



CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS  
DEL NOROESTE, S.C.

---

---

Programa de Estudios de Posgrado

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HUFA Y  
ANTIOXIDANTES EN LECHE MATERNA DE CUATRO  
ZONAS GEOECONÓMICAS EXPUESTAS A DISTINTOS  
NIVELES DE CONTAMINACIÓN QUÍMICA

TESIS

Que para obtener el grado de

Maestra en Ciencias

Uso, Manejo y Preservación de los Recursos Naturales  
(Orientación en Acuicultura)

Presenta

**ALESSANDRA CASANOVA VALERO**

La Paz, Baja California Sur, Febrero 2017.

## ACTA DE LIBERACIÓN DE TESIS

En la Ciudad de La Paz, B. C. S., siendo las 11:00 horas del día 30 del Mes de Enero del 2017, se procedió por los abajo firmantes, miembros de la Comisión Revisora de Tesis avalada por la Dirección de Estudios de Posgrado y Formación de Recursos Humanos del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S. C., a liberar la Tesis de Grado titulada:

**"Relación entre los niveles de HUFA y antioxidantes en leche materna de cuatro zonas geoeconómicas expuestas a distintos niveles de contaminación química"**

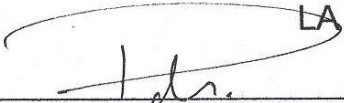
Presentada por el alumno:

**Alessandra Casanova Valero**

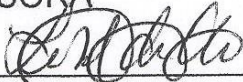
Aspirante al Grado de MAESTRA EN CIENCIAS EN EL USO, MANEJO Y PRESERVACIÓN DE LOS RECURSOS NATURALES CON ORIENTACIÓN EN ACUALCULTURA

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron su **APROBACIÓN DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

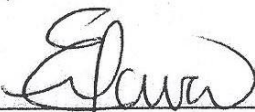
LA COMISIÓN REVISORA




Dra. Elena Palacios Mechetnov  
Director de Tesis



Dra. Lía Celina Méndez Rodríguez  
Co-Tutor



Dra. Edna Judith Nava González  
Co-Tutor



Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra,  
Directora de Estudios de Posgrado y  
Formación de Recursos Humanos

## **COMITÉ TUTORIAL**

### **Directora**

Dra. Elena Palacios Mechetnov

Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

### **Co-tutoras**

Dra. Lía Celina Méndez Rodríguez

Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

Dra. Edna Judith Nava González

Universidad Autónoma de Nuevo León.

## **COMITÉ REVISOR DE TESIS**

Dra. Elena Palacios Mechetnov

Dra. Lía Celina Méndez Rodríguez

Dra. Edna Judith Nava González

## **JURADO DE EXAMEN**

Dra. Elena Palacios Mechetnov

Dra. Lía Celina Méndez Rodríguez

Dra. Edna Judith Nava González

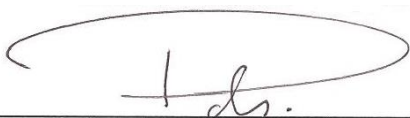
## **SUPLENTE**

Dr. Ramón Gaxiola Robles

## Resumen

Los ácidos grasos altamente insaturados (HUFA, por sus siglas en inglés) de la leche humana promueven una óptima función cognitiva y agudeza visual en los infantes, beneficios atribuidos principalmente al ácido araquidónico (20:4n-6, ARA) y al ácido docosahexaenoico (22:6n-3, DHA), cuyas concentraciones en leche dependen de la genética de la madre, su alimentación y su ambiente. Los HUFA pueden ser incrementados en leche al consumir pescados y mariscos, pero son particularmente susceptibles a oxidarse en presencia de metales pesados y plaguicidas organoclorados que provienen de la ingestión de agua y alimentos contaminados. La exposición a zonas contaminadas puede incrementar los niveles de estos contaminantes en la leche, ya que también ingresan por vía respiratoria y dérmica. Estos agentes tóxicos se bioacumulan en el organismo materno para luego ser transferidos al neonato a través de la lactancia, afectando directamente la salud del binomio madre-infante, además de provocar daños oxidativos en los HUFA de la leche comprometiendo la calidad de este alimento. En la presente tesis, se recolectaron 86 muestras de leche de mujeres con 5 a 10 días posparto residentes del Estado de B.C.S., clasificadas en cuatro grupos según la localidad materna: zona urbana (n = 34), agrícola (n = 23), ribereña (n = 21) y minera (n = 8). Al aplicar un cuestionario, 51 % de la población refirió consumir pescados y mariscos más de dos veces por semana, reflejándose en niveles significativamente más altos de DHA en triglicéridos de leche ( $2.9 \pm 0.07$  %) respecto a las madres que no consumen o consumen menos de 2 veces al mes ( $0.8 \pm 0.03$  %). La leche de madres de la zona ribereña presentó niveles más altos de  $\Sigma n-3$  en triglicéridos ( $3.5 \pm 0.1$  %) en comparación con la zona minera ( $2.8 \pm 0.2$  %), cuyo consumo de productos marinos fue el más alto de las cuatro zonas muestreadas, indicando que los niveles de  $\Sigma n-3$  podrían disminuir por factores ajenos a la dieta, tal como una oxidación acelerada. La leche de la zona urbana registró niveles elevados de aldrina y endrina ( $12.2 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $1.2 \pm 0.2$ ) respecto a la zona agrícola ( $7.1 \pm 1.0 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $0.5 \pm 0.1$ ). La actividad enzimática antioxidante de GPx fue correlacionada con los niveles de  $\beta$ -HCH ( $R^2 = 0.48$ ) y  $\beta$ -clordano ( $R^2 = 0.42$ ) en leche, este último correlacionado a los indicadores de daño oxidativo a lípidos ( $R^2 = 0.39$ ). Los niveles de cadmio en leche fueron correlacionados con la actividad enzimática antioxidante de CAT ( $R^2 = 0.37$ ). Los resultados obtenidos permitirán identificar tendencias de contaminación ambiental y nutrición para la planeación de políticas de salud pública y la reducción de riesgos en grupos poblacionales vulnerables.

**Palabras clave:** fosfolípidos; metales pesados; plaguicidas organoclorados.



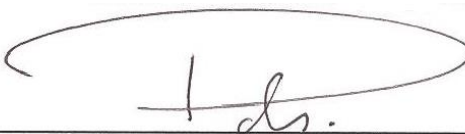
---

Vo.Bo.  
Dra. Elena Palacios Mechetnov

## Summary

Highly unsaturated fatty acids (HUFA) present in breast milk promote an optimal cognitive and visual function in infants. These benefits are attributed mainly to araquidonic acid (20:4n-6, ARA) and docosahexaenoic acid (22:6n-3, DHA) whose concentrations in milk are a result of maternal genetics, environment, and diet. Fish and seafood intake can increase HUFA levels in milk, but they are particularly prone to oxidation when exposed to heavy metals and organochlorine pesticides that are found in contaminated food and water. Exposure to polluted areas can increase heavy metal and pesticide levels in breast milk, as they can also enter the mother's body through the respiratory system and/or skin, bioaccumulate and then transfer to the neonate through nursing. Here, we analyzed 86 human milk samples collected from women within 5 to 10 days postpartum in Baja California Sur, Mexico. The samples were divided in four study groups depending on the maternal residence: urban area (n = 34), agricultural area (n = 23), fishing area (n = 21) and mining area (n = 8). A questionnaire revealed 51 % of the women in this study consumed fish and seafood more than twice a week, and this was reflected in significantly higher levels of DHA in their breast milk triglycerides ( $2.9 \pm 0.07$  %) compared with women that did not consume or ate less than twice per month ( $0.8 \pm 0.03$  %). In relation to maternal residence, women from fishing areas presented higher levels of  $\Sigma n-3$  in breast milk triglycerides ( $3.5 \pm 0.1$  %) compared to the mining area ( $2.8 \pm 0.2$  %), whose intake of marine products was the highest among the four study areas, this indicates that  $\Sigma n-3$  levels in milk may decrease because of other factors besides diet such as an accelerated oxidation. Women from the urban area had higher levels of aldrin and endrin ( $12.2 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  lipids and  $1.2 \pm 0.2$ ) in their milk compared to women from the agricultural area ( $7.1 \pm 1.0 \mu\text{g Kg}^{-1}$  lipids and  $0.5 \pm 0.1$ ). We found a correlation between GPx enzymatic antioxidant activity and  $\beta$ -HCH ( $R^2 = 0.48$ ) and  $\beta$ -clordane ( $R^2 = 0.42$ ) levels in milk, the latter was also correlated with oxidative lipid damage indicators ( $R^2 = 0.39$ ). Cadmium breast milk levels were correlated with CAT enzymatic antioxidant activity ( $R^2 = 0.37$ ). The results obtained enable us to identify environmental pollution and nutrition tendencies that can be helpful in public health policy planning and thereby reduce risks in vulnerable populations.

**Keywords:** *Phospholipids, heavy metals, organochlorine pesticides.*



Vo.Bo.

Dra. Elena Palacios Mechetnov

## **Dedicatoria**

*A todas las mujeres que son madres, y a las que serán madres, porque son la raíz del cambio que este país necesita; las que alimentan y nutren, y las que asumen frecuentemente el rol de educar y formar a cada ciudadano. Porque son el reflejo de nuestros valores y el ícono de nuestras expresiones más mexicanas.*

*Ellas son las primeras en quien hay que invertir para ser una sociedad más sana física, intelectual y emocionalmente, y capacitarlas es una prioridad urgente.*

*Este trabajo es para ellas y para México.*

## Agradecimientos

Al **CONACYT**, por la beca otorgada (Reg. 579479) durante mis estudios de maestría. Al **CIBNOR**, por la aportación de infraestructura y formación académica para realizar este trabajo. Al Proyecto **SALUD-2011-1-161747**, por el financiamiento de esta investigación.

Al **Benemérito Hospital de Especialidades “Juan María de Salvatierra”**, la **Dra. Ibo Fiol Gavaráin** y la **Dra. Zazil Flores Adalpe**, por colaborar en la recolección de muestras.

A la **Dra. Elena Palacios**, por abrirme la puerta al mundo de las ciencias ambientales, brindarme un espacio de aprendizaje y crecimiento profesional, y por ser una directora que lleva al límite el compromiso con sus alumnos. Agradeciendo su disponibilidad en todo momento.

A la **Dra. Lía Méndez**, por sus comentarios enriquecedores, su gran apertura para recibirme y tratar todas mis dudas, y por abandonar su zona de confort para guiarme en esta tesis.

A la **Dra. Edna Nava**, por su apoyo firme y animoso durante mi estancia en Monterrey, por recordarme mis raíces académicas y enseñarme, con su ejemplo, que los nutriólogos también podemos ser contribuyentes importantes en la ciencia; le agradezco el haber abandonado su zona de confort para compartir esta experiencia con el comité tutorial y conmigo.

A la técnica **M. C. Olivia Arjona**, por la capacitación brindada para el análisis de ácidos grasos y su paciencia durante este tramo. Agradezco el intercambio de experiencias, así como los buenos momentos con ella y mis compañeros de laboratorio.

A **Ariadna Sánchez** y **Laura Treviño** por su ayuda en la recolección de muestras y aplicación de cuestionarios.

Al personal del Laboratorio de Espectrofotometría de Absorción Atómica y al equipo del Laboratorio de Estrés Oxidativo, por su importantísima participación en este proyecto, especialmente a los técnicos **M. C. Baudilio Acosta, I.B.Q. Orlando Lugo, Norma Olguín y Tania Gaxiola**, por su amabilidad y profesionalismo.

Al **Dr. Raúl Martínez Rincón** y al **Dr. Ricardo Cerda Flores**, por su paciencia y horas invertidas en ayudarme a entender los análisis estadísticos, y por disminuir mi inseguridad en esta parte del proyecto con sus consejos y su calidez.

A **Florent**, por mantener la calma en los momentos difíciles, aguantar mis largas jornadas de estudio, mi mal humor y mis achaques, y por crecer junto conmigo aprendiendo de errores y aciertos. También por ayudarme a construir el mapa ☺.

A **mi hermana M. C. Carolina Casanova**, por ser mi único apoyo en el inicio de esto, por preocuparse por mí y hacerme un millón de favores durante mi adaptación al CIBNOR, por ser mi primer y último escalón en la cuesta arriba.

A las “esponjas” **Claudia, Gina y Cendy**, que hicieron posible una de las mayores satisfacciones de este posgrado, gracias a su apoyo incondicional, su cariño y protección pude viajar a San Francisco; su presencia en mi vida, vale más que un premio ☺.

A mi madre “**La Guadalupina**”, por respetar mi identidad y ser la porrista oficial de todas mis decisiones, incluyendo las de tipo *kamikaze*. Porque su amor viaja conmigo en todas mis aventuras y sus oraciones siempre abogan por mi bienestar con éxito.

A mi padre, el **Capitán Pablo Casanova** por darme su ejemplo de tenacidad para imponerse al trabajo honrado, en cualquier lugar y en cualquier condición, y hacerme valorar el esfuerzo de hacer las cosas por mí misma.

A **Nairobi**, por ser la compañía ideal para impulsarme a seguir adelante y enfrentarme a todos los *cómos*, por ofrecerme su amistad libre de juicios y mantenerme enfocada en mis quehaceres con su ejemplo y sus consejos. A **Abraham, Pio y Rigel**, por ser amistades serviciales dispuestos a ayudarme en lo que yo necesitara, y porque son personas que contagian su gusto por el trabajo.

A todas **las otras amistades** que me regaló este centro de estudios y que hicieron mi vida más completa y feliz, con quienes guardo buenos momentos de des-estrés y diversión.

Y finalmente, **a toda mi familia** que ha estado de cerca participando de todos mis logros y motivándome a ir por más, aunque yo tenga que sacrificar esa parte de mi tiempo que les pertenece.



## Contenido

<b>Resumen</b> .....	ii
<b>Summary</b> .....	iii
<b>Dedicatoria</b> .....	iv
<b>Agradecimientos</b> .....	v
<b>Contenido</b> .....	vii
<b>Lista de figuras</b> .....	ix
<b>Lista de tablas</b> .....	xi
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	3
2.1 Lactancia materna: cifras mundiales y nacionales.....	3
2.2 Beneficios de la lactancia materna.....	5
2.3 Perfil de lípidos de la leche materna.....	7
2.4 Los HUFA en la leche materna.....	9
2.5 Contaminantes de la leche materna.....	13
2.5.1 Plaguicidas Organoclorados Persistentes (POP).....	15
2.5.2 Metales Pesados (MP).....	20
2.6 Efectos de los contaminantes en la leche materna.....	26
2.7 Antioxidantes en la leche materna.....	30
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	34
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	36
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	37
<b>6. OBJETIVO GENERAL</b> .....	37
6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	38
7.1 Muestreo de leche materna.....	38
7.2 Análisis de laboratorio.....	39
7.2.1 Ácidos grasos.....	39
7.2.2 Plaguicidas organoclorados y metabolitos.....	41
7.2.3 Metales pesados y arsénico.....	41
7.2.4 Actividad enzimática antioxidante.....	42
7.2.5 Indicadores de daño oxidativo a lípidos (TBARS).....	45
7.3 Análisis estadístico.....	45

<b>8. RESULTADOS</b> .....	47
8.1 Descripción de zonas geoeconómicas.....	47
8.2 Descripción de los grupos de estudio .....	48
8.3 Perfil de ácidos grasos (PAG) en leche materna .....	49
8.3.1 PAG (población total).....	49
8.3.2 PAG (zonas geoeconómicas) .....	50
8.4 Niveles de HUFA en leche materna.....	52
8.4.1 Estado nutricional materno .....	52
8.4.2 Edad materna .....	54
8.4.3 Paridad .....	56
8.4.4 Consumo materno de productos marinos.....	57
8.4.5 Tabaquismo materno.....	59
8.5 Plaguicidas organoclorados y metabolitos .....	59
8.6 Metales pesados y arsénico .....	64
8.7 Actividad enzimática antioxidante y TBARS .....	66
8.8 Correlaciones.....	68
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	73
9.1 Ácidos grasos .....	73
9.2 Contaminantes.....	83
9.2.1 Plaguicidas organoclorados y metabolitos.....	86
9.2.2 Metales pesados y arsénico .....	95
9.3 Actividad enzimática antioxidante y TBARS .....	100
9.4 Correlaciones.....	101
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	111
<b>11. RECOMENDACIONES</b> .....	113
<b>12. LITERATURA CITADA</b> .....	115
<b>13. ANEXOS</b> .....	136

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Prevalencia de lactancia exclusiva en niños mexicanos menores de 6 meses de vida.....	5
<b>Figura 2.</b> Estructura básica de una membrana celular.....	10
<b>Figura 3.</b> Esquema de desaturación y elongación de ácidos grasos esenciales de la serie n-6 y n-3 .....	12
<b>Figura 4.</b> Factores de susceptibilidad neonatal ante el estrés oxidativo.....	29
<b>Figura 5.</b> Ingreso de contaminantes ambientales (CA) a la célula y mecanismos moleculares de acción de los antioxidantes enzimáticos .....	31
<b>Figura 6.</b> Estructura del modelo de estudio.....	35
<b>Figura 7.</b> Procedimiento para extracción de lípidos totales.....	40
<b>Figura 8.</b> Sitios de muestreo distribuidos en las cuatro zonas geoeconómicas ...	47
<b>Figura 9.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos y fosfolípidos de leche materna de la población total (n = 86).....	50
<b>Figura 10.</b> Relación n-3/n-6 (A) y PUI (B) de triglicéridos y fosfolípidos de leche materna de la población total (n = 86).....	50
<b>Figura 11.</b> Ácidos grasos (%) de triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas.....	51
<b>Figura 12.</b> Relación n-3/n-6 en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas.....	52
<b>Figura 13.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno.....	53
<b>Figura 14.</b> PUI de triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno.....	54
<b>Figura 15.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna.....	55
<b>Figura 16.</b> PUI en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna.....	56
<b>Figura 17.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al número de partos...	57
<b>Figura 18.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al consumo de pescados y mariscos.....	58

<b>Figura 19.</b> Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al tabaquismo materno..	59
<b>Figura 20.</b> Frecuencia (%) de plaguicidas organoclorados persistentes (POP) en leche materna de la población total (n = 86)	60
<b>Figura 21.</b> Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas	61
<b>Figura 22.</b> Niveles de $\Sigma\text{DDT}$ ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la procedencia materna	61
<b>Figura 23.</b> Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno.	62
<b>Figura 24.</b> Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la paridad.	63
<b>Figura 25.</b> Niveles de HCB ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la frecuencia de consumo de pescados y mariscos.	63
<b>Figura 26.</b> Frecuencia (%) de metales pesados (MP) y arsénico en leche materna de la población total (n = 86)	65
<b>Figura 27.</b> Niveles de MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas	65
<b>Figura 28.</b> Matriz de correlaciones entre los niveles de POP y las variables de respuesta (enzimas antioxidantes y TBARS)	70
<b>Figura 29.</b> Matriz de correlaciones entre POP y variables de respuesta (ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos)	71
<b>Figura 30.</b> Matriz de correlaciones entre MP y metaloides y variables de respuesta (enzimas antioxidantes y TBARS)	72
<b>Figura 31.</b> Matriz de correlaciones entre enzimas antioxidantes y TBARS y variables de respuesta (ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos)	72

## Lista de tablas

<b>Tabla I.</b> Prevalencia de lactancia materna a nivel mundial (UNICEF, 2016). .....	4
<b>Tabla II.</b> Beneficios de la lactancia materna sobre la salud del infante a corto y largo plazo.....	6
<b>Tabla III.</b> Factores que influyen en el contenido y composición de los lípidos de la leche humana.....	8
<b>Tabla IV.</b> Estudios realizados en la península de Baja California Sur para la determinación de plaguicidas organoclorados, metales pesados y metaloides en sedimento, flora y fauna.....	15
<b>Tabla V.</b> Plaguicidas organoclorados persistentes (POP) en el cuerpo humano..	17
<b>Tabla VI.</b> Estudios realizados en el territorio mexicano para la determinación de POP en tejidos y fluidos maternos. ....	19
<b>Tabla VII.</b> Metales pesados (MP) y arsénico en el cuerpo humano.....	20
<b>Tabla VIII.</b> Estudios realizados en el territorio mexicano para la determinación de MP y arsénico en tejidos y fluidos maternos .....	26
<b>Tabla IX.</b> Estudios en México sobre enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica en leche materna .....	33
<b>Tabla X.</b> Definición de las zonas geoeconómicas.....	39
<b>Tabla XI.</b> Distribución de localidades en las cuatro zonas geoeconómicas.....	48
<b>Tabla XII.</b> Perfil sociodemográfico de las cuatro zonas geoeconómicas. ....	49
<b>Tabla XIII.</b> Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna. ....	64
<b>Tabla XIV.</b> Niveles de MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a los factores maternos.....	66
<b>Tabla XV.</b> Actividad enzimática antioxidante y peroxidación lipídica (TBARS) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al ambiente y los factores maternos .....	67
<b>Tabla XVI.</b> Perfil (%) de lípidos de reserva (triglicéridos) y de membrana (fosfolípidos) en leche materna de dos estudios en comparación con los resultados obtenidos. ....	74
<b>Tabla XVII.</b> Consumo aceptable (%) de pescados y mariscos y niveles (%) de $\Sigma n-3$ en triglicéridos de leche de mujeres con 5 a 10 días posparto de las cuatro zonas geoeconómicas. ....	77
<b>Tabla XVIII.</b> Niveles (%) de ARA y DHA en mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad, y su relación con la edad materna. ....	80
<b>Tabla XIX.</b> Niveles (%) de ARA y DHA en leche de mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad, y su relación con la paridad.....	82

<b>Tabla XX.</b> Medias reportadas en estudios nacionales e internacionales de MP y arsénico en leche materna. ....	84
<b>Tabla XXI.</b> Medias reportadas en estudios nacionales de POP en leche materna. ....	85
<b>Tabla XXII.</b> Subclasificación de POP en relación a la frecuencia de muestras positivas, su relación con el LMR y el nivel de toxicidad (OMS, 2010) .....	87
<b>Tabla XXIII.</b> Comparación de la frecuencia (%) y niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) de POP en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S. ....	88
<b>Tabla XXIV.</b> Comparación de la frecuencia (%) y niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) de aldrina y endrina en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S. ....	91
<b>Tabla XXV.</b> Características de las madres que presentaron niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) de metoxicloro .....	92
<b>Tabla XXVI.</b> Niveles aceptables ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) de MP y arsénico en leche materna y agua de consumo humano. ....	95
<b>Tabla XXVII.</b> Estimación de los niveles ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) de plomo en sangre de la población de estudio. ....	97
<b>Tabla XXVIII.</b> Comparación de la frecuencia (%) y niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos) de $\beta$ -HCH, $\gamma$ -clordano y $\beta$ -clordano en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S. ....	106

## 1. INTRODUCCIÓN

La leche humana es el alimento ideal para los infantes gracias a su composición particular de nutrientes y compuestos bioactivos (Academy of Nutrition and Dietetics, 2015). Recientemente, se ha incrementado el interés por el estudio de los HUFA, los cuales han sido asociados al incremento de la agudeza visual y la función cognitiva en neonatos, beneficios que actualmente se atribuyen a la presencia de ARA y DHA en la leche (FAO, 2008). Los infantes no sintetizan estos HUFA en cantidades suficientes (Helland *et al.*, 2003) por lo que dependen de la lactancia materna para satisfacer la Ingesta Adecuada (IA) propuesta por la FAO (2008): 0.2 – 0.3 % de la energía total ingerida (E) para ARA y 0.1 – 0.18 % E para DHA. Para garantizar el cumplimiento de estos requerimientos, los niveles de HUFA en la leche pueden incrementarse mediante el consumo materno de mariscos y pescados como el atún (Lauritzen *et al.*, 2002; FAO, 2008), sin embargo, las mujeres embarazadas o en período de lactancia tienden a evitar este tipo de alimentos debido a que son percibidos como productos contaminados, principalmente por metales pesados como el mercurio (Steuerwald *et al.*, 2000).

De forma similar, es recomendable el consumo de cantidades adecuadas de frutas y verduras durante la lactancia, ya que su aporte de compuestos antioxidantes no enzimáticos como son las vitaminas C y E, los  $\beta$ -carotenos y los polifenoles (Nuutila *et al.*, 2003; Caire-Juvera *et al.*, 2007) neutralizan a los radicales libres y de esta manera protegen a los HUFA de la leche materna contra la oxidación y degradación (Lindmark-Månsson y Åkesson, 2000) inducida por la exposición a los contaminantes ambientales (Abdollahi *et al.*, 2004). De no ser neutralizada por defensas antioxidantes (vitaminas y enzimas), esta oxidación puede producir reacciones en cadena que afectan a proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos adyacentes, que en conjunto producen una severa disfunción de la membrana plasmática y muerte celular (tanto necrosis, como apoptosis inducida) (Segner y Braunbeck, 1998; Valko *et al.*, 2007), y a largo plazo, genotoxicidad y desarrollo de padecimientos crónicos como las

enfermedades cardiovasculares, isquemia, neurodegeneración, carcinogénesis, diabetes mellitus, entre otras afecciones (Abdollahi *et al.*, 2004; Valko *et al.*, 2007). No obstante, los vegetales también pueden estar contaminados con plaguicidas organoclorados persistentes, los cuales han sido ampliamente utilizados en la producción de cultivos para consumo humano (Smith y Gangolli, 2002).

