 54:390-398.
- Solfrizzo M, Avantaggiato G, & Visconti A. 1997. Rapid Method to determine sphinganine/sphingosine in human and animal urine as a biomarker for fumonisin exposure. *J Chromatogr Biomed Appl*. 692: 87-93.
- Solfrizzo M, Gambacorta L, Lattanzio V.M.T, Power S, Visconti A. 2011. Simultaneous LC–MS/MS determination of aflatoxin M1, ochratoxin A, deoxynivalenol, de-epoxydeoxynivalenol,  $\alpha$  and  $\beta$ -zearalenols and fumonisin B1 in urine as a multi-biomarker method to assess exposure to mycotoxins. *Anal Bioanal chem*. 401:2831-2841.
- Torres-Sanchez L. López-Carrillo L. Consumo de fumonisinas y daños a la salud humana. *Salud pública de México*. 52(5).
- Van der Westhuizen L, Brown N.L, Marasas W.F.O, Swanevelder S., Shephard G.S. 1999. Sphinganine/Sphingosine ratio in plasma and urine as a possible biomarker for fumonisin exposure in humans in rural areas of Africa. *Food and chemical toxicology*. 37(12): 1153-1158. Consultado el día 08 de agosto de 2012. Tomado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691599001131>.
- Van de Westhuizen L, Shephard G.P, Rheeder J.P, Burger H.- M. 2010. Individual fumonisin exposure and sphingoid base levels in rural populations consuming maize in South Africa. *Food and Chemical Toxicology*. 48: 1698-1703.

- Van der Westhuizen L, Shephard G.S, Burger H.M. 2011. Fumonisin B1 as a urinary biomarker of exposure in a maize intervention study among south African subsistence farmers. Published OnlineFirst January 25, 2011.
- Visconti, W.F.O. Marasas, J.D. Miller y R. Riley. 1999. Tercera conferencia internacional Mixta FOA/OMS/PNUMA sobre micotoxinas de interés Creciente Fumonisininas. MYC-CONF/99/5<sup>a</sup>.
- Vizcarra O.J.E. 2006. Evaluación del efecto de la adición de arcillas naturales en dietas para pollos Gallus gallus (Bovans) contaminados con fumonisin B1. Editorial: Universidad de Sonora. División de ciencias Biológicas y de la salud.
- Voss K.A, Smith G. W, Haschek W.H. 2007. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. Animal feed science and technology. 137:299-325.
- Xu L, Cai Q, Tang L, Wang S, Hu X, Sun G, Wang J.-S. 2010. Evaluation of fumonisin biomarkers in a cross-sectional study with two high-risk populations in China. Food Additives and Contaminants. 27(8): 1161-1169.