Los metales pesados y plaguicidas organoclorados tienen la capacidad de bioacumularse en el organismo materno y transferirse al infante durante la gestación y la lactancia (Needham y Wang, 2002; LaKind *et al.*, 2004). Para nuestro conocimiento, la carga química corporal (o carga tóxica) de estos contaminantes varía en función de la zona en la que habita la madre (Järup, 2003; Flores y Albert, 2004): en Baja California Sur (B.C.S.) existen zonas mineras, ribereñas-pesqueras y urbanas, donde se han obtenido reportes de la presencia de contaminantes como el mercurio (Kot *et al.*, 1999), plomo (Méndez-Rodríguez *et al.*, 2007), cadmio (Cadena-Cárdenas *et al.*, 2009) y arsénico (Wurl *et al.*, 2014), y aunque B.C.S. no se considera un Estado muy prominente en la producción agrícola, también existen registros de plaguicidas organoclorados en ballenas (Niño-Torres *et al.*, 2009), aves (Rivera-Rodríguez y Rodríguez-Estrella, 2011) y tortugas (Labrada-Martagón *et al.*, 2011) capturadas en diversos puntos de esta entidad federativa. Cada una de estas zonas puede suponer un riesgo de exposición específica a sustancias tóxicas que podrían estar afectando directamente al binomio madre-infante (Nickerson, 2006; Massart *et al.*, 2008) además de alterar la composición bioquímica de la leche como consecuencia de la oxidación de los HUFA (Michalski *et al.*, 2008).

La pregunta de investigación abordada en esta tesis es: ¿Qué relación existe entre los niveles de HUFA y los antioxidantes en leche materna de cada población? ¿Cómo se encuentra afectada esta relación en función de los contaminantes químicos ambientales (i.e. metales pesados y plaguicidas organoclorados) presentes en la leche de mujeres residentes del Estado de B.C.S.?



## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Lactancia materna: cifras mundiales y nacionales

El papel de la leche materna en el desarrollo humano es complejo, por lo que su definición suele depender del enfoque de estudio que se le conceda. Para este trabajo de tesis se describe a la leche materna como el *“alimento ideal para la supervivencia, crecimiento y desarrollo del infante humano y resulta ser específicamente adecuada para la especie por la cantidad y calidad particular de nutrientes presentes en ella, además de su contenido de factores bioactivos no nutritivos que interactúan entre sí de manera dinámica para cubrir las necesidades inherentes a la primera infancia”* (definición propuesta mediante revisión de literatura y consenso entre A. Casanova y E. Palacios). Así, los lípidos, proteínas, hidratos de carbono, vitaminas y minerales constituyen la porción nutricional de la leche, mientras que los compuestos bioactivos (i.e. hormonas, inmunoglobulinas, agentes antiinflamatorios y antimicrobianos, oligosacáridos, citosinas y factores de crecimiento) cumplen la función no nutricional (LaKind *et al.*, 2004; Krechowec *et al.*, 2006; Ballard y Morrow, 2013; AND, 2015).

Algunas de las sustancias mencionadas anteriormente llegan a la leche desde la circulación materna, mientras que otras son sintetizadas en las glándulas mamarias (Savino y Liguori, 2008) abonando importantes beneficios a la salud materno-infantil (Jackson y Nazar, 2006; Gatti, 2008; Oddy *et al.*, 2012; Verduci *et al.*, 2014); a pesar de dichas ventajas, menos del 40 % de los infantes en el mundo reciben lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), y México resulta uno de los países con las prevalencias más bajas (Tabla I) además de alcanzar una tasa de abandono de 73 % en niños mayores de 4 meses de edad (Garfias *et al.*, 2007; OMS, 2015). En contraste, otros países de Latinoamérica como Bolivia y Perú han logrado sostener porcentajes de lactancia materna considerablemente mayores (60 % y 72 %, respectivamente) (Cossío *et al.*, 2012).

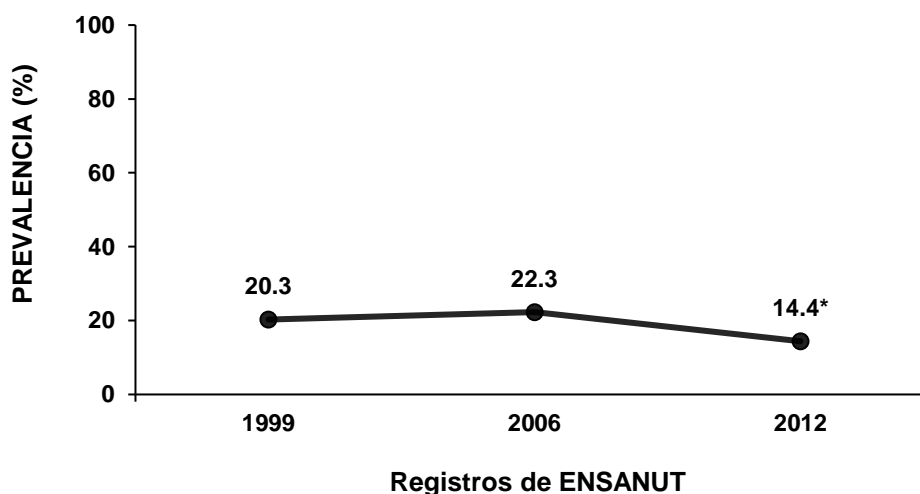
**Tabla I.** Prevalencia de lactancia materna a nivel mundial (UNICEF, 2016).

País	Prevalencia	País	Prevalencia
Chad	0.3 %	Brasil	39 %
Djibouti	1.3 %	Indonesia	42 %
República Dominicana	7 %	Ecuador	44 %
Túnez	9 %	Ghana	46 %
Bélgica	12 %	Guatemala	50 %
México	14 %	Cuba	49 %
Suecia	14 %	Irán	53 %
Belice	15 %	Afganistán	54 %
Estados Unidos	16 %	Liberia	55 %
Dinamarca	17 %	Bolivia	60 %
República Checa	18 %	Uganda	63 %
Ucrania	20 %	Bangladesh	64 %
Canadá	26 %	Mongolia	66 %
España	29 %	Corea	69 %
Nicaragua	31 %	Nepal	70 %
Argentina	33 %	Perú	72 %
Pakistán	38 %	Ruanda	85 %

En México, la tendencia al abandono de la lactancia se encuentra marcada por el crecimiento económico de cada región, donde las mayores tasas ocurren en los Estados más desarrollados (zona norte) y paulatinamente disminuyen en Estados con desarrollo intermedio (zona centro) y bajo (zona sur) (Navarro-Estrella *et al.*, 2003; Garfias *et al.*, 2007; Félix *et al.*, 2011). Dicha tendencia ha ido en aumento a través de los años y puede reflejarse en el cambio de los porcentajes de prevalencia que han sido documentados desde 1999 (Fig. 1) por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT).

Entre los principales factores de riesgo para el abandono de la lactancia materna en México y el resto de Latinoamérica, destacan la actividad laboral fuera de casa (madre), el nivel socioeconómico familiar, la escolaridad materna elevada, ser madre soltera, ser madre menor de 20 años o mayor de 37 años, los conocimientos deficientes o prejuicios sobre la lactancia, por mencionar algunos (Durán *et al.*, 1999; Navarro-Estrella *et al.*, 2003; Garfias *et al.*, 2007; Félix *et al.*, 2011; Espinoza *et al.*, 2014; Castro y Figueiredo, 2015). Otras causas que

persisten indistintamente entre diversos países, son la presencia de pezones agrietados y mastitis, la sensación de producción insuficiente, los partos vía cesárea y la obesidad materna (Burke *et al.*, 2005; Garfias *et al.*, 2007; Félix *et al.*, 2011; Espinoza *et al.*, 2014). En adición a estas causas, se encuentra la preocupación por la presencia de contaminantes químicos en la leche, ya sea de origen recreativo (i.e. alcohol, cafeína, nicotina y cannabis), farmacológico (i.e. medicamentos y radiaciones) o ambiental (i.e. plaguicidas y metales pesados) (Liston, 1998; Waliszewski *et al.*, 1999; Díaz-Gómez, 2005; Díaz-Gómez *et al.*, 2013), pues dicha circunstancia ha inducido durante más de 5 décadas el cuestionamiento sobre la inocuidad de la lactancia materna a nivel mundial (Laug *et al.*, 1951; Needham y Wang, 2002; LaKind *et al.*, 2004; Thundiylil *et al.*, 2007).



**Figura 1.** Prevalencia de lactancia exclusiva en niños mexicanos menores de 6 meses de vida. \*Diferencia significativa con ENSANUT 2006 ( $P < 0.05$ ).

## 2.2 Beneficios de la lactancia materna

Como su definición indica, la leche humana es el alimento ideal para los infantes, por lo que la ausencia de lactancia materna eleva el riesgo de mortalidad infantil asociada a enfermedades del periodo neonatal e incrementa la prevalencia de complicaciones y enfermedades maternas; en relación a esto, se ha planteado

que las mujeres que no amamantan a sus hijos son más propensas a sufrir hemorragias y depresión posparto, además de aumentar las probabilidades de desarrollar cáncer de mama y de ovario a largo plazo (Stuebe, 2009; Cossío *et al.*, 2012; AND, 2015). En relación a la salud del infante (Tabla II), el principal beneficio de la lactancia materna resulta, a corto plazo, en la disminución de la incidencia de infecciones gastrointestinales y respiratorias, otitis media y síndrome de muerte súbita (Cossío *et al.*, 2012; AND, 2015). Por otra parte, la leche materna también ofrece una protección a largo plazo, pues su consumo contribuye a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (celiaquía y diabetes mellitus tipo 1) y padecimientos como la dermatitis atópica y el asma, incluso hasta la etapa de la infancia intermedia (6 a 12 años de edad) (Arora *et al.*, 2000; Landrigan *et al.*, 2002; Gatti, 2008; Savino y Liguori, 2008; Cossío *et al.*, 2012; AND, 2015).

**Tabla II.** Beneficios de la lactancia materna sobre la salud del infante a corto y largo plazo.

	<b>Corto Plazo</b>	<b>Largo Plazo</b>
Disminuye	Infecciones gastrointestinales y respiratorias, otitis media, bajo peso al nacer, enterocolitis necrotizante (en prematuros), síndrome de muerte súbita	Enfermedades autoinmunes (DM1 <sup>1</sup> , celiacía) *, asma*, dermatitis atópica, sobrepeso y obesidad*, comorbilidades asociadas al exceso de peso (DM2 <sup>2</sup> , HTA <sup>3</sup> , HC <sup>4</sup> ) *
Promueve	Desarrollo neurológico y visual, autorregulación de balance energético y peso saludable, maduración de defensas intestinales	Mejoramiento de coeficiente intelectual, diferenciación controlada de pre-adipocitos

<sup>1</sup>Diabetes Mellitus tipo 1; <sup>2</sup>Diabetes Mellitus tipo 2; <sup>3</sup>Hipertensión arterial; <sup>4</sup>Hipercolesterolemia. \*Asociaciones que requieren más estudios.

Un beneficio adicional de la lactancia materna, tanto a corto como a largo plazo, es el mejoramiento del coeficiente intelectual en los infantes amamantados que, según estudios persiste hasta los 5 (Quinn *et al.*, 2001; Kramer *et al.*, 2008) e incluso hasta los 10 años de edad (Whitehouse *et al.*, 2010; Oddy *et al.*, 2011) en

comparación a los niños alimentados con fórmulas lácteas, siendo más significativo a medida que aumenta la duración de la lactancia (Quinn *et al.*, 2001; Oddy *et al.*, 2012). Dicho efecto fue observado por primera vez a finales de la década de 1920 (Hoefler y Hardy, 1929) y actualmente se atribuye a la presencia de los HUFA en la leche materna, particularmente ARA y DHA (Quinn *et al.*, 2001; Oddy *et al.*, 2012). El contenido específico de estos HUFA (ARA y DHA) en la leche humana se ha vinculado a beneficios aún más perdurables como la programación de la presión sanguínea y el metabolismo de la glucosa hasta la etapa adulta (Horta y Victora, 2013).

### **2.3 Perfil de lípidos de la leche materna**

Al nacimiento del infante, el brote de leche ocurre en pequeños volúmenes, por lo que la secreción de lípidos totales es baja (Bitman *et al.*, 1983; Picciano, 2001). Alrededor de la cuarta semana posparto, los lípidos incrementan su secreción para satisfacer las demandas energéticas del neonato (Koletzko *et al.*, 2001; Picciano, 2001) y al término de la semana seis, la leche puede considerarse como “completamente madura” (Ballard y Morrow, 2013). A partir de este momento, todos los cambios en su composición, tanto de lípidos como de otros nutrientes, ocurrirán de manera sutil (Aydin *et al.*, 2006; Ballard y Morrow, 2013), tal como se ha descrito en estudios longitudinales como el de Mitoulas *et al.* (2002), quienes reportaron un promedio anual de  $\pm 37 \text{ g L}^{-1}$  de lípidos en leche de mujeres australianas.

Entre los componentes digeribles mayormente presentes en la leche materna (lípidos, proteínas y lactosa), los lípidos resultan los macronutrientes más variables en cuanto a su contenido y composición (Jensen, 1983; Picciano, 2001; Mitoulas *et al.*, 2002; Hassiotou *et al.*, 2013). Esta variabilidad se debe a diversos factores descritos en la tabla III (Bitman *et al.*, 1983; Fidler y Koletzko, 2000; Picciano, 2001; Kim y Friel, 2012), pero cabe mencionar que la dieta y las reservas adiposas de la madre son la fuente principal de lípidos durante la formación de

leche, por lo que suelen ser el mayor determinante del contenido y composición de los ácidos grasos contenidos en ella (Fidler y Koletzko, 2000; Picciano, 2001; Kim y Friel, 2012); otros mecanismos que participan en el aporte de lípidos, aunque menos predominantes, son la síntesis *de novo* y el metabolismo hepático resultante de la ingesta de ácidos grasos (Kim y Friel, 2012).

**Tabla III.** Factores que influyen en el contenido y composición de los lípidos de la leche humana. Tomado de Picciano (2001).

<b>Factor</b>	<b>Influencia</b>
Duración de gestación	Los nacimientos prematuros promueven una mayor secreción de HUFA
Etapa de lactancia	Durante las primeras semanas de lactancia, las concentraciones de fosfolípidos y colesterol son más elevadas
Paridad	El nacimiento de varios hijos está asociado con una síntesis endógena de ácidos grasos reducida
Volumen secretado	Altos volúmenes de leche están asociados con bajos contenidos de lípidos
Tomada de leche	Durante una toma de leche, el contenido de lípidos incrementa paulatinamente
Dieta materna	Las dietas bajas en grasa incrementan síntesis endógena de ácidos grasos de cadena media
Estado nutricional-energético materno	Una alta ganancia de peso durante el embarazo está asociada con una mayor secreción de lípidos en la leche

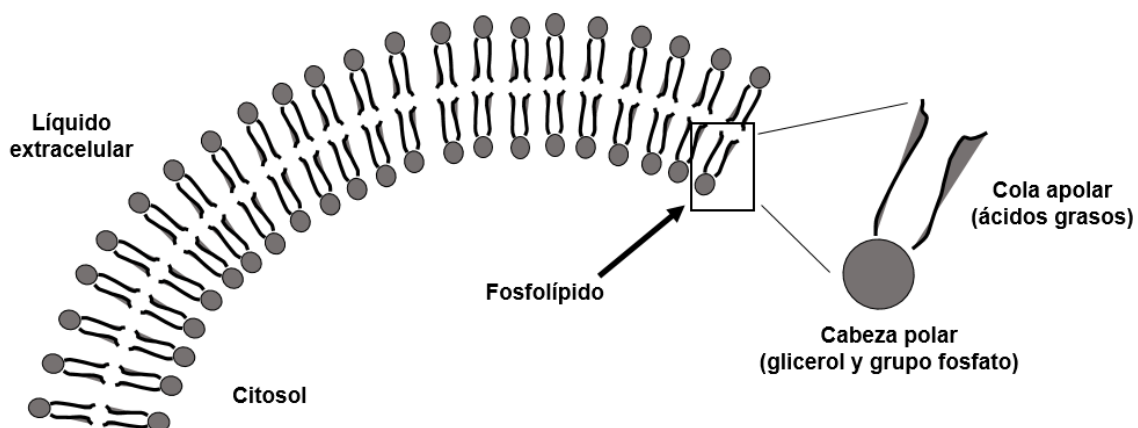
Los lípidos son enviados a la leche materna principalmente como triglicéridos (98 %), fosfolípidos (0.8 %) y colesterol (0.5 %) y constituyen la principal fuente de energía para el infante, ya que aportan desde 40 hasta 55 % de la energía total ingerida (Bitman *et al.*, 1983; Jensen, 1999; Koletzko *et al.*, 2001; LaKind *et al.*, 2004; Kim y Friel, 2012). A su vez, estos macronutrientes tienen la capacidad de prolongar la sensación de saciedad por medio de la disminución de la motilidad intestinal, así como del vaciado gástrico (FAO, 2008). Por su parte, los ácidos grasos adquieren relevancia en la descripción de los lípidos de la leche materna, ya que por un lado cumplen funciones energéticas y por otro, ejercen funciones específicas en la salud humana (FAO, 2008).

En la leche materna, los ácidos grasos saturados (SFA, por sus siglas en inglés) conforman la mayor parte de los lípidos (42 a 44 %), siendo el ácido palmítico (16:0, PA) el constituyente predominante (Bitman *et al.*, 1983; Koletzko *et al.*, 2001) y en cantidades ligeramente inferiores (30 a 32 %) se encuentran los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA, por sus siglas en inglés) representados principalmente por el ácido oleico (18:1n-9, OA) (Koletzko *et al.*, 2001). El resto de los lípidos en la leche materna corresponde a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) (Bitman *et al.*, 1983; Kim y Friel, 2012). Los PUFA pueden ser clasificados en 12 familias diferentes dependiendo de la posición de sus dobles enlaces (Gunstone, 1999; FAO, 2008), pero sólo aquellos que pertenecen a las familias n-6 y n-3 adquieren trascendencia en la salud y nutrición humana, especialmente el ácido linoleico (18:2n-6, LA) y el ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3, ALA) (FAO, 2008) ya que, entre otras funciones, son precursores de los HUFA (Bitman *et al.*, 1983; Koletzko *et al.*, 2001; FAO, 2008).

#### **2.4 Los HUFA en la leche materna**

Diversos estudios se han enfocado en analizar el perfil de lípidos de la leche humana ya que es considerado el estándar de oro para la fabricación de fórmulas lácteas (Bitman *et al.*, 1983; Fidler y Koletzko, 2000; FAO, 2008). Aunque el ARA y el DHA se encuentran en proporciones que oscilan entre el 1 % y el 3 % en la leche materna (Granot *et al.*, 1999; Fidler y Koletzko, 2000), desempeñan un papel sustancial en el desarrollo infantil, el cual es propio de su capacidad para modificar la composición, permeabilidad y función de las membranas celulares (en particular el DHA), así como de participar en la modulación del sistema inmune mediante la síntesis de eicosanoides (en particular el ARA) (Bitman *et al.*, 1983; Uauy *et al.*, 2000; Koletzko *et al.*, 2001; Das, 2003; FAO, 2008; Félix *et al.*, 2011; Ballard y Morrow, 2013). En general, los ácidos grasos no sólo son componentes energéticos, sino que también participan en el ensamblaje de las membranas plasmáticas, lo que los convierte en importantes elementos estructurales y funcionales de las mismas (Fig. 2) (FAO, 2008; van Meer *et al.*, 2008). La

composición de dichas membranas cambia con la ingesta de ARA y DHA, pues una vez que éstos son asimilados en el organismo, van reemplazando a otros ácidos grasos unidos a los fosfolípidos de las bicapas lipídicas de las membranas (Das, 2003; Horta y Victora, 2013) y de esta manera, influyen en funciones celulares tales como la modificación de la actividad enzimática, los sistemas de transporte, la actividad de receptores, los canales iónicos y así también en las vías de transducción de señales (FAO, 2008).



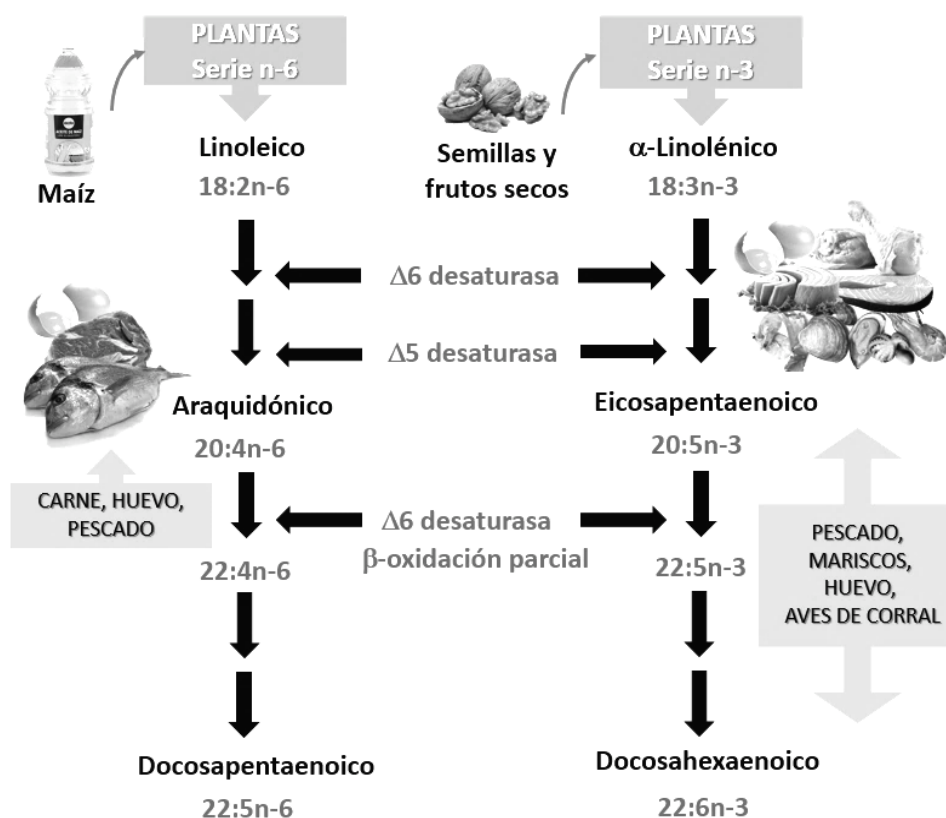
**Figura 2.** Estructura básica de una membrana celular. Los fosfolípidos que componen a las bicapas lipídicas de las membranas están conformados por una cabeza polar (glicerol y grupo fosfato) y una cola apolar (dos cadenas de ácidos grasos) donde pueden encontrarse los HUFA (ARA o DHA). Adaptado de van Meer *et al.* (2008).

En relación a los efectos específicos de ARA y DHA, se sabe que tienen la capacidad de regular la fluidez y funcionalidad de las células del músculo esquelético, permitiendo una asimilación eficiente de glucosa para favorecer niveles posprandiales más saludables, lo que contribuye a disminuir el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, falla de las células  $\beta$  del páncreas y eventualmente, diabetes mellitus tipo 2 (Horta y Victora, 2013). Por otra parte, los HUFA (especialmente el DHA) suelen acumularse en la corteza cerebral y retina de los infantes amamantados para promover un buen desarrollo cognitivo y



agudeza visual mediante la preservación del óptimo funcionamiento de las membranas sinápticas (Oddy *et al.*, 2012; Horta y Victora, 2013).

Recientemente, se ha propuesto una Ingesta Adecuada (IA) de ácidos grasos en infantes con 0 a 6 meses de vida de 0.4 – 0.6 % para ARA, y de 0.2 – 0.36 % para DHA, tomando como referencia las concentraciones observadas en las muestras de leche materna que han sido analizadas en diversos estudios alrededor del mundo (FAO, 2008). No obstante, la dieta materna influye de manera importante en la presencia y proporción de ácidos grasos n-6 y n-3 (Kim y Friel, 2012), y, por lo tanto, del contenido de HUFA en la leche (FAO, 2008). El ARA y el DHA son sintetizados principalmente en el hígado a partir de un PUFA de la serie n-6 (18:2n-6, LA) y un PUFA de la serie n-3 (18:3n-3, ALA), respectivamente (FAO, 2008). A su vez, LA y ALA se consideran ácidos grasos esenciales (EFA, por sus siglas en inglés) ya que no pueden sintetizarse *de novo* en mamíferos y deben obtenerse a través de la dieta (i.e. plantas, semillas y frutos secos) (FAO, 2008; Catalá, 2010; Kim y Friel, 2012). La síntesis de HUFA a partir de los precursores tipo PUFA se realiza gracias a la acción de las elongasas y desaturasas que participan en las rutas metabólicas de síntesis (Fig. 3) (Bitman *et al.*, 1983; Koletzko *et al.*, 2001), sin embargo, su tasa de síntesis, tanto para adultos como para niños, resulta aún baja (1 – 5 %) especialmente en el caso del DHA, cuyo rendimiento de transformación a partir de ALA es de 0.05 % (Pawlosky *et al.*, 2001) y puede disminuir cuando la dieta excede los requerimientos de este PUFA (Hamosh y Salem, 1998; FAO, 2008).



**Figura 3.** Esquema de desaturación y elongación de ácidos grasos esenciales de la serie n-6 y n-3. La fuente principal de ácido linoleico (18:2n-6) y  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3) proviene de aceites vegetales, semillas y frutos secos, mientras que los HUFA (ARA y DHA) son sintetizados en los tejidos animales mediante la acción de las desaturasas y elongasas. Adaptado de Innis (2008).

En relación a la influencia de los hábitos alimentarios sobre las concentraciones de ARA y DHA, se ha reportado en estudios con ratones, que una dieta rica en colesterol, ácidos grasos *trans* y grasas totales puede disminuir la actividad de las desaturasas y elongasas (Anderson *et al.*, 1975; Huang *et al.*, 1985; Garg *et al.*, 1986; FAO, 2008), y que además, las dietas bajas en grasa y altas en hidratos de carbono pueden promover la actividad del complejo enzimático de ácido graso sintasa para la síntesis *de novo* en las glándulas mamarias, dando como resultado una leche rica en ácidos grasos de cadena media (C6 a C10) e intermedia (C12 y C14) a partir de acetil-Coa como fuente

principal de carbonos (Fidler y Koletzko, 2000; Koletzko *et al.*, 2001; Picciano, 2001; Kim y Friel, 2012). Asimismo, otros hábitos de consumo como el alcohol (Pawlosky y Salem, 2004) y el tabaco (Agostoni *et al.*, 2008) también influyen de manera negativa en las concentraciones tisulares y sanguíneas de HUFA, tanto en madres como en infantes (FAO, 2008).

## **2.5 Contaminantes de la leche materna**

De manera generalizada, se define como contaminante de la leche materna a los agentes infecciosos (i. e. *Mycobacterium tuberculosis*, Virus de la Hepatitis B y Virus de Inmunodeficiencia Humana) y tóxicos (i.e. xenobióticos) que pueden representar un riesgo a la salud del infante (Jensen, 1983; Needham y Wang, 2002; Nickerson, 2006). Desde los primeros reportes realizados en los inicios de 1950 (Laug *et al.*, 1951), y a medida que ha incrementado la capacidad analítica de los métodos de laboratorio existentes (Needham y Wang, 2002), se han identificado cientos de químicos volátiles en la leche humana sugiriendo un panorama de contaminación mucho más amplio del esperado (Pellizzari *et al.*, 1982). Entre los contaminantes más frecuentemente detectados en leche materna, se encuentran los plaguicidas organoclorados persistentes, los metales pesados y metaloides, los bifenilos policlorados, las dioxinas, los dibenzofuranos y los éteres de difenilo polibromados (Jensen, 1983; Landrigan *et al.*, 2002; Massart *et al.*, 2008).

Normalmente, estos compuestos se dispersan en el medio ambiente por la actividad humana y en menor medida por desplazamiento natural (Järup, 2003; Paustenbach y Galbraith, 2006; Thundiyil *et al.*, 2007). Para nuestro interés, los plaguicidas organoclorados persistentes (POP), los metales pesados (MP) y los metaloides como el arsénico, tienen la capacidad de ingresar en el organismo de la madre por vía respiratoria, digestiva y/o dérmica (Needham y Wang, 2002; CEC, 2011) y se transportan en la circulación sanguínea, ya sea unidos a proteínas acarreadoras como la albumina y las lipoproteínas, o de manera libre (Needham y

Wang, 2002), alojándose en tejidos y órganos dependiendo de la vascularización y contenido de grasa de los mismos, así como del tipo y temporalidad de la exposición ambiental materna (Needham y Wang, 2002). Durante el proceso de lactogénesis (i.e. formación de leche), los POP, MP y metaloides se pueden transferir desde la sangre hacia la leche (especialmente los POP), lo cual sirve como un mecanismo de desintoxicación materna (Needham y Wang, 2002) pero, por otro lado, aumenta el riesgo de disminuir la calidad de este alimento además de afectar directamente a la salud de los infantes (LaKind *et al.*, 2004; Thundiyil *et al.*, 2007).

Para que un contaminante se integre en la leche materna, debe reunir ciertas propiedades físico-químicas que interactúan entre sí para influir en su incorporación desde el plasma materno (Jensen, 1983; Landrigan *et al.*, 2002; Needham y Wang, 2002; Solomon y Weiss, 2002): bajo peso molecular, solubilidad en compuestos lipídicos, capacidad de bioacumulación y cierto grado de ionización. Los niveles de POP en la leche materna suelen ser un reflejo de su afinidad por los compuestos lipídicos (Jensen, 1983; Jorgenson, 2001; Waliszewski *et al.*, 2001; Landrigan *et al.*, 2002) y su principal ruta de excreción, tanto en humanos como en otros mamíferos, es la secreción de leche (Jensen, 1983; Jorgenson, 2001). En cuanto a los contaminantes no liposolubles (i.e. MP y arsénico), su principal mecanismo de introducción y movilización dentro del organismo humano (madre e infante), ocurre mediante su afinidad a las proteínas de la leche y eritrocitos, por lo que a diferencia de los contaminantes lipofílicos, suelen encontrarse en menores concentraciones (Jensen, 1983; Needham y Wang, 2002).

En B.C.S., el panorama de exposición ambiental (Tabla IV) se ha concentrado principalmente en estudios dirigidos a suelos y especies centinelas, por lo que sólo existe un par de registros de la presencia de POP, MP y metaloides en la leche materna de esta región (Gaxiola-Robles *et al.*, 2014b; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016).

**Tabla IV.** Estudios realizados en la península de Baja California Sur para la determinación de plaguicidas organoclorados, metales pesados y metaloides en sedimento, flora y fauna.

Autor	Año	Región	Contaminante	Entidad
Kot <i>et al.</i>	1999	La Paz	Hg	Sedimento
Shumilin <i>et al.</i>	2001	La Paz	As	Sedimento
Sánchez-Rodríguez <i>et al.</i>	2001	Loreto	As	Alga marina
Méndez <i>et al.</i>	2006	La Paz	Cd	Almeja
Kampalath <i>et al.</i>	2006	Bahía Magdalena	Hg total, MeHg	Tortuga, alga marina y sedimento
Méndez-Rodríguez <i>et al.</i>	2007	Bahía Magdalena	Pb, Cd	Almeja
Niño-Torres <i>et al.</i>	2009	Golfo de California	$\Sigma$ HCH ( $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -, $\delta$ -), clordanos ( $\alpha$ - y $\delta$ -), ciclodienos, $\Sigma$ DDT, heptacloros, HCB y metoxicloro	Ballena
Rodríguez-Meza <i>et al.</i>	2009	Bahía Concepción	As	Sedimento
Cadena-Cárdenas <i>et al.</i>	2009	Golfo de California	Cd, Pb	Mejillón, almeja
Ley-Quiñónez <i>et al.</i>	2011	Puerto López Mateos	Cd, Hg, Pb	Tortuga
Labrada-Martagón <i>et al.</i>	2011	Bahía Magdalena, Punta Abreojos	$\Sigma$ HCH, clordanos, ciclodienos, $\Sigma$ DDT, heptacloros, HCB y metoxicloro	Tortuga
Rivera-Rodríguez y Rodríguez-Estrella	2011	Laguna San Ignacio	$\Sigma$ HCH, clordanos, ciclodienos, $\Sigma$ DDT, heptacloros, HCB y metoxicloro, Cd	Águila pescadora
Wurl <i>et al.</i>	2014	San Antonio, El Triunfo	As	Agua
Gutiérrez-Caminero <i>et al.</i>	2015	San Antonio, El Triunfo	Pb	Sedimento, rocas

Hg = Mercurio, MeHg = Metilmercurio, Cd = cadmio, Pb = plomo, As = arsénico,  $\Sigma$ HCH = Hexaclorociclohexanos,  $\Sigma$ DDT = Diclorodifeniltricloroetanos, HCB = Hexaclorobenceno.

### 2.5.1 Plaguicidas Organoclorados Persistentes (POP)

Los POP fueron fabricados y comercializados desde los años 20's en diversas partes del mundo, pero no fue sino hasta los años 60's que su toxicidad se consideró como un riesgo a la salud humana (Costa y Fattori, 2010; Arslan-Alaton y Olmez-Hanci, 2013). En general, los efectos nocivos causados por POP han sido analizados en estudios epidemiológicos, en donde el estilo de vida y el historial médico de las poblaciones juegan un papel relevante (Dehn *et al.*, 2005).

Diversas investigaciones han mencionado que la exposición humana a los POP puede aumentar el riesgo de desarrollar padecimientos neurodegenerativos, inmunotoxicidad, disminución de la capacidad reproductiva, disrupción endócrina, problemas en el neurodesarrollo fetal e infantil, además de una variedad de cánceres (Dehn *et al.*, 2005; Mustafa *et al.*, 2010; Pathak *et al.*, 2010; Androutsopoulos *et al.*, 2013).

Los POP pueden ser incluidos en la definición de Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP), ya que son *compuestos orgánicos sintéticos que se dispersan ampliamente en el ambiente*, gracias a su resistencia a la degradación biológica, química y fotolítica (Polder *et al.*, 2008). Su persistencia ambiental es determinada por su vida media en los suelos (Jorgenson, 2001), además de permanecer también en aire y agua por largos períodos de tiempo que varían desde meses hasta más de una década (Thundiyil *et al.*, 2007), viajando largas distancias en un ciclo de evaporación-condensación denominado “destilación global” o “grasshoppering effect”, pues una vez liberados en el entorno, se evaporan con el aumento de las temperaturas ambientales y se transportan en el viento hasta condensarse en sitios lejanos con temperaturas más bajas (Wania y Mackay, 1993; Harner *et al.*, 1999; Jorgenson, 2001). Mediante este ciclo, logran bioacumularse en los tejidos grasos de las especies y se biomagnifican a través de las cadenas tróficas causando efectos adversos al medio ambiente y a la salud humana (Thundiyil *et al.*, 2007; Polder *et al.*, 2008).

Desde los años 70's los COP han sido limitados en varios países y en 2004 algunos de ellos fueron prohibidos por 151 países a través del Convenio de Estocolmo (Thundiyil *et al.*, 2007). En 2011, la Comisión para la Cooperación Ambiental (CEC, por sus siglas en inglés) instauró un estudio de biomonitoreo trinacional que incluyó a Canadá, Estados Unidos y México con dos objetivos principales: (1) evaluar la exposición a los COP y a ciertos metales de interés (i.e. plomo, cadmio, mercurio y níquel) en mujeres primíparas, y (2) mejorar la capacidad de los laboratorios analíticos en México para monitorear los COP

incluidos en el Convenio de Estocolmo, lo cual promovería la generación de bases de datos comparables entre los tres países participantes (CEC, 2011).

De acuerdo a su estructura química y para los fines del presente trabajo, los POP pueden clasificarse en siete grupos de estudio (Tabla V): ciclodienos (i.e. aldrina, dieldrina, endrina, endrina aldehído, endrina cetona, endosulfán I y II); dicloro-difenil-tricloro-etanos (i.e. DDT, DDE y DDD); heptacloros (i.e. heptacloro y  $\beta$ -heptacloro epóxido); hexaclorociclohexanos (isómeros  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -); clordanos (isómeros  $\beta$ - y  $\delta$ -); hexaclorobenceno (HCB); y metoxicloro (Labrada-Martagón *et al.*, 2011; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016).

**Tabla V.** Plaguicidas organoclorados persistentes (POP) en el cuerpo humano.

POP	Fuentes de exposición	Bioacumulación y movilización	Excreción
Ciclodienos, $\Sigma$ DDT, $\Sigma$ Heptacloros, $\Sigma$ HCH, $\Sigma$ Clordanos, HCB y Metoxicloro	Alimentos de origen animal altos en grasa, cultivos y hogares fumigados, sitios de desechos, tabaco contaminado	Tejido adiposo, sangre (eritrocitos y plasma), hígado, cuerpo lúteo (ovario), placenta, líquido amniótico, cordón umbilical, glándulas mamarias, médula ósea, cerebro, corazón, piel	Orina, heces, semen, leche

Referencias: (Taguchi y Yakushiji, 1988; IPCS, 1992; Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas, 1993b, 1995, 1993a; Jorgenson, 2001; ATSDR, 2002, 2013; Instituto Nacional de Ecología, 2004; Cerrillo *et al.*, 2005; Massart *et al.*, 2008; Lema, 2011; CDC, 2016).

En humanos, la ingestión de alimentos de origen animal y la inhalación de vapores representan las vías de exposición más frecuentes a los POP (Albert, 1981; Thundiyil *et al.*, 2007) y éstos pueden absorberse con facilidad en un rango de 50 a 95 %, dependiendo de la presencia de grasa corporal donde puedan ser almacenados (Albert, 1981). Desde 1950 han sido encontrados en el 100 % de las muestras de leche materna analizadas en diversos países (Laug *et al.*, 1951; Albert, 1981; LaKind *et al.*, 2004; Massart *et al.*, 2008). A su vez, la leche humana puede considerarse una vía de exposición de alta dosis, ya que tiene cantidades

elevadas de lípidos en su composición y puede ser la única fuente de alimento para los neonatos, quienes representan el tope de la cadena alimenticia y reciben en la leche los contaminantes que han sido concentrados y transferidos de una especie a otra durante mucho tiempo (Szokolay *et al.*, 1977; Jensen, 1983; Paustenbach y Galbraith, 2006; Thundiyil *et al.*, 2007). En relación a esto, estudios como el de Szokolay *et al.* (1977) han estimado que los infantes podrían estar teniendo una Ingesta Diaria Aceptable (IDA) de  $\Sigma$ DDT hasta 8.2 veces mayor que la determinada para adultos, a través de la lactancia.

En un reporte de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, "*Pesticidas en la Dieta de los Infantes y Niños*" (1993), se examinaron diferencias puntuales entre la sensibilidad de los infantes y la sensibilidad de los adultos en relación a la exposición de plaguicidas (Landrigan, 2016), concluyendo que existen cuatro importantes características que le dan a los infantes una mayor susceptibilidad frente a los pesticidas (Jensen, 1983; Paustenbach y Galbraith, 2006; Thundiyil *et al.*, 2007; Landrigan, 2016): (1) ingestas mayores de contaminantes por menor efecto de dilución corporal, (2) excreción ralentizada de contaminantes por vías metabólicas inmaduras, (3) procesos de desarrollo acelerados y susceptibles de interrupción, y (4) mayor temporalidad de exposiciones futuras.

Aunque su uso ha sido restringido en muchos países industrializados, la producción y exportación de POP puede continuarse en cualquier lugar según las regulaciones que existan para cada pesticida en determinadas naciones (Cerrillo *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2007). El caso del DDT a nivel mundial resulta peculiar ya que, aunque había sido prohibido en muchos países, la Convención de Estocolmo en conjunto con la OMS y el Programa Ambiental de las Naciones Unidas (UNEP, por sus siglas en inglés), reconsideraron su reintroducción en el 2007 para el combate a la malaria en países endémicos de especies vectores (OMS, 2011), pues se ha documentado que el uso regulado de este POP ha salvado más vidas infantiles de las que podría perjudicar (Thundiyil *et al.*, 2007) y resulta más eficaz y



costo-efectivo que los plaguicidas alternativos (piretroides, carbamatos y organofosforados) (OMS, 2011). En el territorio nacional se han conducido estudios exploratorios principalmente en la región sur (Tabla VI) y recientemente se ha publicado la primera investigación sobre POP en leche materna de la península de B.C.S (Castillo-Castañeda *et al.*, 2016).

**Tabla VI.** Estudios realizados en el territorio mexicano para la determinación de POP en tejidos y fluidos maternos.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Región</b>	<b>POP</b>	<b>Tejido/fluido</b>
Waliszewski <i>et al.</i>	1995	Veracruz	$\beta$ - HCH, $\gamma$ -HCH, DDT y DDE	Tejido adiposo (post-mortem)
Pardío <i>et al.</i>	1998	Veracruz	DDT y DDE	Leche
López-Carrillo <i>et al.</i>	2001	Morelos	DDT y DDE	Leche, sangre
Waliszewski <i>et al.</i>	2002	Veracruz	HCB, $\beta$ - HCH, DDT y DDE	Leche, sangre
Prado <i>et al.</i>	2004	D. F.	$\beta$ - HCH, dieldrina, aldrina, heptacloro, DDT y DDE	Leche
Rodas-Ortíz <i>et al.</i>	2008	Yucatán	DDE, $\gamma$ -clordano y $\beta$ - HCH	Leche
Castillo-Castañeda <i>et al.</i>	2016	B.C.S.	$\Sigma$ HCH, $\Sigma$ clordano, $\Sigma$ ciclodienos, $\Sigma$ DDT, $\Sigma$ heptacloro, HCB y metoxicloro	Leche

En México, el uso de plaguicidas se inició a mediados de los años 40 y los POP entraron en auge entre las décadas de 1950 y 1970 (Díaz-Barriga *et al.*, 2003). Con el tiempo se logró fabricar la mayoría de los productos de consumo nacional, además de exportarse a otros países (Calva y Torres, 1998). En 1991 se decretó a través del Diario Oficial de la Federación (DOF) la prohibición de la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de aldrina, dieldrina y endrina, así como la restricción de endosulfán, metoxicloro, lindano y DDT, estos dos últimos limitados a su uso en campañas sanitarias para control de vectores (DOF, 1991); y para 1995 comenzó a promoverse la eliminación total de DDT y clordano (PNI/SEMARNAT, 2007). Respecto al heptacloro y al HCB, la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST) no cuenta con registros históricos de su uso, por lo que estos POP se consideran no autorizados en el país (Anexo A).

### 2.5.2 Metales Pesados (MP)

El término “metal pesado” no ha sido definido por un organismo internacional, por lo que puede resultar impreciso según el reporte técnico elaborado en el año 2002 por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés) (Sharma y Agrawal, 2005). Los metales tienen características fisicoquímicas que determinan sus propiedades biológicas y toxicológicas, además de su dispersión ambiental (Duffus, 2002). La principal amenaza a la salud humana proviene de la exposición a MP como el mercurio (Hg), el plomo (Pb) y el cadmio (Cd), así como del metaloide arsénico (As) (Järup, 2003). Estos metales son producto de la intemperización de las rocas y de la actividad volcánica y se distribuyen en la superficie terrestre de manera natural, acumulándose principalmente en agua y sedimentos (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Costa y Fattori, 2010); no obstante, el aumento de las actividades humanas que resulta de la industrialización y urbanización (Anexo A) han intensificado su distribución en el medio ambiente hasta 3 a 10 veces más que las fuentes originales (como es el caso del Cd), causando contaminación en áreas donde es poco probable que estos elementos lleguen por desplazamiento natural (Pradosh y Anumapa, 2002; Waisberg *et al.*, 2003; Sharma y Agrawal, 2005).

**Tabla VII.** Metales pesados (MP) y arsénico en el cuerpo humano.

<b>MP y arsénico</b>	<b>Fuentes de exposición</b>	<b>Bioacumulación</b>	<b>Excreción</b>
Hg, Cd, Pb, As	Alimentos de origen marino y cultivos contaminados, agua, aire contaminado, amalgamas dentales <sup>Hg</sup> , tabaco	Eritrocitos, tracto alveolar, hígado, riñón, SNC, SNP, huesos, dientes, cerebro, placenta, cordón umbilical, piel cabello y uñas	Heces, orina, leche, bilis

Superíndices Hg = exposición específica; SNC = Sistema Nervioso Central; SNP = Sistema Nervioso Periférico. Referencias: (Fergusson, 1990a, 1990b; Clarkson, 1992; Järup, 2003; Sharma y Agrawal, 2005; ATSDR, 2007; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Kippler *et al.*, 2012).

Al igual que los POP, la ingestión de agua y alimentos contaminados representa la ruta principal de exposición a Hg, Cd, Pb y As en humanos, especialmente en poblaciones indirectamente expuestas, es decir, aquellas personas cuya actividad laboral no implica un riesgo de exposición (Tabla VII) (Fergusson, 1990b; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008).

Estos compuestos también comparten las características de persistencia y bioacumulación, además de transferirse a través de las cadenas tróficas, tal como lo hacen los POP (Fergusson, 1990b; Sharma y Agrawal, 2005); sin embargo, los MP y los metaloides se movilizan de manera diferente en el organismo humano gracias a su afinidad a las proteínas, lo que les permite viajar a través de los glóbulos rojos u otros componentes del plasma hasta acumularse en órganos y tejidos muy diversos, incluyendo huesos, dientes, uñas y cabello (Fergusson, 1990b; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). Esta característica principal resulta relevante para determinar la distribución corporal y los mecanismos de eliminación y excreción, como ejemplo, las variantes orgánicas del Hg tienen una mayor afinidad a los glóbulos rojos, mientras que sus variantes inorgánicas se unen con mayor facilidad a las proteínas plasmáticas (Holmberg *et al.*, 1998).

Los niveles de Pb, Hg y Cd en leche materna apenas suelen representar entre 10 y 20 % de lo que circula en la sangre de la madre (Namihira *et al.*, 1993; Needham y Wang, 2002), por lo que tiende a ocurrir una exposición más crítica en la gestación y no durante la lactancia (Needham y Wang, 2002; Castro y Figueiredo, 2015). A razón de este fenómeno, los MP y los metaloides son considerados como buenos indicadores prenatales de exposición ambiental (Solomon y Weiss, 2002; Černá *et al.*, 2007) y de acuerdo a diversos estudios, el ambiente y la dieta locales, la condición socioeconómica y los hábitos maternos influyen fuertemente en la concentración de estos agentes tóxicos en leche materna (Massart *et al.*, 2008).

Tanto los fetos como los infantes poseen una barrera hematoencefálica en pleno desarrollo e inmadura, por lo que los MP pueden atravesarla y ejercer

efectos neurotóxicos incluso a bajas concentraciones, especialmente en el caso del Pb y el Hg (Järup, 2003; Sharma y Agrawal, 2005; Brender *et al.*, 2006); algunas de las manifestaciones de esta alteración son la confusión mental, disminución de la función cognitiva, hiperactividad, encefalopatía con letargo, así como desórdenes de comportamiento como agresión y psicosis (Järup, 2003; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Rodríguez-Barranco *et al.*, 2013), sin embargo, las exposiciones más severas han sido correlacionadas a defectos del tubo neural y otras malformaciones (i.e. anencefalia y microcefalia), por lo que también se han considerado como teratógenos (Sharma y Agrawal, 2005; Brender *et al.*, 2006; Jeejeebhoy, 2008). Además de esto, se ha documentado que los infantes y niños pequeños también presentan una susceptibilidad particular a estos contaminantes debida a los mecanismos mencionados en la sección anterior (ver página 18) (Rodríguez-Barranco *et al.*, 2013).

El Hg se encuentra en el agua, suelo, sedimentos, plantas y animales de forma inorgánica (elemental,  $\text{Hg}^0$ ;  $\text{Hg}^+$ ; divalente,  $\text{Hg}^{2+}$ ) y orgánica (etilmercurio,  $\text{EtHg}$ ; metilmercurio,  $\text{MeHg}$ ) como producto de reacciones redox en sistemas bióticos y abióticos (Ferguson, 1990a; Costa y Fattori, 2010; Antunes dos Santos *et al.*, 2016), lo que determina su distribución corporal y nocividad en humanos (Fergusson, 1990d; Sharma y Agrawal, 2005). El  $\text{Hg}^{2+}$  puede ejercer efectos nefrotóxicos aunque puede excretarse más fácilmente que el mercurio orgánico (Needham y Wang, 2002; Gaxiola-Robles *et al.*, 2013), pero al ser metilado por microorganismos acuáticos se transforma en  $\text{MeHg}$ , el cual se bioacumula a través de la cadena trófica (i.e. fitoplancton, zooplancton, peces y mamíferos marinos), resultando más dañino para el ser humano por (1) su afinidad a los grupos sulfhidrilos y (2) su elevada tasa de absorción intestinal (90 – 95 % de la ingestión total) (Clarkson, 1992; Needham y Wang, 2002; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Gaxiola-Robles *et al.*, 2013). El  $\text{MeHg}$  tiene una distribución uniforme en todos los tejidos, pero es de especial interés su habilidad para atravesar la placenta y causar muerte intrauterina, abortos y microcefalia (Clarkson, 1992; Sharma y Agrawal, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta,

2008; Jeejeebhoy, 2008; Costa y Fattori, 2010; Antunes dos Santos *et al.*, 2016). El consumo elevado de pescados marinos y mariscos contaminados puede afectar los niveles de MeHg en la circulación placentaria y la leche materna, incrementando el riesgo de provocar síndrome de parálisis cerebral severa en fetos e infantes, tal como ha sido documentado en el desastre de Minamata, Japón (Oskarsson *et al.*, 1995, 1996; Crump *et al.*, 1998; Sakamoto *et al.*, 2012).

El Pb se encuentra comúnmente en el ambiente e ingresa de manera fortuita en los sistemas biológicos, usualmente combinado con dos o más elementos (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). Desde 1950 hasta la década del 2000, las actividades humanas han contribuido a un incremento considerable en sus concentraciones ambientales y la presencia de este MP en la leche humana podría ser el reflejo de una exposición asociada a la residencia de materna, la cual puede atribuirse principalmente a las emisiones de aire contaminado (i.e. combustión de gasolina, humo de tabaco, desechos industriales, etc.) y al contacto con objetos fabricados con Pb (i.e. tuberías de agua potable, cerámica barnizada, pinturas, cosméticos, etc.) (Fergusson, 1990a; Flores y Albert, 2004; Leotsinidis *et al.*, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; CEC, 2011). Su principal efecto en el organismo humano ocurre en los sistemas nervioso, renal, cardiovascular, reproductivo y circulatorio (disminuye síntesis de hemoglobina) (Sharma y Agrawal, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008), aunque el hígado y el riñón se caracterizan como sus órganos diana antes de acumularse en el sistema óseo (Sharma y Agrawal, 2005). Su presencia en huesos es asociada a exposiciones crónicas, las cuales pueden representar entre 80 y 95 % de la carga química corporal total en niños, ya que ellos poseen una alta absorción intestinal en relación a los adultos, por lo que el Pb suele tener una vida media más larga durante la infancia (Anexo A) (Sharma y Agrawal, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). Los niveles de este MP en sangre indican exposiciones recientes y pueden incrementarse cuando existe deficiencia dietética de calcio (Ca) (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008).

El Cd suele encontrarse unido al oxígeno, al cloro y al azufre (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008), y el contacto con localidades contaminadas además de la exposición ocupacional pueden incrementar sus niveles en tejidos, sangre y leche materna. Por otro lado, una buena parte de la exposición a este MP está relacionada a la inhalación de partículas provenientes del humo del tabaco, ya sea de manera directa (fumador activo) o indirecta (fumador pasivo), esto debido a las características híper-acumulativas asociadas a este MP en la planta del tabaco *Nicotiana tabacum* (Radisch *et al.*, 1987; Hallén *et al.*, 1995; Waisberg *et al.*, 2003; Nair *et al.*, 2013). Aunque la ingestión en agua y alimentos contaminados no representa la principal vía de exposición (absorción intestinal de 3 – 8 %) (Fergusson, 1990c), el Cd ejerce sus efectos negativos a través de la interferencia con algunos metales esenciales como el Ca, Zinc (Zn), Cobre (Cu) y hierro (Fe) y las manifestaciones clínicas suelen agravarse bajo deficiencia dietética de estos micronutrientes, además de vitamina D, proteínas y grasas (Fergusson, 1990c; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). Gracias a su capacidad para unirse a proteínas ricas en azufre (i.e. metalotioneína), el Cd se almacena principalmente en tejidos blandos como los riñones y hígado (Sharma y Agrawal, 2005; Menai *et al.*, 2012) y en exposiciones crónicas a bajas concentraciones puede producir hipertensión, enfisema pulmonar y cáncer, mientras que en intoxicaciones agudas interfiere con el metabolismo óseo y causa osteoporosis, osteomalacia y daño renal (Sharma y Agrawal, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). A diferencia del resto de los metales y metaloides (Hg, Pb, As), el Cd no atraviesa tan fácilmente la placenta, sin embargo, se ha reportado una presencia elevada de este MP en huesos de fetos fallecidos en comparación con autopsias de infantes, así como correlaciones positivas entre la presencia de Cd en cabello de infantes y el bajo peso al nacer (Fergusson, 1990c, 1990d; Abadin *et al.*, 1997).

El As comparte propiedades metálicas y no metálicas, por lo que se clasifica como un metaloide (ATSDR, 2007a). Aunque no se considera rigurosamente un MP, el As cumple con dos criterios importantes para

consolidarse en este grupo: su densidad superior a  $5 \text{ g/cm}^3$  y su potencial para causar daños graves a la salud humana (Duffus, 2002; Järup, 2003). Al igual que el Hg, sus efectos tóxicos sobre el humano dependen de la forma química, siendo las variantes inorgánicas (+III y +V) las más dañinas (Fergusson, 1990b; CODEX STAN 193, 1995; Jomova et al., 2011). La exposición crónica al arsénico inorgánico puede producir anemia, daño renal, hepático y dérmico, además de neurotoxicidad (SNP y SNC) y enfermedad cardiovascular (Sharma y Agrawal, 2005; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Alava *et al.*, 2015), y al igual que el Cd, el As (+III) se encuentra asociado al desarrollo de diversos tipos de cáncer (pulmones, riñón, vesícula, hígado y piel) (Anexo A) (Pradosh y Anumapa, 2002; Kapaj *et al.*, 2006; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). Cuando es ingerido, entre 50 y 80 % puede excretarse en la orina en cuestión de horas o días (Anexo A) pero el remanente puede alojarse en huesos, dientes, cabello y uñas durante exposiciones crónicas, además de atravesar la placenta, lo que puede ocasionar abortos, partos prematuros y bajo peso al nacer (Kapaj *et al.*, 2006; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Tseng, 2009; Jomova *et al.*, 2011). El arsénico inorgánico se encuentra principalmente en aguas subterráneas para consumo humano, sin embargo, los alimentos cotidianos (i.e. pescados, mariscos y algunos cultivos) pueden contener pequeñas cantidades en comparación con las variantes orgánicas (arsenobetaína y arsenocolina), las cuales son más abundantes y generalmente no se consideran tóxicas, aunque en dosis elevadas pueden causar los mismos efectos toxicológicos que el As inorgánico (+III) (CODEX STAN 193, 1995; Järup, 2003; Alava *et al.*, 2015).

Desde 1993, se han conducido estudios en la República Mexicana (Tabla VIII) para conocer la exposición de los infantes a MP y metaloides a través de los fluidos maternos (i.e. sangre y leche materna), pero dichos estudios se han enfocado en la zona metropolitana del país, y más que nada en la determinación de Pb. Más recientemente, se elaboró un reporte de MP y arsénico en leche materna en la península de B.C.S. (Gaxiola-Robles *et al.*, 2014b).

**Tabla VIII.** Estudios realizados en el territorio mexicano para la determinación de MP y arsénico en tejidos y fluidos maternos.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Región</b>	<b>MP y arsénico</b>	<b>Tejido/fluido</b>
Nahimira <i>et al.</i>	1993	D.F.	Pb	Leche, sangre
Galicia-García <i>et al.</i>	1997	D.F.	Cd	Sangre, cordón umbilical
Gomaa <i>et al.</i>	2002	D.F.	Pb	Hueso, Sangre
Téllez-Rojo <i>et al.</i>	2002	D.F.	Pb	Leche, sangre
Ettinger <i>et al.</i>	2004	D.F.	Pb	Leche, sangre, cordón umbilical, hueso
Brender <i>et al.</i>	2006	Frontera México- E.U.A.	Pb, Cd, Hg, As	Sangre, orina
Adlard <i>et al.</i>	2014	10 ciudades no especificadas	Pb, Cd, Hg	Sangre
Gaxiola-Robles <i>et al.</i>	2014a	B.C.S.	Hg	Cabello
Bentzen <i>et al.</i>	2014	B.C.S.	Hg	Cabello
Gaxiola-Robles <i>et al.</i>	2014b	B.C.S.	Hg, As y Se	Leche

Se = selenio.

## 2.6 Efectos de los contaminantes en la leche materna

Al ingresar al organismo materno, los contaminantes pueden unirse a biomoléculas, almacenarse, ingresar a los compartimentos subcelulares (i.e. lisosomas y gotas lipídicas), metabolizarse o eliminarse principalmente a través de heces, orina o leche (Holmberg *et al.*, 1998; Segner y Braunbeck, 1998). Una vez que son ingeridos, inhalados o absorbidos por la piel, la primera estructura celular que interactúa con los contaminantes ambientales es la membrana plasmática; dicha estructura es relevante para la toxicocinética y la toxicodinámica de los POP, MP y metaloides por ser el sitio de acceso, deposición y eliminación de los mismos (Djuric', 1998; Segner y Braunbeck, 1998). Por un lado, la liposolubilidad de los POP les permite atravesar la membrana mediante difusión pasiva (de ahí su facilidad para bioacumularse) (Djuric', 1998; Segner y Braunbeck, 1998; Needham y Wang, 2002) y por otro, los MP pueden imitar las vías de introducción de los metales esenciales y no esenciales mediante la unión con proteínas transportadoras y la formación de complejos que simulan a las moléculas endógenas celulares (Segner y Braunbeck, 1998; Ballatori, 2002). La interacción de dichos contaminantes dentro del organismo materno puede generar dos tipos de alteraciones en las membranas celulares: alteraciones físicas (cambios de



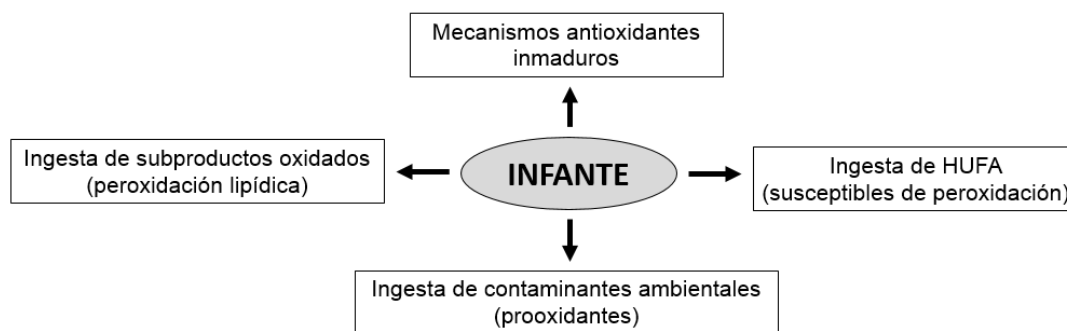
fluidez e interdigitación) y alteraciones químicas (peroxidación lipídica) (Segner y Braunbeck, 1998); este último tipo de alteración no sólo posee relevancia en el balance oxidativo de cualquier sistema biológico, sino que al presentarse dentro de la madre, también puede determinar la calidad de la leche humana, tal como se ha descrito en algunos estudios (Turoli *et al.*, 2004; Michalski *et al.*, 2008; Long y Picklo, 2010).

La peroxidación lipídica causada por POP, MP y metaloides puede ser iniciada a través de tres mecanismos: (1) formación de radicales libres como resultado del metabolismo endógeno (2), depleción de glutatión y (3) generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) mediante el ciclo redox (Segner y Braunbeck, 1998). La peroxidación lipídica resulta uno de los mecanismos moleculares más importantes relacionados a la toxicidad de POP, según lo reportado en estudios con endosulfán, DDT, metoxicloro y lindano, por mencionar algunos (Hincal *et al.*, 1995; Banerjee *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 2007; Pathak *et al.*, 2010); se ha demostrado que estos plaguicidas causan estrés oxidativo en diversos órganos, así como incremento de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), las cuales son interpretadas como indicadores de daño oxidativo a lípidos (Hincal *et al.*, 1995; Abdollahi *et al.*, 2004). En cuanto a los MP y los metaloides, el Cd puede elevar la peroxidación lipídica mediante el incremento de la producción indirecta de radicales libres en varios órganos (especialmente pulmones y cerebro) (Valko *et al.*, 2007; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008); el Pb ocasiona la acumulación del ácido 5-aminolevulínico, cuya autoxidación es una fuente indirecta de radicales libres (Hermes-Lima *et al.*, 1991), y por otro lado, los iones  $Pb^{2+}$  pueden unirse a las membranas celulares facilitando la propagación de la peroxidación lipídica en presencia de iones  $Fe^{2+}$  (Quinlan *et al.*, 1988; Hermes-Lima *et al.*, 1991); el MeHg promueve la sobreproducción de radicales libres a través de interacciones indirectas con sitios celulares críticos, o como consecuencia de mecanismos protectores de inhibición (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008); y el As tiene la capacidad de generar ERO a través de una disrupción enzimática del metabolismo energético, la cual genera una caída

en los niveles de ATP afectando elementalmente a todas las funciones celulares (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Jomova *et al.*, 2011).

Cuando las ERO entran en contacto con los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos que componen las membranas celulares, y en mayor grado aquellos con más dobles enlaces, como es el caso de los HUFA, dan como producto una serie de agentes prooxidantes (i.e. malondialdehído, MDA; 4-hidroxinonenal, HNE; 4-hidroxihexenal, HHE; entre otros), que además de contribuir a la disminución de la actividad enzimática antioxidante, también conducen reacciones en cadena capaces de migrar fuera de su sitio de formación; de esta manera, alteran las propiedades fisicoquímicas de las bicapas lipídicas de las membranas causando una severa disfunción, e incluso muerte celular (Hulbert *et al.*, 2007; Valko *et al.*, 2007; Michalski *et al.*, 2008; Catalá, 2010; Long y Picklo, 2010): la disminución antioxidante y el aumento prooxidante que resulta de dichas reacciones facilitan el establecimiento del estrés oxidativo, el cual es definido como un estado de desbalance oxidativo con efectos deletéreos (Abdollahi *et al.*, 2004; Georgieva, 2005; López *et al.*, 2006).

En condiciones normales, los infantes reciben leche materna de manera natural y dicho fluido conserva sus propiedades nutricionales e inmunológicas gracias a su propio sistema antioxidante (vitaminas y enzimas) (Turoli *et al.*, 2004; Michalski *et al.*, 2008); sin embargo, la exposición materna a los contaminantes ambientales podría significar una transferencia aumentada (a través de la lactancia) de compuestos oxidados originados durante la peroxidación lipídica, comprometiendo de esta manera la calidad de este alimento, además de aumentar el riesgo de daño oxidativo en los HUFA (AA y DHA) una vez ingeridos por el infante, ya que éstos son susceptibles de oxidación por contener una cantidad elevada de dobles enlaces (Michalski *et al.*, 2008); ambas consecuencias podrían contribuir al desbalance oxidativo de los recién nacidos debido a que sus mecanismos antioxidantes aún se encuentran en desarrollo (Turoli *et al.*, 2004) (Fig. 4).



**Figura 4.** Factores de susceptibilidad neonatal ante el estrés oxidativo. Los infantes amamantados ingieren HUFA susceptibles de peroxidación y dicha vulnerabilidad puede aumentar en presencia de contaminantes ambientales, dando como resultado aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (HNE a partir de AA y HHE a partir de DHA), cuya presencia en leche es indicador de calidad disminuida y puede menguar los mecanismos antioxidantes neonatales. Ilustración basada en Turoli *et al.* (2004) y Michalski *et al.* (2008).

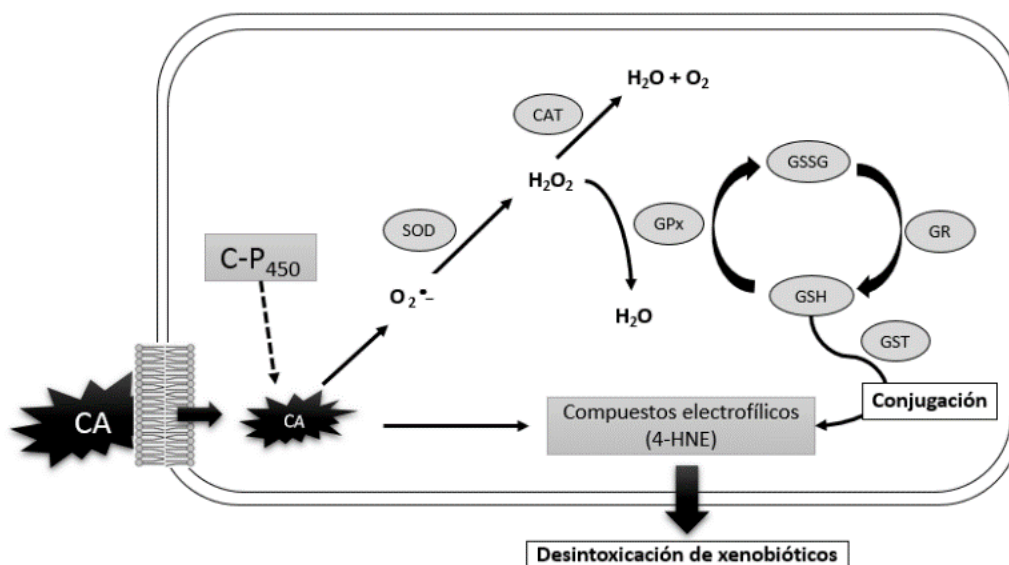
En otros términos, la exposición a contaminantes ambientales en la madre (alimentos) y en los infantes (lactancia) promueve la manifestación de estrés oxidativo, aumentando el riesgo de oxidación de hidratos de carbono estructurales, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos circundantes (Abernathy *et al.*, 1999; Abdollahi *et al.*, 2004; Catalá, 2010; Jomova *et al.*, 2011), además de causar daño y fragmentación de la molécula de ADN, principalmente por la acción del radical hidroxilo ( $\text{OH}^*$ ) (Valko *et al.*, 2007; Jomova *et al.*, 2011). Este daño resultante al ADN puede producir diversos efectos negativos, tales como los errores de replicación y la inestabilidad genómica (por mencionar algunos), no obstante, la lesión más estudiada es la formación de 8-hidroxiguanina (8-OH-G), ya que es uno de los principales subproductos de oxidación de las bases nitrogenadas y ha sido el biomarcador más utilizado para estimar el daño al ADN por radicales libres (Cheng *et al.*, Valko *et al.*, 2007). Por su parte, los subproductos como 8-OH-G, MDA, HNE, HHE, etc., tienen la capacidad de ocasionar modificaciones permanentes en el material genético (Cheng *et al.*, 1992; Valko *et al.*, 2007; Long y Picklo, 2010; Jomova *et al.*, 2011), las cuales son descritas como mutaciones que pueden derivar en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, desórdenes

neurológicos, oncogénesis, diabetes mellitus, isquemia, entre otros padecimientos (Valko *et al.*, 2007; Jomova *et al.*, 2011).

## 2.7 Antioxidantes en la leche materna

El término antioxidante, ha sido definido como *cualquier sustancia que, en concentraciones bajas comparadas con un sustrato oxidante, retrasa o inhibe significativamente la oxidación de dicho sustrato* (Halliwell y Gutteridge, 1990; Sies, 1993; Abdollahi *et al.*, 2004). El cuerpo humano fabrica defensas antioxidantes que hacen frente a la exposición de contaminantes ambientales y, por ende, contribuyen a la preservación de la salud materna e infantil (Li *et al.*, 2009; Jomova *et al.*, 2011) además de mantener la calidad de la leche (Li *et al.*, 2009; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016). Diversos estudios han reconocido la importancia de los compuestos bioactivos que existen en la leche materna, tales como los antioxidantes no enzimáticos (i.e. vitaminas A, E y C,  $\beta$ -carotenos), y los antioxidantes enzimáticos (Catalasa, CAT; Superóxido Dismutasa, SOD; Glutación Peroxidasa, GPx; Glutación Reductasa, GR; Glutación-S-Transferasa, GST), por mencionar algunos (Turoli *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2009; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016).

La primera línea de defensa contra los radicales libres corresponde a los antioxidantes enzimáticos (Jomova *et al.*, 2011); sin embargo, cuando la capacidad antioxidante del organismo es rebasada por los agentes prooxidantes, los antioxidantes no enzimáticos representan una segunda línea de defensa (Abdollahi *et al.*, 2004). Usualmente, las enzimas CAT y SOD y el sistema dependiente de glutación (i.e. GPx, GR, GST), pueden eliminar eficientemente a las ERO y protegen contra la peroxidación lipídica causada por exposiciones crónicas y agudas a los contaminantes ambientales (Fig. 5) (Banerjee *et al.*, 1999).



**Figura 5.** Ingreso de contaminantes ambientales (CA) a la célula y mecanismos moleculares de acción de los antioxidantes enzimáticos. Al atravesar la membrana plasmática, algunos contaminantes son metabolizados por el sistema citocromo P<sub>450</sub> en metabolitos más hidrosolubles (compuestos electrofílicos) para que puedan ser expulsados o eliminados de la célula mediante la conjugación directa de glutatión (GSH). Adaptado de Hayes y McLellan (1999) y Martínez-Sámamo (2011).

La enzima SOD es considerada como una eliminadora de radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), la cual cataliza la dismutación de un electrón para convertir a este radical en peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y a su vez, la enzima CAT actúa como un eliminador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediante la dismutación de dos electrones que dan como resultado agua y oxígeno (Krinsky, 1992; Frankel, 2007). Estas enzimas son consideradas importantes antioxidantes intracelulares, ya que controlan la formación de ERO y juegan un papel importante en la regulación de la expresión proteica y en la actividad transcripcional y post-traducciona de las células (Frankel, 2007). Por su parte, el sistema dependiente de GSH es considerado como una de las defensas antioxidantes más importantes involucrada en la protección de las membranas celulares contra la peroxidación lipídica (Pathak *et al.*, 2010; Jomova *et al.*, 2011). Al igual que CAT, la enzima GPx es un

eliminador enzimático de  $H_2O_2$  (Frankel, 2007), por lo que se ha sugerido que la inducción de su actividad puede servir para disminuir las concentraciones elevadas de hidroperóxidos lipídicos resultantes del estrés oxidativo (Banerjee *et al.*, 1999); la actividad de esta enzima está ligada a la función de GR, la cual consiste en mantener las concentraciones normales de glutatión reducido a partir de su forma oxidada (GSSG) y evitar el exceso de ERO (Banerjee *et al.*, 1999). El incremento en la actividad de GR supone un mecanismo compensatorio para restaurar las concentraciones celulares de GSH (Banerjee *et al.*, 1999). Y finalmente, GST cataliza la conjugación directa de GSH a los pesticidas y otros agentes tóxicos para que así, estos puedan ser reconocidos y excretados de la célula por la acción de la proteína asociada a resistencia multi-fármaco (PRM) (Hayes y Mclellan, 1999; Ballatori, 2002).

Los POP pueden afectar la capacidad antioxidante dado que provocan un declive en las concentraciones de GSH, el cual es considerado como el principal antioxidante endógeno celular y tiene la capacidad de eliminar a los pesticidas que logran entrar a las células mediante la conjugación directa catalizada por GST, como se menciona anteriormente (Hayes y Mclellan, 1999). Se ha reportado, que la aldrina, la dieldrina y el lindano (isómero  $\gamma$ -HCH) generan alteraciones importantes en el sistema dependiente de GSH que se manifiestan por una depleción de GSH y un aumento en la actividad enzimática de GST, GPx y GR (Banerjee *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 2007). Se ha reportado que en trabajadores campesinos hindúes, el lindano puede provocar un incremento en la actividad de CAT y SOD, además aumentar conjuntamente las concentraciones de TBARS y depletar los niveles de GSH incluso tres semanas después de una exposición aguda (Banerjee *et al.*, 1999). Por su parte, los MP y los metaloides también interfieren con los mecanismos celulares antioxidantes (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008): El As en su forma trivalente (+III) tiene la capacidad de inhibir la producción de GSH, y al igual que el MeHg y el Pb, se une a grupos sulfhidrilos para generar alteraciones en proteínas y sistemas enzimáticos (incluyendo la inhibición de GR), además de promover la formación de ERO en las

mitocondrias (Valko *et al.*, 2007; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Jomova *et al.*, 2011). Aunque el Cd no produce ERO de manera directa, tiene la capacidad de dañar a las mitocondrias al inhibir la cadena transportadora de electrones y también inhibe la acción de las enzimas antioxidantes (Nair *et al.*, 2013). A manera de resumen, el estrés oxidativo resulta en una reducción de antioxidantes tisulares debido a que son utilizados para detener las reacciones en cadena causadas por la peroxidación lipídica (Banerjee *et al.*, 1999).

En México, se han realizado algunos estudios recientes sobre determinación de enzimas antioxidantes e indicadores de daño oxidativo a lípidos (TBARS) en relación a la contaminación ambiental y han sido conducidos en leche materna del Estado de B.C.S. (Tabla IX).

**Tabla IX.** Estudios en México sobre enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica en leche materna.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Región</b>	<b>Enzimas</b>	<b>Fluido</b>
Castillo-Castañeda <i>et al.</i>	2014	B.C.S.	CAT, SOD, GPx, GST, GR, TBARS	Leche
Gaxiola-Robles <i>et al.</i>	2014	B.C.S.	GST	Leche
Gaxiola-Robles <i>et al.</i>	2015	B.C.S.	CAT, SOD, GPx, GST, GR	Leche
Castillo-Castañeda <i>et al.</i>	2016	B.C.S.	CAT, SOD, GPx, GST, GR, TBARS	Leche

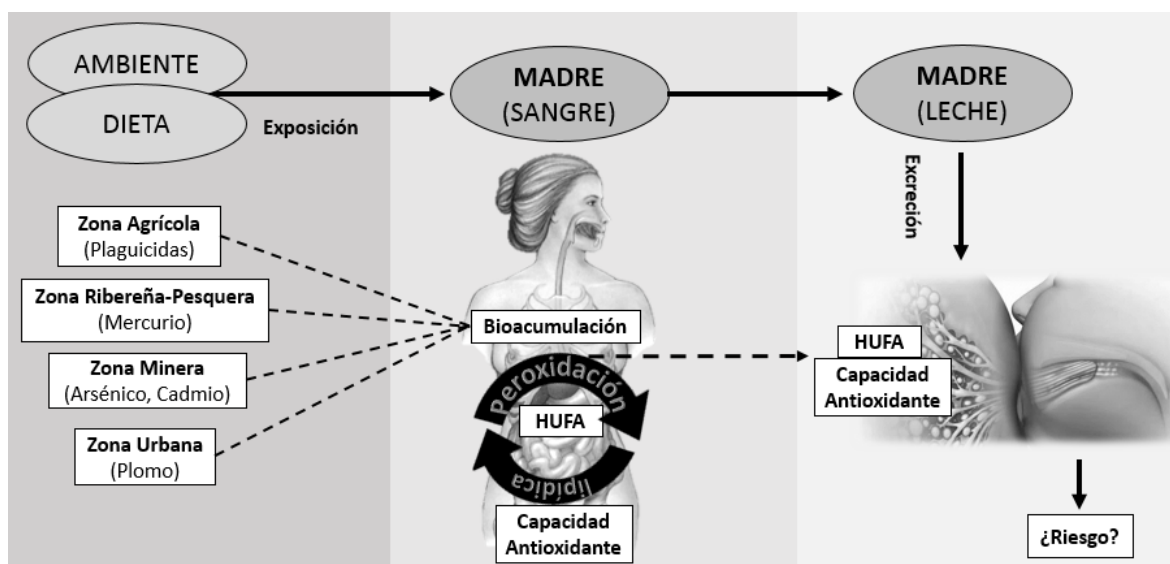
### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calidad de la leche humana puede definirse en función de su composición, aunque también depende de la capacidad para conservar su integridad bioquímica frente a la acción de agentes prooxidantes, tanto dentro como fuera del organismo materno (Michalski *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2009). La dieta y el ambiente representan vías importantes de exposición de la madre a los contaminantes (LaKind *et al.*, 2004) (Fig. 6) y ambas varían en función de donde ésta habite. En el caso de B.C.S., existen zonas cuya actividad económica podría significar un riesgo de exposición a POP, MP y metaloides: las actividades primarias (agricultura y pesca) y secundarias (minería) en conjunto con áreas urbanizadas, representan las cuatro zonas geoeconómicas en el presente estudio (zona agrícola, zona ribereña-pesquera, zona minera y zona urbana) (Servicio Geológico Mexicano, 2009; Secretaría de Promoción y Desarrollo Económico, 2012). El estudio por zonas resulta útil para determinar si entre la población sudcaliforniana existe un patrón de exposición que requiera la implementación de medidas específicas de prevención e intervención en materia de Salud Pública.

En base a estudios previos, se asume que la gente que habita en las zonas agrícolas presentan una mayor exposición a plaguicidas organoclorados y sus metabolitos (Landrigan *et al.*, 2002). En la zona ribereña-pesquera hay una mayor disponibilidad de mariscos y pescados como el atún, cuyo consumo frecuente representa una fuente de exposición específica al mercurio (Clarkson, 1992; Castro-González y Méndez-Armenta, 2008). La zona minera supone una exposición a metales pesados y metaloides como el cadmio y el arsénico, la cual es derivada de su infiltración en los mantos acuíferos o de la inhalación de vapores (Sharma y Agrawal, 2005; Wurl *et al.*, 2014). Por último, la zona urbana supone una exposición específica al plomo derivada principalmente de la combustión de gasolina emitida por automóviles de uso cotidiano, así como de un mayor contacto con productos fabricados o contaminados con este metal pesado (Namihira *et al.*, 1993; Flores y Albert, 2004).



Además de los factores enumerados, la calidad de la leche puede estar influenciada por factores internos, tales como la edad, estado nutricional (sobrepeso), paridad, etc., dichos factores maternos también serán considerados en el presente trabajo.



**Figura 6.** Estructura del modelo de estudio. Dieta y ambiente: figuran como dos fuentes de exposición a contaminantes químicos y ambas dependen de la localidad donde habita la madre (zona agrícola, zona ribereña-pesquera, zona minera y zona urbana). Madre (sangre): Al ingresar en el organismo materno, los contaminantes se transportan en la sangre hasta llegar a órganos diana y sitios de bioacumulación en donde interactúan con la capacidad antioxidante y los HUFA presentes en las membranas celulares. Madre (leche): el resultado de dicha interacción es el estado de la calidad de la leche materna.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Alrededor del mundo, el manejo inadecuado de compuestos tóxicos dispersados en el ambiente ha dado origen a una secuela de peso internacional: la contaminación de la leche humana. En el caso particular de los infantes, la evaluación de los riesgos a la salud derivados de dicha problemática se considera un reto científico, ya que la exposición ocurre de manera prolongada y en concentraciones muy bajas de tóxicos disueltos en la leche, impidiendo la manifestación clara de signos adversos (a corto y largo plazo). El análisis de la leche materna resulta una de las herramientas más útiles para realizar biomonitoreos de exposición química ambiental, ya que puede recolectarse en volúmenes relativamente altos de manera no invasiva, refleja la carga química corporal total en el organismo materno durante periodos largos de tiempo, brinda una estimación de la ingesta infantil de químicos totales durante la lactancia y además se considera un indicador de exposición prenatal a los contaminantes. A diferencia de otras matrices biológicas como la orina o el cabello, la leche contiene HUFA, los cuales pueden ser considerados como un parámetro valioso para la evaluación de la calidad de este alimento ya que permiten cuantificar el daño oxidativo provocado por plaguicidas organoclorados y sus metabolitos, metales pesados y metaloides. El presente trabajo dirigido a la población sudcaliforniana contribuirá a la delimitación de riesgos asociados a zonas específicas de exposición en B.C.S. mediante el estudio de la calidad de la leche materna. Los resultados obtenidos serán un punto de partida para las iniciativas de vigilancia ambiental y a la protección de poblaciones vulnerables (i.e. mujeres en etapa reproductiva, embarazadas y lactantes), así como a la construcción de bases de datos para el registro de cambios en exposiciones ambientales a través del tiempo, lo que respaldará modelos de tendencia e identificación de sitios altamente contaminados. Lo anterior permitirá la toma de decisiones adecuadas en el diseño de políticas de salud pública dirigidas a atender la necesidad de aumentar la prevalencia de lactancia materna en nuestro país.

## 5. HIPÓTESIS

La presencia de contaminantes químicos ambientales puede producir un estrés oxidativo, el cual, será mayor en la leche rica en HUFA.

## 6. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre los niveles de HUFA y enzimas antioxidantes en leche de mujeres lactantes de cuatro zonas geográficas con distinta actividad antropogénica, expuestas a distintos niveles de plaguicidas organoclorados y sus metabolitos, metales pesados y metaloides.

### 6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Describir las variables sociodemográficas de la población estudiada con los datos obtenidos del *cuestionario para mujeres donadoras de leche*, y delimitar las cuatro zonas geoeconómicas mediante la consulta de cifras y datos gubernamentales.
- II. Analizar los niveles de ácidos grasos, además de cuantificar el índice de insaturación y la relación n-3/n-6 de los mismos, en la leche materna de las cuatro zonas geoeconómicas.
- III. Evaluar si existen correlaciones entre los niveles de HUFA, contaminantes (i.e. plaguicidas y sus metabolitos, metales y metaloides), actividad enzimática antioxidante e indicadores de daño oxidativo a lípidos, en la leche materna de las cuatro zonas geoeconómicas.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 Muestreo de leche materna

En julio del 2012, se presentó este proyecto de investigación ante el Comité de Enseñanza presidido por el Dr. Gustavo J. Farías Noyola del Benemérito Hospital General con Especialidades “Juan María de Salvatierra”, donde se le dio un voto aprobatorio de acuerdo a los estatutos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, en su Capítulo IV *de la Investigación en Mujeres en Edad Fértil, Embarazadas, durante el Trabajo de Parto, Puerperio, Lactancia y Recién Nacidos; de la utilización de Embriones, Obitos y Fetos y de la Fertilización Asistida* (DOF, 1984). La infraestructura para la recolección de leche fue amablemente proporcionada por la Dra. Ibo Fiol Gavaráin, y tomando en cuenta el protocolo de realización del tamiz molecular neonatal, el muestreo se llevó a cabo en las madres con 5 a 10 días posparto que asistieron con sus recién nacidos a las instalaciones del hospital; en algunos casos, las recolecciones se realizaron en el domicilio de la madre participante.

Antes de la toma de muestra, cada voluntaria firmó el consentimiento informado (Anexo B) y se le asistió en el llenado de un cuestionario diseñado para la obtención de información relevante sobre hábitos sanitarios y alimentarios, historial clínico y nivel socioeconómico (Anexo C). Como criterios de inclusión se seleccionaron pacientes del hospital residentes del Estado de B.C.S. y las mujeres que se negaron a firmar el consentimiento informado y/o llenar el cuestionario fueron excluidas del estudio. La recolección de muestras ocurrió de manera manual y privada; las madres extrajeron su propia leche (al menos 30 mL) en tubos cónicos estériles (VWR, no. 89039-658) con capacidad de 50 mL, que se transportaron en hieleras al Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. (CIBNOR) y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento en los laboratorios de análisis bioquímicos.

Las muestras fueron clasificadas según la localidad de la madre y la delimitación de las zonas con riesgo ambiental fue realizada en base a una

revisión bibliográfica sobre sitios donde existiera evidencia de la presencia de contaminantes ligada a la actividad antropogénica; cada zona fue descrita de acuerdo a las definiciones publicadas en otras referencias (Tabla X). La información necesaria para complementar la base de datos fue localizada en los archivos del Hospital Salvatierra proporcionados por la Dra. Zazil Flores Adalpe.

**Tabla X.** Definición de las zonas geoeconómicas.

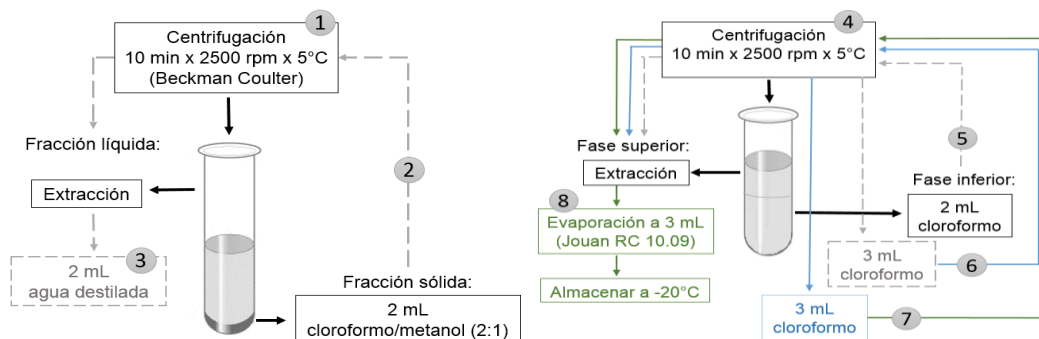
<b>Zona geoeconómica</b>	<b>Definición</b>
Agrícola	Donde se realiza la siembra, cultivo, cosecha y recolección de vegetales con dependencia directa de las condiciones climáticas, suelos y agua disponible (INEGI, 2010).
Ribereña-pesquera	Donde se realiza la captura de organismos marinos para consumo humano; desde las áreas de transición e interacción entre el medio terrestre y el acuático, hasta el límite de la Zona Económica Exclusiva (ONU, 1982; Granados-Sánchez <i>et al.</i> , 2006).
Minera	Donde se realiza la extracción de minerales metálicos y no metálicos mediante explotación de canteras, operaciones en pozos y acondicionamiento minero con trituración, tamizado y lavado (INEGI, 2010).
Urbana	Donde se ha incrementado el asentamiento humano a 2,500 habitantes o más (Cervera y Rangel, 2015; INEGI, 2016).

## 7.2 Análisis de laboratorio

Los análisis de laboratorio fueron realizados en las instalaciones del CIBNOR, a cargo de los laboratorios de Metabolismo de Lípidos, Espectrofotometría de Absorción Atómica y Estrés Oxidativo.

### 7.2.1 Ácidos grasos

Los ácidos grasos de la leche materna fueron determinados con el método descrito por Palacios *et al.* (2005). Para la extracción de lípidos totales, en 2 g de leche congelada se adicionaron 6 mL de solución cloroformo:metanol (2:1), 10  $\mu$ L de butilhidroxitolueno (BHT) y 10  $\mu$ L de éster metílico de ácido tricosanoico (23:0) como estándar interno. Las muestras de leche fueron homogenizadas y almacenadas a -20°C por 24 horas. Se sonicaron 15 minutos en baño con hielo y se realizó el proceso de extracción como se muestra en la figura 7.



**Figura 7.** Procedimiento para extracción de lípidos totales (Palacios *et al.*, 2005).

Para la separación de lípidos neutros y polares, se tomó 1 mL de muestra del proceso anterior y se evaporó a 0.5 mL con nitrógeno gaseoso ( $N_2$ ) para introducirse en una microcolumna preparada con pipeta Pasteur rellena de fibra de vidrio y sílice hidratado con agua al 6 %. Para la elución de lípidos neutros (LN) se añadieron 10 mL de solución cloroformo:metanol (98:2) y para la elución de lípidos polares (LP) se añadieron 15 mL de metanol grado HPLC. Para producir ácidos grasos metil-esterificados (FAME, por sus siglas en inglés) las muestras de LN y LP se evaporaron a sequedad en una centrífuga a 35°C con trampa fría a -50°C y bomba de vacío. Al residuo se le añadió 1 mL de solución metanol:trifloruro de boro ( $BF_3$ ) al 95:5 (Supelco, Bellefonte, PA, E.U.A.) y se calentó a 90°C por 15 minutos. La extracción de FAME se realizó con hexano (1 mL) y dos ciclos de lavado con agua destilada (2 mL). El análisis de FAME fue realizado en un cromatógrafo Hewlett-Packard (CG 6890-N) equipado con una columna capilar de sílice fundida DB-23 (J & W Scientific, Folsom, CA, E.U.A) (30 m de largo x 0.25 mm de diámetro interno x 0.25  $\mu m$  de espesor de película) y un detector de ionización de flama (FID) a una temperatura de 280°C, utilizando helio como gas acarreador. Para la identificación de FAME se compararon los tiempos de retención de una mezcla de ácidos grasos estándar (47885-U, Supelco, Bellefonte, PA, E.U.A.) y para la cuantificación de los mismos, se cotejaron las áreas de lectura del estándar interno (23:0) con las áreas obtenidas en las muestras en un macro desarrollado por la Dra. Elena Palacios.

### 7.2.2 Plaguicidas organoclorados y metabolitos

La técnica para determinación de plaguicidas en leche materna fue adaptada de los métodos descritos por Gardner *et al.* (2003) y Ávila y Gemio (2011). Para desnaturalizar las proteínas, se calentó 1 mL de muestra a 90°C por 5 minutos en un tubo pyrex No. 8422 y se adicionaron 10 µL de triclorodibenzo-p-dioxina (TriCDD) como estándar interno. Para extraer los plaguicidas se utilizaron 8 mL de hexano, 2 mL de diclorometano grado HPLC (Acros, New Jersey, U.S.A.) y 0.5 – 1 mL de ácido sulfúrico (Sigma Chemical Co., St Louiss, MO, U.S.A.). La muestra fue purificada mediante cromatografía de columnas en tubos Kontes de vidrio con capacidad de 50 mL con 1 g de florisil activado (46382-5000/Fluka) y 1.5 g de sulfato de sodio anhidro (Sigma Chemical, New Jersey, U.S.A.). El excedente fue evaporado a 1 mL en una centrífuga Centrivap Concentrator System (Labconco; Kansas City, MO) a 37°C, y el concentrado fue llevado a sequedad con N<sub>2</sub> para ser resuspendido en 100 µL de isooctano (Fisher Chemicals, New Jersey, U.S.A.). Para la determinación de plaguicidas se inyectó 1 µL de muestra en un cromatógrafo de gases (Network GC System, modelo 6890 N) equipado con una columna capilar HP-5MS al 5 % de fenilmetil silicona (30 m de largo x 0.25 mm de diámetro interno x 0.25 µm de espesor de película) (Agilent Wilmington, DE, U.S.A.) y un detector de captura de electrones (G2397-65505, inyección automática 7683B, Palo Alto CA, U.S.A.) con Ni<sup>63</sup> radiactivo (β). Se utilizó N<sub>2</sub> de alta pureza como gas de acarreo y dos estándares referencia (1, 7, 8 triclorodibenzo-p-dioxina, TriCDD; 1, 2, 3, 4-tetraclorodibenzo-p-dioxina, TetraCDD) (AccuStandar, New Haven, CT, U.S.A.) con valores de recuperación por arriba del 80 %. La separación de plaguicidas se realizó con rampas de temperatura de 120 – 250°C y los límites de detección oscilaron entre 0.0003 y 0.0062 ppm.

### 7.2.3 Metales pesados y arsénico

La determinación de metales pesados y arsénico en leche materna fue

adaptada del método descrito por Gaxiola-Robles *et al.* (2014b). Para la hidrólisis de materia orgánica, se tomaron 15 mL de leche materna divididos en 3 contenedores de teflón (5 mL c/u) y se introdujeron en un horno de microondas (Mars 5X, CEM, Matthew, NC, USA) siguiendo el método EPA 3052 (70 % HNO<sub>3</sub>, 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Para la cuantificación de Hg se utilizó un espectrofotómetro de absorción atómica (XplorAA, GBC, Braeside, Australia) mediante la técnica de vapor frío empleando gas argón (HG 3000, GBC, Australia). Para la cuantificación de Cd, As y Pb, se utilizó el espectrofotómetro de emisión óptica (ICP-OES) (Horiba Scientific, Ultima 2). Los límites de detección fueron de 0.0005 mg L<sup>-1</sup> para Hg y As, 0.046 mg L<sup>-1</sup> para Cd, y 0.055 mg L<sup>-1</sup> para Pb. Se utilizaron dos estándares de referencia (High Purity Standards ICP-SS; 1954 Contaminants in Human Milk Fortified NIST) obteniéndose valores de recuperación por arriba del 95 %.

#### **7.2.4 Actividad enzimática antioxidante**

Las técnicas para la determinación de cinética enzimática se han llevado a cabo mediante espectrofotometría de tipo UV-Vis.

##### **7.2.4.1 Catalasa (CAT; EC 1.11.16)**

La técnica para la determinación de CAT, fue adaptada del método descrito por Aebi (1984). Para la preparación de la muestra, se diluyó 1:10 v/v en buffer de fosfatos (0.1 M, pH 7) y se midió el decremento en las concentraciones de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a una longitud de onda de 240 nm. A partir de este extracto se realizó el análisis de cinética enzimática y se calculó la actividad CAT con la siguiente ecuación:

$$U \text{ CAT}/mL = \left( \frac{\Delta A_{240}}{0.0394} \right) \times 1000 \quad (1)$$



Donde 0.0394 es el coeficiente de extinción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 240 nm, y U CAT es la unidad de catalasa (cantidad de enzima necesaria para reducir un μmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por minuto).

#### 7.2.4.2 Superóxido Dismutasa Total (t-SOD; EC 1.15.1.1)

La técnica para la determinación de Superóxido Dismutasa Total (t-SOD), fue adaptada del método descrito por Suzuki (2000). Para la preparación de la muestra, se diluyó 1:10 v/v en buffer de fosfatos (0.1 M, pH 7) y se estimó la actividad de SOD mediante la inhibición de la formación de formazán (producto de la reducción de nitroazul de tetrazolio por el radical superóxido) a través del sistema xantina/xantina oxidasa. Se realizó el análisis de cinética enzimática de t-SOD mediante las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\Delta A_{240} \text{ blanco} - \Delta A_{560} \text{ muestra}) \times 100}{\Delta A_{560} \text{ blanco}} \quad (2)$$

$$U \text{ SOD}/mL = \frac{\% \text{ inhibición}}{50\% \times mL \text{ de muestra}} \quad (3)$$

Donde, U SOD sería una unidad de superóxido dismutasa (cantidad de enzima necesaria para inhibir el 50 % de la reacción formadora de formazán).

#### 7.2.4.3 Glutación Peroxidasa (GPx; EC 1.11.19)

La técnica para la determinación de Glutación Peroxidasa (GPx), fue adaptada del método descrito por Flohé y Günzler (1984). Las muestras y las soluciones utilizadas se mantuvieron en hielo, excepto el buffer de fosfatos 500 mM, que se mantuvo a temperatura ambiente. Se realizó el análisis de cinética enzimática de GPx mediante el registro de la caída progresiva en las

concentraciones de NADPH utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como sustrato, a una longitud de onda de 340 nm:

$$U \text{ GPx/mL} = \left[ \left( \frac{\Delta A_{340} \text{ muestra} - \Delta A_{340} \text{ primer blanco} - \Delta A_{340} \text{ segundo blanco}}{6.22} \right) \right] \times 400 \quad (4)$$

Donde 6.22 es el coeficiente de extinción del NADPH y 400 es el factor de dilución.

#### 7.2.4.4 Glutación reductasa (GR; EC 1.8.1.7)

La técnica para la determinación de Glutación Reductasa (GR), fue adaptada del método descrito por Goldberg y Spooner (1983). Se mezcló 200  $\mu$ L de leche en 2000  $\mu$ L de solución para homogenizar 50 mM, más 20  $\mu$ L de PSMF y se centrifugó a 3000 rpm durante 20 min a 4°C, se recuperó el sobrenadante y se registró el decremento en la absorbancia durante la oxidación del NADPH. Se realizó el análisis de cinética enzimática en el espectrofotómetro a 340 nm, y se utilizó la siguiente ecuación para estimar la actividad de la enzima GR:

$$U \text{ GR} = \left[ \frac{(\Delta A_{340} \text{ muestra} - \Delta A_{340} \text{ primer blanco} - \Delta A_{340} \text{ segundo blanco})}{6.22} \right] \times \frac{(\text{dilución de cubeta} \times \text{dilución de homogenizado})}{\text{mg de proteína}} \quad (5)$$

#### 7.2.4.5 Glutación-S-Transferasa (GST; EC 2.5.1.18)

La técnica para la determinación de Glutación-S-Transferasa (GST), fue adaptada del método descrito por Habig y Jakoby (1981). Para la preparación de la muestra, se diluyó 1:10 v/v en buffer de fosfatos (0.1 M, pH 7) y se midió la formación del complejo tioéter glutación dinitrobenzeno a una longitud de onda de 340 nm. Se realizó el análisis de cinética enzimática y se calculó la actividad GST

mediante la siguiente ecuación:

$$U\ GST/mL = \left[ \frac{(\Delta A_{340} \text{ muestra} - \Delta A_{340} \text{ primer blanco} - \Delta A_{340} \text{ segundo blanco})}{9.6} \right] \times 1000 \quad (6)$$

Donde 9.6 es el coeficiente de extinción y U GST es una unidad de actividad de GST (cantidad de enzima que cataliza la conjugación de 1  $\mu\text{mol}$  de CNDB por minuto a 25°C).

### 7.2.5 Indicadores de daño oxidativo a lípidos (TBARS)

La técnica para la determinación de peroxidación lipídica (TBARS), fue adaptada de los métodos descritos por Ohkawa *et al.* (1979) y Persky *et al.* (2000). Se tomaron 250  $\mu\text{L}$  de leche entera y se realizó una lectura de concentración (punto final a 532 nm) para determinar los nanomoles de TBARS por espectrofotometría. Para los cálculos se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{nmol TBARS}}{\text{mg de proteína}} = \frac{(\text{Concentración TBARS}/250 \mu\text{L}) \times 100}{\text{mg/mL de proteína}} \quad (7)$$

### 7.3 Análisis estadístico

Se realizó un muestreo no probabilístico y todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa Statistica<sup>TM</sup> v.8 (StatSoft, Tulsa, OK, E.U.A.).

Para el objetivo 1 (estadística descriptiva), se hizo un cálculo de frecuencias de todas las variables (excepto ácidos grasos) y en el caso de los contaminantes (POP y sus metabolitos, MP y arsénico) se contabilizaron las muestras que registraron niveles arriba del Límite de Detección (LD).

Para el objetivo 2 (estadística exploratoria), los resultados se procesaron

mediante análisis de varianza unifactorial (ANOVA): se evaluó el efecto del ambiente (zonas geoeconómicas) y los factores maternos (edad, estado nutricional, paridad, tabaquismo y frecuencia de consumo de productos marinos) sobre los parámetros de calidad de la leche materna (perfil de ácidos grasos, actividad enzimática antioxidante, indicadores de peroxidación lipídica y presencia de contaminantes ambientales). En los casos en los que se presentaron diferencias significativas, se procedió a la comparación de medias con la prueba *a posteriori* de Tukey o Fisher, según fuera el caso.

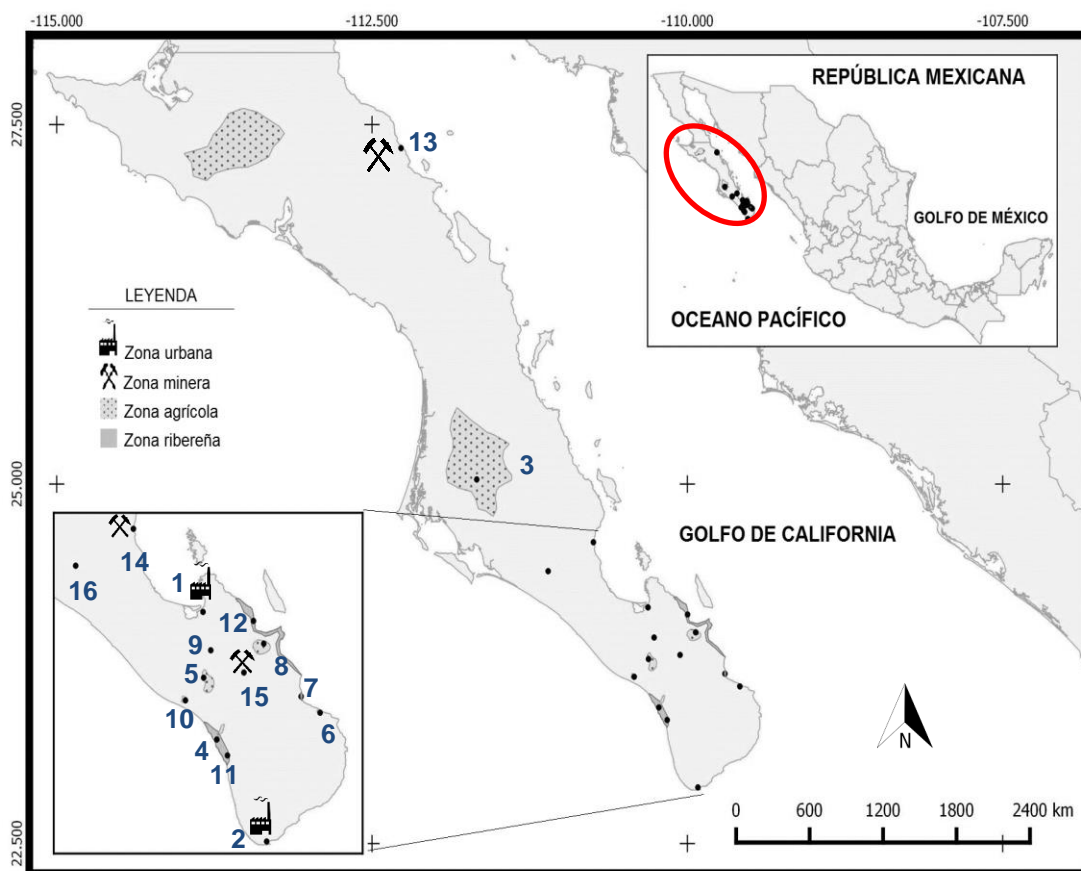
Para el objetivo 3, se realizaron correlaciones de Pearson entre los niveles de contaminantes ambientales y las variables de respuesta (perfil de ácidos grasos, actividad enzimática antioxidante e indicadores de peroxidación lipídica), así como también correlaciones entre el perfil de ácidos grasos, la actividad enzimática antioxidante y los indicadores de peroxidación lipídica.

Todos los análisis estadísticos del objetivo 2 y 3 se hicieron con un nivel de significancia de 95 % ( $\alpha=0.05$ ). Cuando los niveles de contaminantes fueron inferiores al Límite LD, se utilizó el método estadístico descrito por Farnham *et al.* (2002), donde el valor que se determinó para cada contaminante fue la mitad de su LD (LD/2). Los resultados obtenidos en esta investigación fueron reportados como media con error estándar, y para el caso de los POP, las unidades fueron transformadas a de mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos (ppm) a µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Descripción de zonas geoeconómicas

Se identificaron 16 localidades de muestreo distribuidos en las cuatro zonas geoeconómicas (Fig. 8). La mayor cantidad de sitios se concentró en la zona agrícola con un total de 7 localidades, seguida de la zona minera con 4 localidades, mientras que la zona ribereña-pesquera y la zona urbana contuvieron 3 y 2 localidades, respectivamente (Tabla XI).



**Figura 8.** Sitios de muestreo distribuidos en las cuatro zonas geoeconómicas. 1 = La Paz, 2 = Cabo San Lucas, 3 = Cd. Constitución, 4 = Todos Santos, 5 = El Carrizal, 6 = La Ribera, 7 = Los Barriles, 8 = San Juan de los Planes, 9 = San Pedro, 10 = Melitón Albáñez, 11 = El Pescadero, 12 = El Sargento, 13 = Santa Rosalía, 14 = Las Animas, 15 = San Antonio, 16 = Las Pocitas. (Servicio Geológico Mexicano, 2009; Secretaría de Promoción y Desarrollo Económico, 2012).

**Tabla XI.** Distribución de localidades en las cuatro zonas geoeconómicas.

<b>Zona Geoeconómica</b>	<b>Localidades</b>
Zona Agrícola	Cd. Constitución, Todos Santos, El Carrizal, La Ribera, San Juan de los Planes, San Pedro y Melitón Albáñez
Zona Minera	Santa Rosalía, Las Animas, San Antonio y Las Pocitas
Zona Ribereña	Los Barriles, El Pescadero y El Sargento
Zona Urbana	Cd. de La Paz y Cabo San Lucas

## 8.2 Descripción de los grupos de estudio

Se obtuvieron 86 muestras de leche materna: la edad promedio de la población de estudio fue de  $24.4 \pm 0.6$  años (rango 14 – 39) y el IMC promedio fue de  $27.8 \pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup> (rango 19 – 43). En la población total, el 73.3 % (n = 63) de las madres fueron originarias de la península de B.C.S. y 26.7 % (n = 23) fueron madres foráneas. Respecto a su ocupación, 54.7 % (n = 47) dijo ser ama de casa, 15.1 % (n = 13) laboraba en el campo, 14.0 % (n = 12) en actividades de comercio, y el 16.3 % restante (n = 14) se distribuyó en oficios de otra naturaleza. El 68.6 % (n = 59) refirió que no fumaba, mientras que el 31.4 % (n = 27) reportó encontrarse expuesta al humo del tabaco de manera directa o indirecta (como fumadoras pasivas). En relación a sus hábitos dietéticos, 51.1 % (n = 44) dijo consumir pescados y mariscos al menos una vez por semana y el 48.8 % (n = 42) los consume una vez al mes o menos. En cuanto a su historial ginecológico, 68.6 % (n = 59) tuvo embarazos previos al nacimiento registrado en el proyecto de investigación y 31.4 % (n = 27) fueron primerizas. Entre las multíparas, se registró que 65.1 % (n = 56) tuvo de uno a dos partos previos, 29.1 % (n = 25) tuvo de tres a cuatro partos y 5.8 % (n = 5) reportaron más de 5 partos. El universo (n = 86) presentó un perfil sociodemográfico atribuible a una población rural de B.C.S. (Tabla XII).

**Tabla XII.** Perfil sociodemográfico de las cuatro zonas geoeconómicas.

<b>Perfil sociodemográfico</b>	<b>Urbana (n = 34)</b>	<b>Agrícola (n = 23)</b>	<b>Ribereña (n = 21)</b>	<b>Minera (n = 8)</b>	<b>Total (n = 86)</b>
Edad <sup>1</sup>	25.0 ± 1.1	23.7 ± 1.0	24.1 ± 1.4	24.0 ± 1.6	24.4 ± 0.6
IMC <sup>1</sup>	28.6 ± 1.0	26.5 ± 0.8	28.8 ± 1.1	25.5 ± 2.2	27.8 ± 0.6
Múltipara <sup>2</sup>	70.6	78.3	61.9	50.0	68.6
Fumadora <sup>2</sup>	41.2	34.8	19.0	12.5	31.4
Oficio predominante <sup>2,3</sup>	58.8	56.5	38.1	75.0	54.7

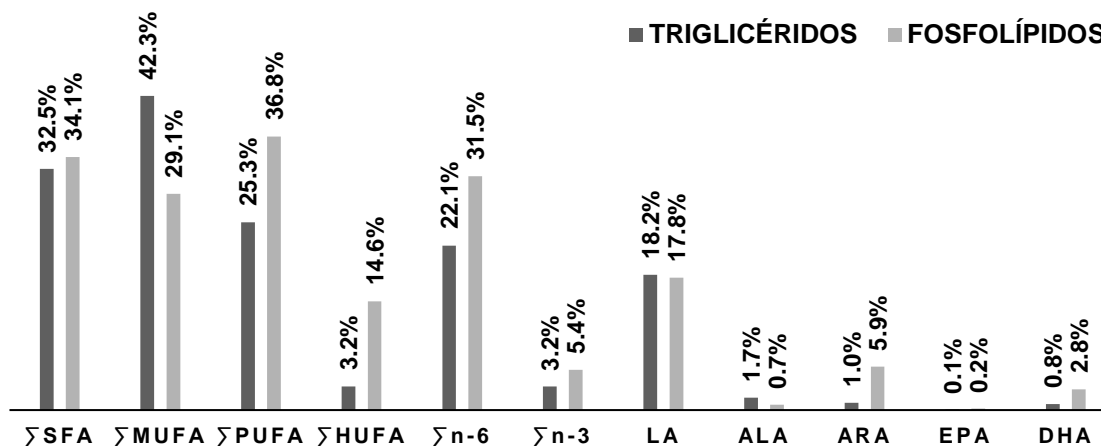
<sup>1</sup>Media ± error estándar. <sup>2</sup>Porcentaje (%). <sup>3</sup>Ama de casa.

### 8.3 Perfil de ácidos grasos (PAG) en leche materna

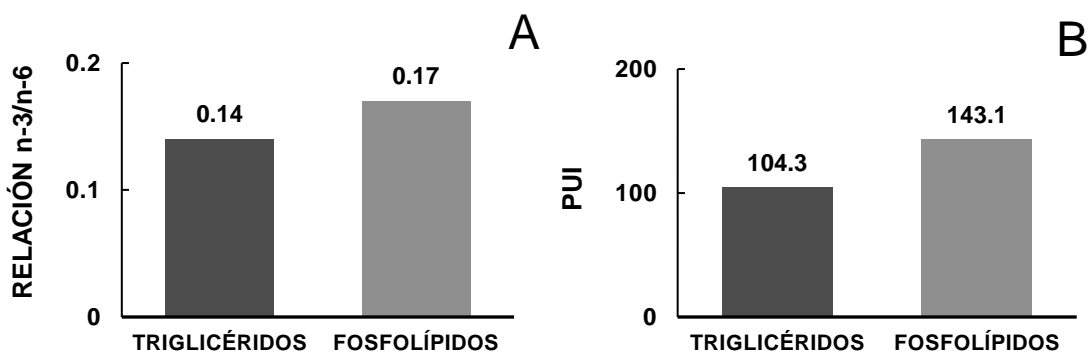
El PAG está compuesto por los niveles promedio de los ácidos grasos de interés, el índice de insaturación (PUI, por sus siglas en inglés) y la relación de las familias n-3/n-6 de los mismos; se obtuvo el PAG para las fracciones neutra y polar de los lípidos contenidos en los glóbulos grasos de la leche (Anexo D). La fracción neutra representa a las reservas maternas (triglicéridos contenidos en el interior de los glóbulos), mientras que la fracción polar hace referencia a los ácidos grasos que se encuentran unidos a los fosfolípidos de las membranas que rodean a los glóbulos grasos. Los resultados obtenidos fueron reportados para la población total y para los cuatro grupos de estudio (zonas geoeconómicas).

#### 8.3.1 PAG (población total)

Se muestra en la figura 9, que el PAG de la población total varió según lípidos de reserva (triglicéridos) o lípidos de membrana (fosfolípidos). Aunque  $\Sigma$ SFA, LA y EPA se encuentran en cantidades similares en ambas fracciones,  $\Sigma$ MUFA y ALA se acumularon mayormente en triglicéridos, mientras que los  $\Sigma$ PUFA,  $\Sigma$ HUFA,  $\Sigma$ n-6,  $\Sigma$ n-3, ARA y DHA se manifestaron principalmente en fosfolípidos. Tanto la relación n-3/n-6 (Fig. 10 A) como el PUI (Fig. 10 B) resultaron más elevados en fosfolípidos.



**Figura 9.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos y fosfolípidos de leche materna de la población total (n = 86). Representado en medias.

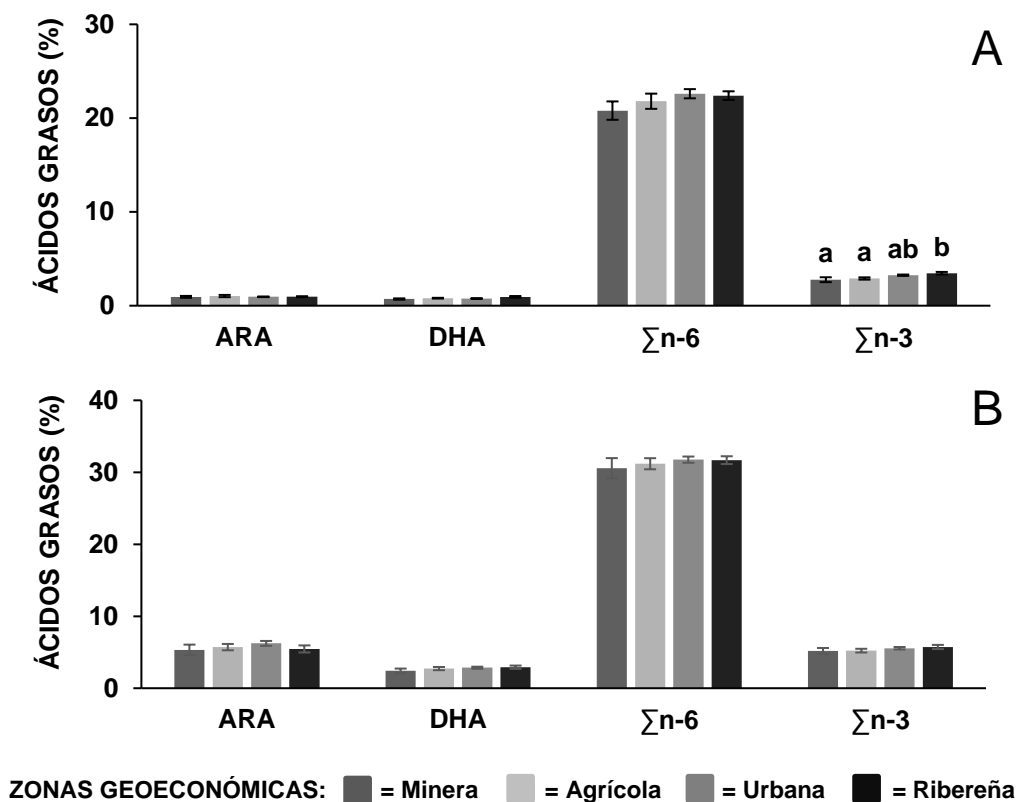


**Figura 10.** Relación n-3/n-6 (A) y PUI (B) de triglicéridos y fosfolípidos de leche materna de la población total (n = 86). Representado en medias.

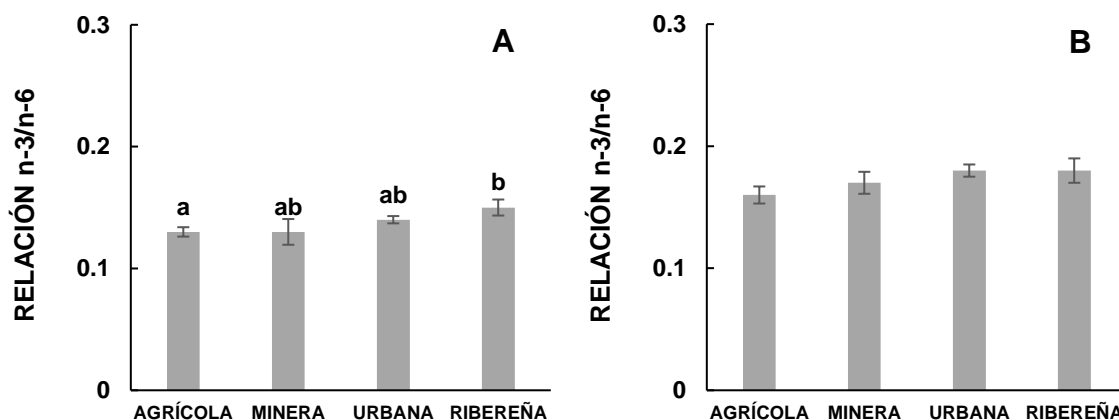
### 8.3.2 PAG (zonas geoeconómicas)

Los niveles de  $\Sigma n-3$  en triglicéridos (Fig. 11 A) fueron más elevados en leche de mujeres de la zona ribereña-pesquera respecto a la leche de la zona minera ( $3.5 \pm 0.1$  % vs  $2.8 \pm 0.3$ ,  $P < 0.01$ ). Para el resto de los ácidos grasos no se encontraron diferencias significativas entre las cuatro zonas de estudio. La relación n-3/n-6 en triglicéridos (Fig. 12 A) fue más elevada en la leche de la zona ribereña-pesquera en comparación con la zona agrícola ( $0.2 \pm 0.006$  % vs  $0.1 \pm 0.003$ ,  $P < 0.01$ ); en fosfolípidos (Fig. 12 B) no hubo diferencias significativas.





**Figura 11.** Ácidos grasos (%) de triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando las zonas geoeconómicas como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

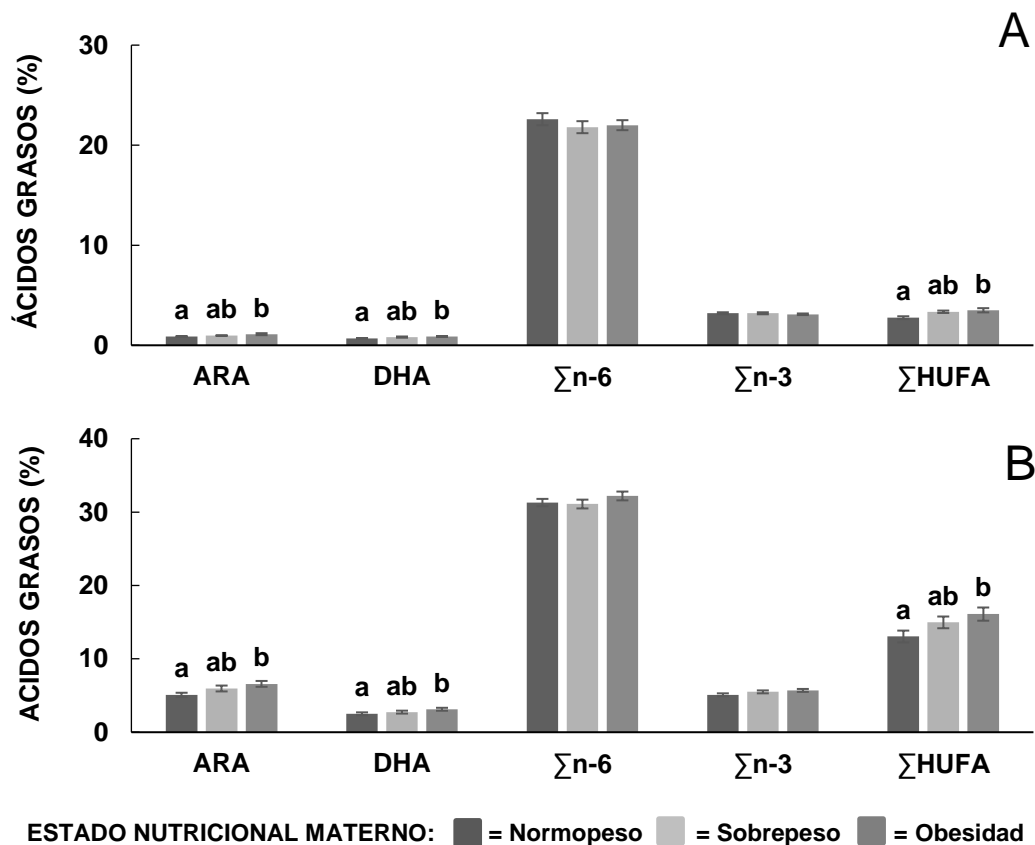


**Figura 12.** Relación n-3/n-6 en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geo-económicas. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 11.

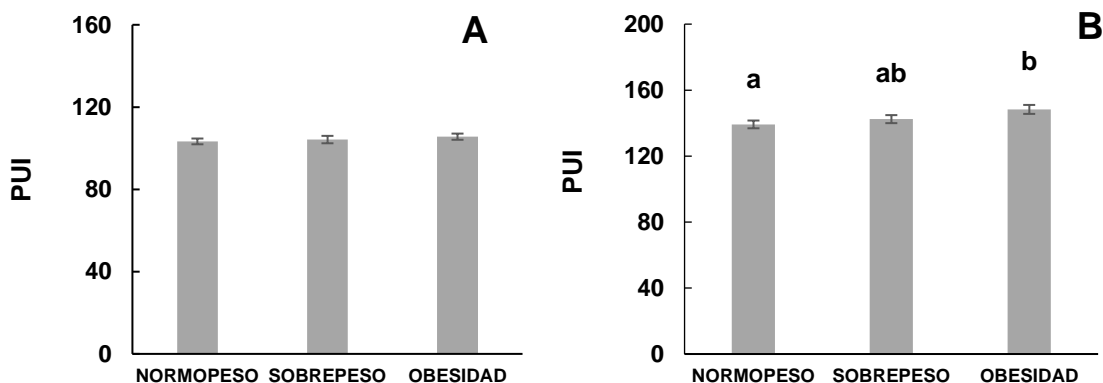
## 8.4 Niveles de HUFA en leche materna

### 8.4.1 Estado nutricional materno

El estado nutricional de las madres influyó de manera similar en triglicéridos y fosfolípidos (Fig.13). En triglicéridos (Fig. 13A), las madres con normopeso presentaron niveles inferiores ( $P<0.05$ ) de ARA ( $0.9 \pm 0.04$  %), DHA ( $0.7 \pm 0.03$  %) y  $\Sigma$ HUFA ( $2.8 \pm 0.1$  %) en comparación con leche de mujeres con obesidad ( $1.1 \pm 0.1$  %,  $0.9 \pm 0.04$  y  $3.5 \pm 0.2$ , respectivamente). En fosfolípidos (Fig. 13B), de la misma manera, el grupo de mujeres con menor peso manifestó cantidades inferiores ( $P<0.05$ ) de estos ácidos grasos, en comparación con aquellas que tuvieron mayor peso (ARA:  $5.1 \pm 0.3$  % vs  $6.6 \pm 0.6$ ; DHA:  $2.5 \pm 0.2$  % vs  $3.1 \pm 0.2$ ; y  $\Sigma$ HUFA:  $13.1 \pm 0.8$  % vs  $16.1 \pm 0.9$ ). En esta misma fracción de lípidos, las madres con normopeso ( $139.2 \pm 2.4$  %) presentaron un PUI menor ( $P<0.05$ ) en comparación con la leche de madres con obesidad ( $148.3 \pm 2.7$ ) (Fig. 14).



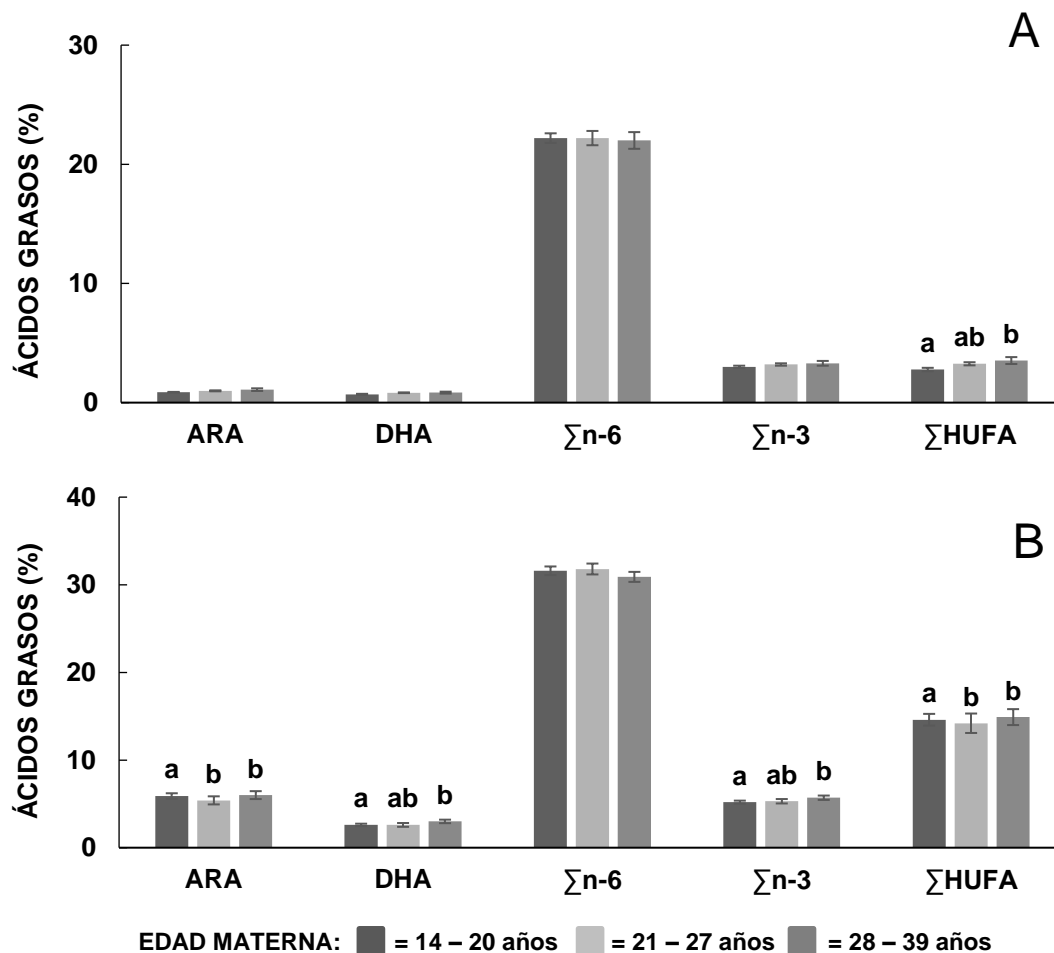
**Figura 13.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando el estado nutricional materno como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.



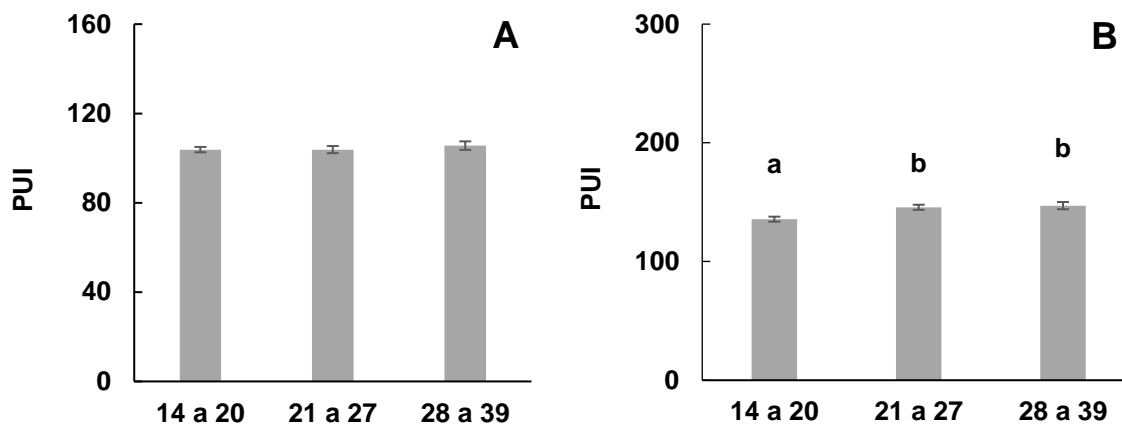
**Figura 14.** PUI de triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 13.

#### 8.4.2 Edad materna

La fracción de triglicéridos presentó menos diferencias significativas que la fracción de fosfolípidos (Fig. 15). En triglicéridos (Fig. 15 A), los niveles de  $\Sigma$ HUFA en leche mujeres con 14 a 20 años de edad fueron menores en comparación con leche de mujeres con 28 a 39 años ( $2.8 \pm 0.1$  % vs  $3.5 \pm 0.3$ ), mientras que en fosfolípidos (Fig. 15 B), el mismo grupo de mujeres (14 a 20 años) presentó cantidades menores de ARA ( $4.8 \pm 0.3$  %), DHA ( $2.4 \pm 0.1$  %),  $\Sigma$ n-3 ( $5.0 \pm 0.2$  %) y  $\Sigma$ HUFA ( $12.1 \pm 0.7$  %) respecto a la leche de mujeres entre 28 y 39 años de edad ( $6.5 \pm 0.5$  %,  $3.1 \pm 0.2$ ,  $5.8 \pm 0.3$  y  $16.3 \pm 1.0$ , respectivamente). El PUI de la fracción de fosfolípidos resultó inferior en leche de mujeres con 14 a 20 años de edad ( $135.7 \pm 2.1$  %) en comparación con la leche de mujeres con 21 a 27 años ( $145.7 \pm 2.1$  %) y 28 a 39 años ( $147.1 \pm 3.1$  %) (Fig. 16 B).



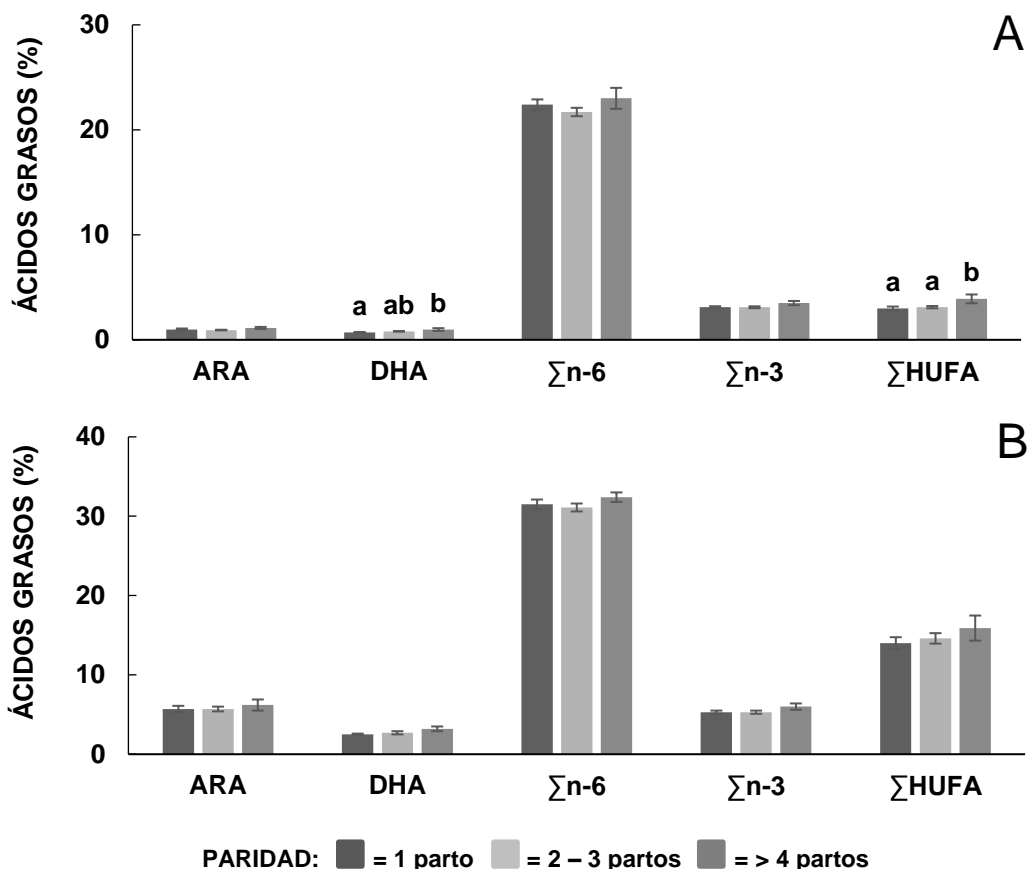
**Figura 15.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando la edad materna como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.



**Figura 16.** PUJ en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 15.

#### 8.4.3 Paridad

En triglicéridos (Fig. 17 A), la leche de madres primíparas presentó niveles inferiores ( $P < 0.05$ ) de DHA ( $0.7 \pm 0.04$  %) en comparación con la leche de madres con 4 hijos o más ( $1.0 \pm 0.1$  %), quienes presentaron cantidades mayores de  $\Sigma$ HUFA ( $3.9 \pm 0.4$  %,  $P < 0.05$ ) respecto a las madres con 2 a 3 hijos ( $3.1 \pm 0.1$  %) y un hijo ( $3.0 \pm 0.2$  %). No se encontraron diferencias significativas en la fracción de fosfolípidos (Fig. 17 B).

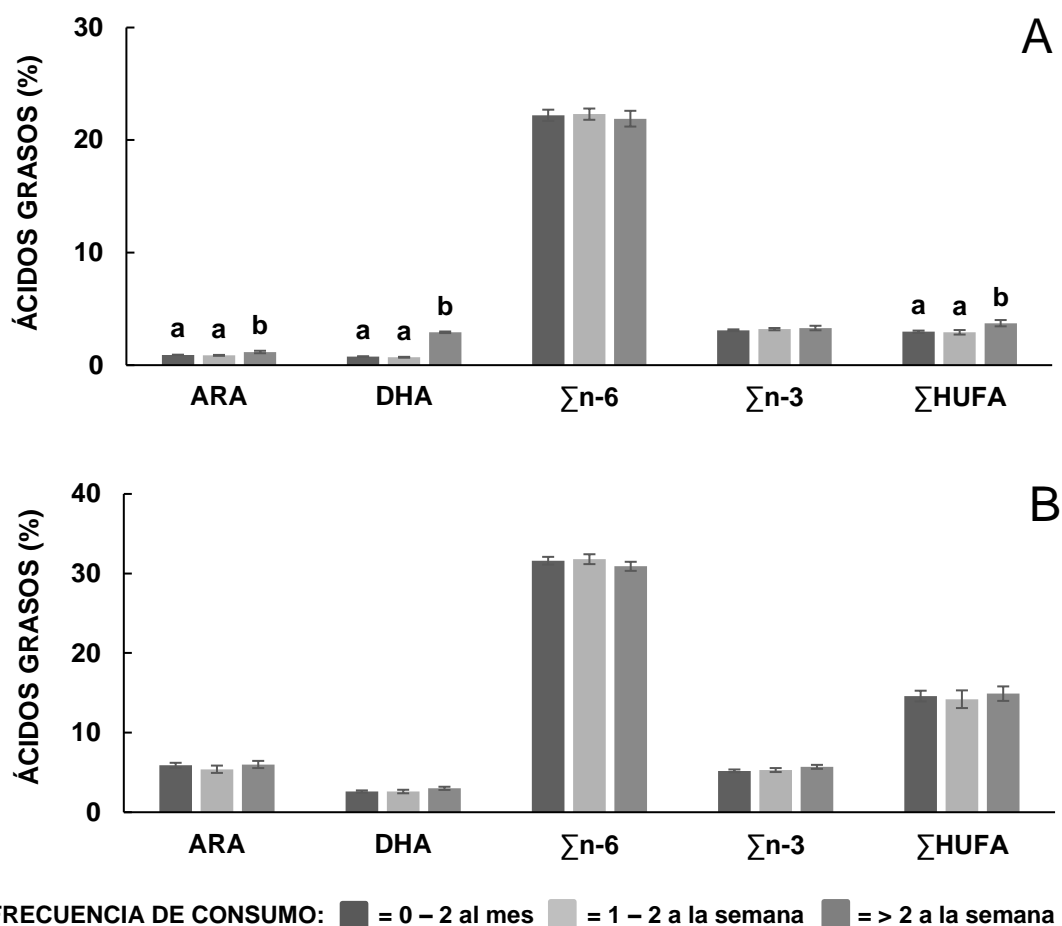


**Figura 17.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al número de partos. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando la paridad como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

#### 8.4.4 Consumo materno de productos marinos

Las madres que consumieron pescados y mariscos más de dos veces por semana presentaron cantidades mayores ( $P < 0.05$ ) de ARA ( $1.2 \pm 0.1$  %), DHA ( $2.9 \pm 0.07$  %) y  $\Sigma$ HUFA ( $3.7 \pm 0.3$  %) en la fracción de triglicéridos de la leche, en comparación con los grupos de mujeres que los consumieron entre una y dos veces por semana ( $0.9 \pm 0.04$  %,  $0.7 \pm 0.04$  y  $2.9 \pm 0.2$ , respectivamente) y cero a

dos veces por mes ( $0.9 \pm 0.02$  %,  $0.8 \pm 0.03$  %,  $3.0 \pm 0.1$  %, respectivamente) (Fig. 18 A). No se encontraron diferencias significativas en la fracción de fosfolípidos (Fig. 18 B).

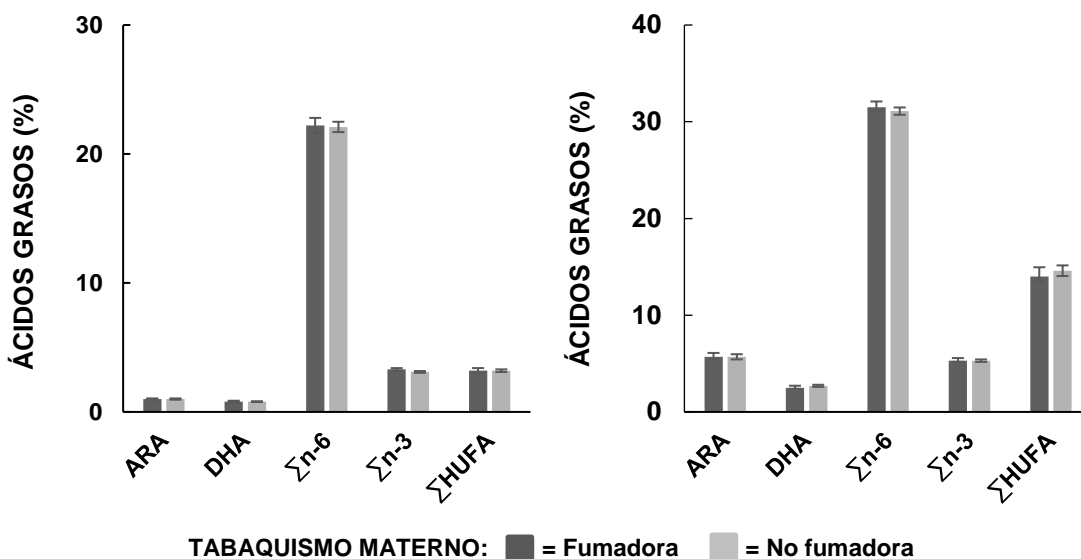


**Figura 18.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al consumo de pescados y mariscos. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando la frecuencia de consumo de pescados y mariscos como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.



#### 8.4.5 Tabaquismo materno

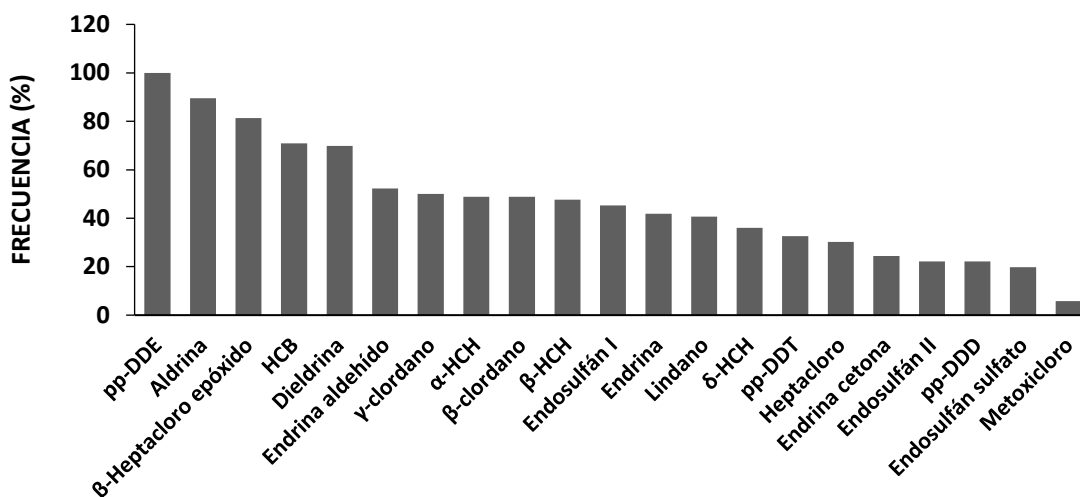
No se encontraron diferencias significativas en relación al hábito del tabaquismo materno y los niveles de HUFA en la fracción de triglicéridos y fosfolípidos de la leche materna (Fig. 19).



**Figura 19.** Ácidos grasos (%) en triglicéridos (A) y fosfolípidos (B) de la leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al tabaquismo materno. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando el hábito de tabaquismo materno como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

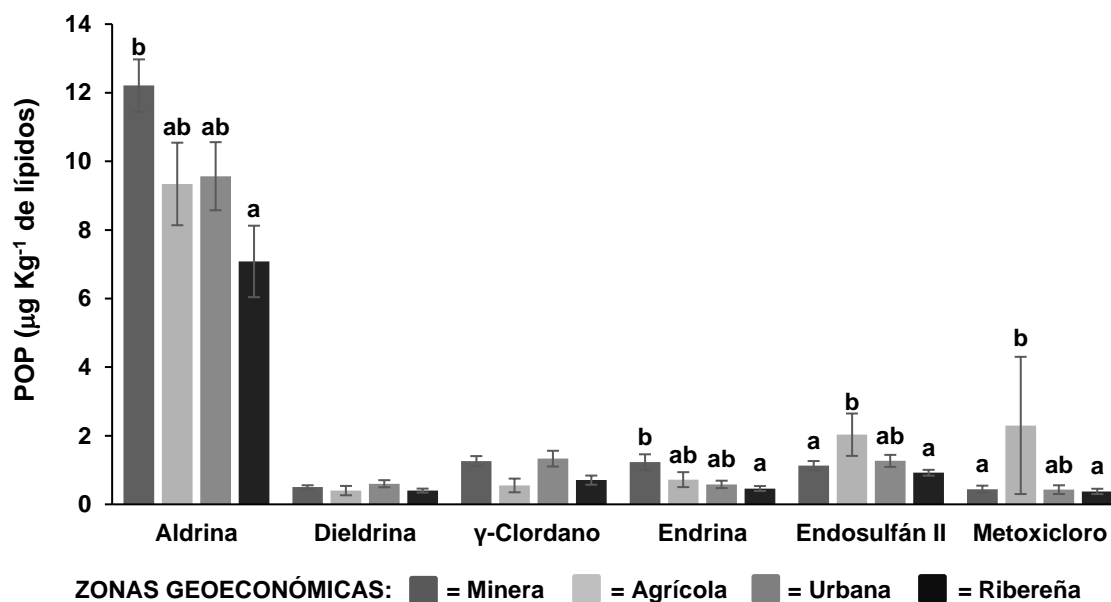
#### 8.5 Plaguicidas organoclorados y metabolitos

Los niveles de plaguicidas organoclorados y sus metabolitos encontrados en la leche materna de la población total se encuentran reportados en el anexo E. En cuanto a las frecuencias de estos contaminantes (Fig. 20), pp-DDE apareció por encima del LD en el 100 % de las muestras ( $n = 86$ ), aldrina en el 89.5 % ( $n = 77$ ),  $\beta$ -heptacloro epóxido en el 81.4 % ( $n = 70$ ), HCB en el 73.3 % ( $n = 63$ ), dieldrina en el 69.8 % ( $n = 60$ ),  $\beta$ -HCH y endosulfán I en el 54.7 % ( $n = 47$ ), endrina aldehído en el 53.5 % ( $n = 46$ ) y  $\gamma$ -clordano en el 50 % ( $n = 43$ ).

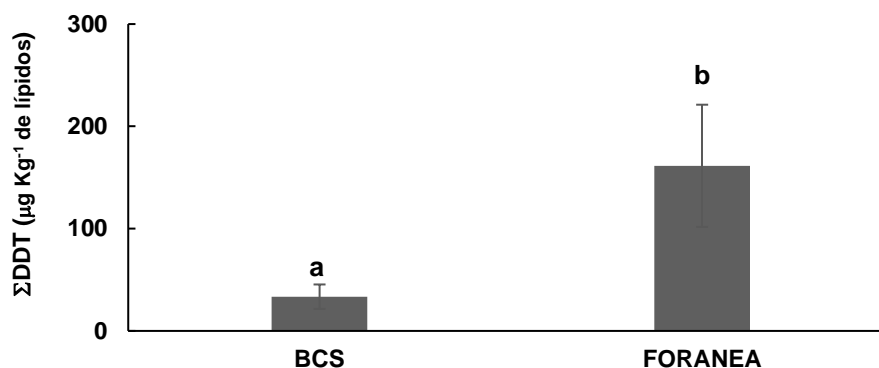


**Figura 20.** Frecuencia (%) de plaguicidas organoclorados persistentes (POP) en leche materna de la población total ( $n = 86$ ). Representado en medias.

La zona urbana presentó niveles elevados ( $P < 0.05$ ) de aldrina ( $12.2 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y endrina ( $1.2 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación con la zona agrícola ( $7.1 \pm 1.0 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos, respectivamente). La zona minera presentó niveles elevados ( $P < 0.05$ ) de endosulfán II ( $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y metoxicloro ( $2.3 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación con las zonas agrícola ( $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos, respectivamente) y urbana ( $1.1 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de dieldrina y  $\gamma$ -clordano respecto a las cuatro zonas geoeconómicas (Fig. 21). La leche de mujeres foráneas registró niveles más elevados ( $P < 0.05$ ) de  $\Sigma$ DDT ( $161.4 \pm 59.7 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a las mujeres originarias de B.C.S. ( $33.5 \pm 11.9 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) (Fig. 22).

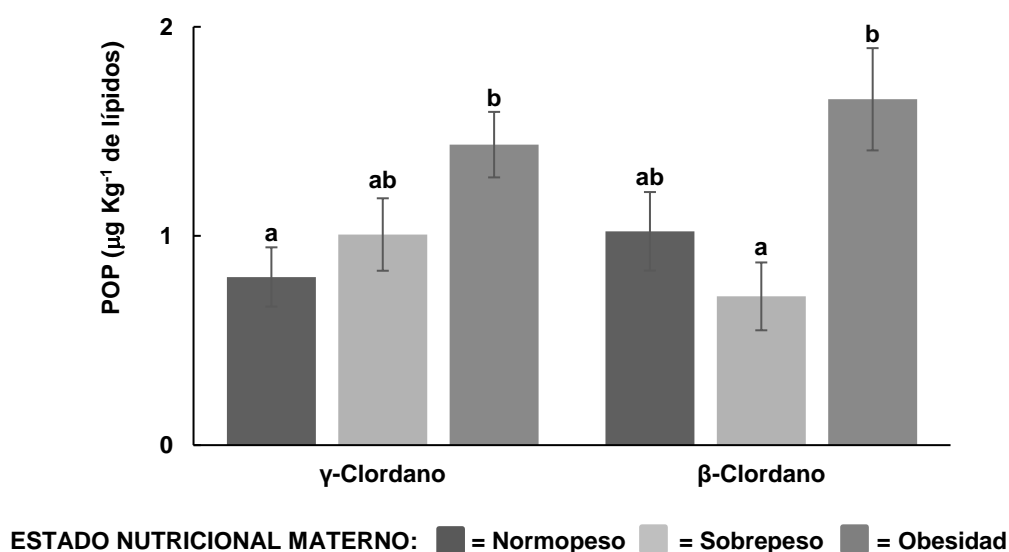


**Figura 21.** Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 11.



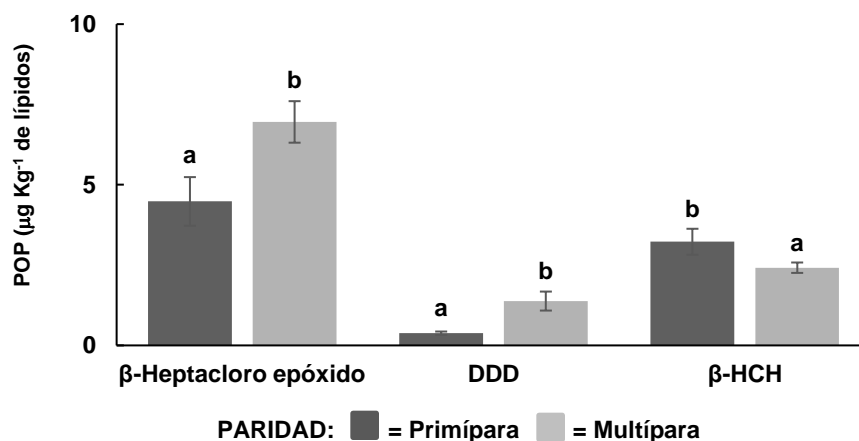
**Figura 22.** Niveles de  $\Sigma\text{DDT}$  ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la procedencia materna. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando la procedencia materna como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

En cuanto al estado nutricional materno, los niveles de  $\gamma$ -clordano en leche resultaron más elevados ( $P<0.05$ ) en mujeres con obesidad ( $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a las que presentaron normopeso ( $0.8 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos); pero por otra parte, la leche de mujeres con obesidad presentó niveles elevados ( $P<0.05$ ) de  $\beta$ -clordano ( $1.7 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a las madres con sobrepeso ( $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), aunque esta diferencia no se presentó en relación a las madres con normopeso ( $1.0 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) (Fig. 23).



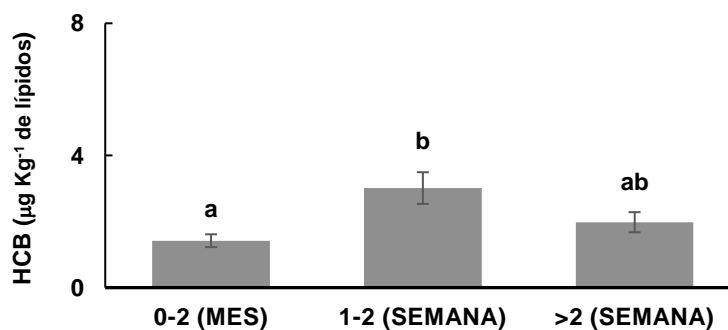
**Figura 23.** Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al estado nutricional materno. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 13.

En relación a la paridad, la leche de madres primíparas presentó niveles elevados ( $P<0.05$ ) de  $\beta$ -HCH ( $3.2 \pm 0.4 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación con la leche de madres múltiparas ( $2.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), mientras que los niveles de  $\beta$ -heptacloro epóxido ( $7.0 \pm 0.6 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y DDD ( $1.4 \pm 0.3 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en la leche de estas madres (múltiparas), resultaron más elevados ( $P<0.05$ ) respecto a las primíparas ( $4.5 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos y  $0.4 \pm 0.05 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos, respectivamente) (Fig. 24).



**Figura 24.** Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la paridad. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 17.

En cuanto al consumo materno de pescados y mariscos, la leche de madres que los consumieron entre una y dos veces por semana presentaron niveles elevados ( $P < 0.05$ ) de HCB ( $3.0 \pm 0.5 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación con el grupo de mujeres que los consumió entre cero y dos veces al mes ( $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) (Fig. 25).



**Figura 25.** Niveles de HCB ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la frecuencia de consumo de pescados y mariscos. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reporta en la figura 18.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de POP en leche materna y su relación con la edad de las participantes (Tabla XIII) ( $P > 0.05$ ).

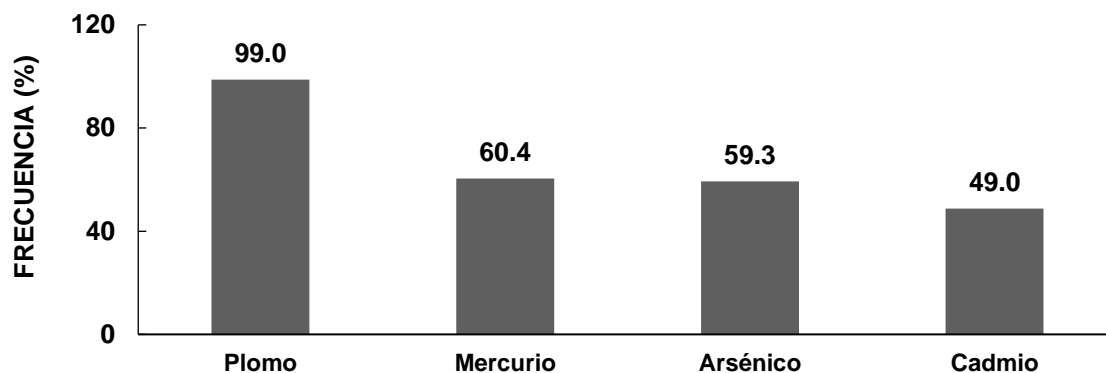
**Tabla XIII.** Niveles de POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a la edad materna.

POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos)	14-20 años (n = 26)	21-27 años (n = 36)	28-39 años (n = 24)	Total (n = 86)
Ciclodienos	90.5 $\pm$ 54.2	29.7 $\pm$ 3.6	61.4 $\pm$ 23.7	57 $\pm$ 17.7
$\Sigma$ Clordanos	2.0 $\pm$ 0.3	1.9 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.2
$\Sigma$ Heptacloros	13.7 $\pm$ 2.6	14.1 $\pm$ 1.8	13.3 $\pm$ 2.2	13.8 $\pm$ 1.3
$\Sigma$ HCH	8.6 $\pm$ 1.1	9.5 $\pm$ 0.9	9.8 $\pm$ 1.2	9.3 $\pm$ 0.6
$\Sigma$ DDT	32.8 $\pm$ 9.8	89.3 $\pm$ 33.7	72.9 $\pm$ 44.4	67.7 $\pm$ 2
HCB	2.1 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.3	1.9 $\pm$ 0.2
$\alpha$ -HCH	1.5 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2
$\beta$ -HCH	3.0 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.2	2.4 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.2
Lindano	1.2 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.2
$\delta$ -HCH	2.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.5
Heptacloro	7.9 $\pm$ 2.5	7.1 $\pm$ 1.5	7.9 $\pm$ 1.9	7.6 $\pm$ 1.1
$\beta$ -Heptacloro epóxido	5.8 $\pm$ 0.8	6.9 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 0.6	6.2 $\pm$ 0.5
Aldrina	10.4 $\pm$ 0.8	9.1 $\pm$ 0.9	10.5 $\pm$ 1.0	9.9 $\pm$ 0.5
Dieldrina	0.6 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.05	0.5 $\pm$ 0.05	0.5 $\pm$ 0.03
Endosulfán I	69.7 $\pm$ 54.6	10.2 $\pm$ 3.1	14.2 $\pm$ 4.5	29.3 $\pm$ 16.7
Endosulfán II	1.4 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1
Endosulfán sulfato	2.3 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 1.9	2.4 $\pm$ 0.6
pp-DDT	5.0 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.0	4.4 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 0.7
pp-DDE	26.8 $\pm$ 9.6	84.0 $\pm$ 33.3	67.6 $\pm$ 44.6	62.2 $\pm$ 2
pp-DDD	0.9 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.2
$\beta$ -Clordano	1.1 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.1
$\gamma$ -Clordano	0.8 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1
Endrina	0.9 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1
Endrina aldehído	4.6 $\pm$ 1.7	5.8 $\pm$ 1.6	30.8 $\pm$ 22.2	12.5 $\pm$ 6.3
Endrina cetona	2.8 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.3
Metoxicloro	0.4 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.0	1.1 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.2

Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando la edad materna como variable independiente en un ANOVA unifactorial.

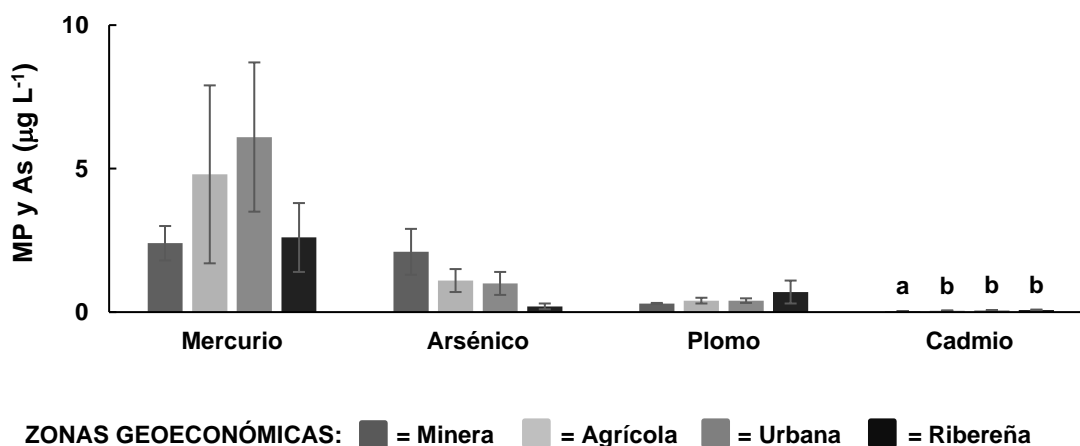
## 8.6 Metales pesados y arsénico

Los niveles de MP y arsénico encontrados en la leche materna de la población total se encuentran reportados en el Anexo E. De acuerdo a la frecuencia, se encontró que los niveles de Pb, Hg y As fueron registrados por encima del LD en más del 50 % de las muestras (Fig. 26).



**Figura 26.** Frecuencia (%) de metales pesados (MP) y arsénico en leche materna de la población total ( $n = 86$ ). Representado en medias.

En relación a las zonas geoeconómicas, los niveles de Cd en leche materna resultaron menores en la zona urbana ( $0.03 \pm 0.003 \mu\text{g L}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ ) en comparación con el resto de las zonas (riberaña:  $0.05 \pm 0.009 \mu\text{g L}^{-1}$ ; agrícola:  $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$ ; y minera:  $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$ ) (Fig. 27).



**Figura 27.** Niveles de MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a las cuatro zonas geoeconómicas. Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados como se reportar en la figura 11. Las medias se compararon con un post hoc de Fisher y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

No se encontraron diferencias significativas ( $P>0.05$ ) entre los niveles de MP y arsénico en leche en relación a los factores maternos (estado nutricional, edad, paridad, tabaquismo y consumo de pescados y mariscos) (Tabla XIV).

**Tabla XIV.** Niveles de MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación a los factores maternos. Representado en medias  $\pm$  error estándar.

MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Cd	Hg	Pb	As
TOTAL (n = 86)	0.04 $\pm$ 0.004	4.0 $\pm$ 1.1	0.4 $\pm$ 0.06	1.4 $\pm$ 0.4
<b>Estado nutricional</b>				
Normopeso (n = 30)	0.05 $\pm$ 0.01	3.2 $\pm$ 1.0	0.5 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.3
Sobrepeso (n = 30)	0.05 $\pm$ 0.01	4.5 $\pm$ 2.2	0.4 $\pm$ 0.07	2.2 $\pm$ 1.0
Obesidad (n = 26)	0.04 $\pm$ 0.01	4.3 $\pm$ 2.2	0.2 $\pm$ 0.03	0.9 $\pm$ 0.3
<b>Edad</b>				
14 a 20 años (n = 26)	0.05 $\pm$ 0.01	5.5 $\pm$ 2.7	0.5 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 2.7
21 a 27 años (n = 36)	0.05 $\pm$ 0.01	4.3 $\pm$ 1.6	0.4 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 3.9
28 a 39 años (n = 24)	0.04 $\pm$ 0.01	1.8 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.04	0.4 $\pm$ 0.9
<b>Paridad</b>				
1 parto (n = 30)	0.06 $\pm$ 0.01	3.7 $\pm$ 2.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.4
2-3 partos (n = 43)	0.05 $\pm$ 0.01	4.6 $\pm$ 1.5	0.3 $\pm$ 0.09	1.5 $\pm$ 0.6
$\geq$ 4 partos (n = 13)	0.04 $\pm$ 0.01	2.7 $\pm$ 0.9	0.3 $\pm$ 0.06	2.1 $\pm$ 1.3
<b>Tabaquismo</b>				
Fuma/expuesta (n = 27)	0.05 $\pm$ 0.01	3.5 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.06	2.1 $\pm$ 1.1
No fuma/no expuesta (n = 59)	0.04 $\pm$ 0.01	4.2 $\pm$ 1.5	0.4 $\pm$ 0.08	1.1 $\pm$ 0.2
<b>Consumo de pescados y mariscos</b>				
0-2 mes (n = 42)	0.05 $\pm$ 0.01	4.9 $\pm$ 1.5	0.4 $\pm$ 0.09	1.9 $\pm$ 0.7
1-2 semana (n = 18)	0.03 $\pm$ 0.01	2.1 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.5
>2 semana (n = 28)	0.05 $\pm$ 0.01	3.8 $\pm$ 2.5	0.3 $\pm$ 0.07	0.8 $\pm$ 0.3

### 8.7 Actividad enzimática antioxidante y TBARS

No se encontraron diferencias significativas ( $P>0.05$ ) en la actividad enzimática antioxidante y la peroxidación lipídica de la leche materna, en relación al ambiente (zonas geo-económicas) y los factores maternos (estado nutricional, edad, paridad y tabaquismo) (Tabla XV).



**Tabla XV.** Actividad enzimática antioxidante y peroxidación lipídica (TBARS) en leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto en relación al ambiente y los factores maternos. Representado en medias  $\pm$  error estándar.

<b>Enzimas (U mg<sup>-1</sup> proteína)</b>	<b>SOD</b>	<b>CAT</b>	<b>GPx</b>	<b>GR</b>	<b>GST</b>	<b>TBARS (nmols mg<sup>-1</sup> proteína)</b>
TOTAL (n = 86)	188.8 $\pm$ 22.0	6.8 $\pm$ 0.8	0.17 $\pm$ 0.03	0.2 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.002	769.5 $\pm$ 106.7
<b>Zonas geoeconómicas</b>						
Urbana (n = 34)	156.9 $\pm$ 26.1	6.4 $\pm$ 1.1	0.1 $\pm$ 0.03	0.1 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.003	578.1 $\pm$ 63.4
Agrícola (n = 23)	172.3 $\pm$ 25.7	7.5 $\pm$ 1.6	0.2 $\pm$ 0.03	0.1 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.005	800.2 $\pm$ 144.2
Ribereña (n = 21)	272.1 $\pm$ 68.7	7.1 $\pm$ 1.4	0.02 $\pm$ 0.008	0.2 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.007	1143.2 $\pm$ 386.6
Minera (n = 8)	153.0 $\pm$ 66.4	5.4 $\pm$ 1.2	0.2 $\pm$ 0.08	0.2 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.005	512.9 $\pm$ 103.5
<b>Estado nutricional</b>						
Normopeso (n = 30)	174.5 $\pm$ 27.1	6.4 $\pm$ 0.8	0.1 $\pm$ 0.02	0.1 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.003	746.5 $\pm$ 115.4
Sobrepeso (n = 30)	172.4 $\pm$ 34.5	7.5 $\pm$ 1.9	0.2 $\pm$ 0.05	0.2 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.005	691.0 $\pm$ 164.9
Obesidad (n = 26)	224.2 $\pm$ 52.7	6.4 $\pm$ 1.1	0.2 $\pm$ 0.06	0.2 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.004	886.5 $\pm$ 269.8
<b>Edad</b>						
14 a 20 años (n = 26)	160.8 $\pm$ 24.6	7.4 $\pm$ 1.8	0.1 $\pm$ 0.02	0.1 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.004	720.8 $\pm$ 92.4
21 a 27 años (n = 36)	171.8 $\pm$ 31.9	7.2 $\pm$ 1.5	0.2 $\pm$ 0.04	0.2 $\pm$ 0.1	0.02 $\pm$ 0.004	577.7 $\pm$ 133.9
28 a 39 años (n = 24)	220.3 $\pm$ 44.6	6.1 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.05	0.2 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.005	932.4 $\pm$ 228.5
<b>Paridad</b>						
1 parto (n = 30)	174.7 $\pm$ 36.5	6.7 $\pm$ 1.6	0.2 $\pm$ 0.05	0.2 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.005	737.2 $\pm$ 165.6
2-3 partos (n = 43)	181.9 $\pm$ 32.7	6.1 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.04	0.2 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.003	770.7 $\pm$ 167.6
$\geq$ 4 partos (n = 13)	244.1 $\pm$ 49.5	9.3 $\pm$ 2.5	0.2 $\pm$ 0.07	0.1 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.007	839.5 $\pm$ 232.0
<b>Tabaquismo</b>						
Expuesta (n = 27)	148.6 $\pm$ 28.4	6.4 $\pm$ 1.6	0.1 $\pm$ 0.04	0.1 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.003	564.4 $\pm$ 68.8
No expuesta (n = 59)	207.2 $\pm$ 29.1	6.9 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.04	0.2 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.003	863.3 $\pm$ 151.1

## 8.8 Correlaciones

Las correlaciones significativas ( $P < 0.05$ ) encontradas entre los niveles de contaminantes químicos, HUFA, enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica en la leche materna de las madres sudcalifornianas se muestran en las figuras 28, 29, 30 y 31.

En cuanto a la relación entre los POP y la actividad enzimática antioxidante (Fig. 28), se encontró que los niveles de  $\Sigma$ clordanos y  $\beta$ -clordano estuvieron significativamente correlacionados con la actividad enzimática de GPx ( $R^2 = 0.40$  y  $R^2 = 0.42$ , respectivamente) y GR ( $R^2 = 0.31$  y  $R^2 = 0.36$ , respectivamente) así como también a las concentraciones de TBARS ( $R^2 = 0.39$  y  $R^2 = 0.39$ , respectivamente), aunque en los niveles de  $\gamma$ -clordano sólo se encontraron tendencias positivas con la actividad enzimática de GPX ( $R^2 = 0.20$ ,  $P = 0.062$ ) y las concentraciones de TBARS ( $R^2 = 0.20$ ,  $P = 0.055$ ). Los niveles de  $\beta$ -HCH estuvieron significativamente correlacionados con la actividad enzimática de SOD ( $R^2 = 0.33$ ), CAT ( $R^2 = 0.33$ ), GPx ( $R^2 = 0.48$ ) y GST ( $R^2 = 0.33$ ), mientras que los niveles de aldrina y  $\beta$ -heptacloro epóxido se correlacionaron negativamente con SOD ( $R^2 = -0.25$  y  $R^2 = -0.22$ , respectivamente), GPx ( $R^2 = -0.26$  y  $R^2 = -0.25$ , respectivamente), este último plaguicida también fue negativamente correlacionado con GR ( $R^2 = -0.22$ ) y GST ( $R^2 = -0.25$ ).

En cuanto al efecto de los POP sobre los ácidos grasos presentes en leche materna, se observó que aquellos que pertenecieron a la fracción de fosfolípidos mostraron un mayor número de correlaciones en comparación con triglicéridos, y en particular, el grupo de los hexaclorociclohexanos ( $\Sigma$ HCH) mostró un mayor número de correlaciones al sumar ambas fracciones de lípidos (Fig. 29). En fosfolípidos, las correlaciones positivas más elevadas ocurrieron entre los niveles de DHA y los niveles de  $\Sigma$ HCH ( $R^2 = 0.34$ ) y  $\delta$ -HCH ( $R^2 = 0.35$ ); este ácido graso también fue positivamente correlacionado con los niveles de  $\alpha$ -HCH ( $R^2 = 0.23$ ). Los niveles de ARA fueron positivamente correlacionados con  $\Sigma$ HCH ( $R^2 = 0.28$ ), DDT ( $R^2 = 0.26$ ) y  $\gamma$ -clordano ( $R^2 = 0.24$ ). La relación n-3/n-6 fue positivamente

correlacionada con  $\delta$ -HCH ( $R^2 = 0.25$ ),  $\Sigma$ HCH ( $R^2 = 0.24$ ) y  $\alpha$ -HCH ( $R^2 = 0.23$ ). En triglicéridos, los niveles de  $\Sigma$ HUFA fueron positivamente correlacionados con endrina aldehído ( $R^2 = 0.21$ ) y  $\delta$ -HCH ( $R^2 = 0.25$ ) y negativamente correlacionados con endrina cetona ( $R^2 = -0.21$ ).

En cuanto a la presencia de MP y metaloides en leche (Fig. 30), solamente los niveles de Cd resultaron significativamente correlacionados con la actividad enzimática de CAT ( $R^2 = 0.37$ ). En fosfolípidos, se encontró una tendencia negativa entre los niveles de Cd y ARA ( $R^2 = -0.18$ ;  $P=0.92$ ), DHA ( $R^2 = -0.18$ ;  $P=0.73$ ) y la relación n-3/n-6 ( $R^2 = -0.20$ ;  $P=0.65$ ) (no se muestra).

En cuanto a la interacción entre enzimas antioxidantes y ácidos grasos en la leche (Fig. 31), se encontró que, en fosfolípidos, los niveles de ARA fueron positivamente correlacionados con GST ( $R^2 = 0.28$ ), GPx ( $R^2 = 0.26$ ) y SOD ( $R^2 = 0.21$ ). El PUI fue positivamente correlacionado con GST ( $R^2 = 0.25$ ) y la relación n-3/n-6 fue negativamente correlacionada con CAT ( $R^2 = -0.22$ ). Las concentraciones de TBARS fueron negativamente correlacionadas con DHA ( $R^2 = -0.23$ ),  $\Sigma$ n-3 ( $R^2 = -0.25$ ) y la relación n-3/n-6 ( $R^2 = -0.23$ ). En triglicéridos, los niveles de  $\Sigma$ n-6 y el PUI fueron positivamente correlacionados con GR ( $R^2 = 0.31$  y  $R^2 = 0.23$ , respectivamente).

POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos)	SOD	CAT	GPx	GR	GST	TBARS
$\Sigma$ Ciclodienos						
$\Sigma$ Clordano	0.23*		0.40*	0.31*	0.21*	0.39*
$\Sigma$ Heptacloro						
$\Sigma$ HCH						
$\Sigma$ DDT						
HCB						
$\alpha$ -HCH						
$\beta$ -HCH	0.33*	0.33*	0.48*		0.33*	0.24*
Lindano						
$\delta$ -HCH						
Heptacloro						
$\beta$ -Heptacloro epóxido	-0.22*		-0.25*	-0.22*	-0.25*	
Aldrina	-0.25*		-0.26*			
Dieldrina						
$\gamma$ -Clordano			0.20			0.20
$\beta$ -Clordano	0.25*		0.42*	0.36*		0.39*
Endosulfán I						
Endosulfán II						
Endosulfán sulfato						
DDT						
DDE						
DDD						
Endrina						
Endrina aldehído						
Endrina cetona						
Metoxicloro						

**Figura 28.** Matriz de correlaciones entre los niveles de POP y las variables de respuesta (enzimas antioxidantes y TBARS). \*Correlaciones significativas.

POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos)	Triglicéridos							Fosfolípidos						
	ARA	DHA	$\Sigma\text{n-6}$	$\Sigma\text{n-3}$	$\Sigma\text{HUFA}$	n-3/n-6	PUI	ARA	DHA	$\Sigma\text{n-6}$	$\Sigma\text{n-3}$	$\Sigma\text{HUFA}$	n-3/n-6	PUI
$\Sigma$ Ciclodienos														
$\Sigma$ Clordano														
$\Sigma$ Heptaclo														
$\Sigma$ HCH	0.19				0.19			0.28*	0.34*		0.29*	0.29*	0.24*	0.28*
$\Sigma$ DDT			0.19											
HCB			0.20	0.18			0.18					-0.19		
$\alpha$ -HCH								0.20	0.23*		0.26*	0.23*	0.23*	0.20
$\beta$ -HCH														
Lindano												0.21		0.19
$\delta$ -HCH	0.21			0.20	0.25*			0.20	0.35*		0.27*	0.18	0.25*	0.18
Heptaclo														
$\beta$ -Heptaclo e.							-0.21	-0.19						
Aldrina														
Dieldrina														
$\gamma$ -Clordano								0.24*				0.20		0.18
$\beta$ -Clordano														
Endosulfán I														
Endosulfán II														
Endosulfán sulfato					0.18									
DDT	0.18							0.26*				0.21*		0.20
DDE			0.18											
DDD			0.18											
Endrina							0.19							
Endrina aldehído					0.21*									
Endrina cetona					-0.22*									
Metoxicloro												0.19		

**Figura 29.** Matriz de correlaciones entre POP y variables de respuesta (ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos).  
\*Correlaciones significativas.

MP y metaloides ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	SOD	CAT	GPx	GR	GST	TBARS
Cd		0.37*				
Hg						
Pb						
As						

**Figura 30.** Matriz de correlaciones entre MP y metaloides y variables de respuesta (enzimas antioxidantes y TBARS). \*Correlación significativa.

Enzimas	Triglicéridos						
	ARA	DHA	$\Sigma n-6$	$\Sigma n-3$	$\Sigma \text{HUFA}$	n-3/n-6	PUI
SOD							
CAT					-0.20		
GPx							
GR			0.31*				0.23*
GST							
TBARS							
Enzimas	Fosfolípidos						
	ARA	DHA	$\Sigma n-6$	$\Sigma n-3$	$\Sigma \text{HUFA}$	n-3/n-6	PUI
SOD	0.21*						0.18
CAT		-0.19		-0.19		-0.22*	
GPx	0.26*				0.18		
GR							
GST	0.28*				0.26*		0.25*
TBARS		-0.23*		-0.25*		-0.23*	

**Figura 31.** Matriz de correlaciones entre enzimas antioxidantes y TBARS y variables de respuesta (ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos). \*Correlaciones significativas.

## 9. DISCUSIÓN

### 9.1 Ácidos grasos

En el reporte elaborado por la FAO, “Grasas y ácidos grasos en nutrición humana” (Ginebra, 2008), se plantea que durante los primeros seis meses de vida el costo energético del crecimiento neonatal implica entre 20 y 30 % de los requerimientos energéticos totales (Uauy *et al.*, 2000). Durante esta etapa, la leche materna representa la única fuente de alimento para los infantes y la mitad de la energía que aporta proviene de los lípidos contenidos en ella (FAO, 2008). Por esta razón, las cantidades de lípidos reportadas en leche materna son equivalentes a la mitad de la energía total consumida por el neonato (% E) y resulta conveniente expresarlos como porcentaje de ácidos grasos (% AG). Los lípidos de la leche materna se encuentran suspendidos en glóbulos de grasa, los cuales contienen triglicéridos en su interior (lípidos de reserva), rodeados de una membrana compuesta de fosfolípidos (lípidos de membrana) (Bitman *et al.*, 1984; Kim y Friel, 2012). Debido a que los lípidos son enviados a la leche principalmente como triglicéridos (98 %), existen pocos reportes sobre la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos en la leche materna (Harzer *et al.*, 1983; Bitman *et al.*, 1984; Schmeits *et al.*, 1999; Sala-Vila *et al.*, 2005). En el presente trabajo, se obtuvo un perfil de triglicéridos y fosfolípidos que concuerda con la información reportada por Bitman *et al.* (1983) quienes, basados en estudios en leche materna de la población norteamericana, describieron que los HUFA suelen ser más abundantes en los fosfolípidos que rodean los glóbulos de grasa de la leche debido a su función estructural. A nuestro conocimiento, no se han reportado trabajos que describan el perfil de ácidos grasos de triglicéridos y fosfolípidos en leche de mujeres mexicanas o latinoamericanas, por lo que los resultados de la presente tesis fueron comparados con perfiles de mujeres nepalesas-africanas (Schmeits *et al.*, 1999) y españolas (Sala-Vila *et al.*, 2005) (Tabla XVI).

**Tabla XVI.** Perfil de lípidos de reserva (triglicéridos) y de membrana (fosfolípidos) en leche materna de dos estudios en comparación con los resultados obtenidos. Reportado en porcentajes.

Ácidos grasos	Triglicéridos (%)				Fosfolípidos (%)			
	Nepal <sup>a</sup> (n = 8)	Nigeria <sup>a</sup> (n = 8)	España <sup>b</sup> (n = 30)	México <sup>c</sup> (n = 86)	Nepal <sup>a</sup> (n = 8)	Nigeria <sup>a</sup> (n = 8)	España <sup>b</sup> (n = 30)	México <sup>c</sup> (n = 86)
ΣSFA	52.6 ± 14.3	62.3 ± 20.3	43.8 ± 2.9	32.4 ± 4.4	65.8 ± 25.6	66.7 ± 27.0	56.2 ± 2.0	34.0 ± 2.9
10:0	2.5 ± 0.6	3.9 ± 1.6	N.R.	N.R.	1.5 ± 0.4	0.5 ± 0.2	N.R.	N.R.
12:0	12.0 ± 3.9	18.4 ± 7.8	N.R.	4.0 ± 2.0	11.4 ± 2.7	4.8 ± 1.8	N.R.	0.2 ± 0.2
14:0	10.5 ± 3.4	13.9 ± 4.8	N.R.	4.7 ± 1.9	10.1 ± 4.4	14.1 ± 5.4	N.R.	0.9 ± 0.5
16:0	21.7 ± 4.0	21.5 ± 3.8	23.2 ± 1.3	18.8 ± 1.9	30.2 ± 10.3	42.0 ± 17.0	23.2 ± 1.4	14.1 ± 2.0
18:0	4.9 ± 1.8	3.8 ± 1.9	7.8 ± 0.4	4.2 ± 0.7	9.8 ± 5.8	3.7 ± 1.4	24.0 ± 1.4	16.1 ± 2.8
ΣMUFA	34.4 ± 9.0	24.2 ± 7.0	38.0 ± 2.0	42.3 ± 3.8	20.6 ± 14.7	13.4 ± 7.7	16.7 ± 1.8	29.1 ± 4.9
18:1n-9	25.5 ± 4.3	21.5 ± 5.2	35.6 ± 2.0	34.8 ± 3.2	14.6 ± 10.1	11.3 ± 6.1	13.9 ± 1.7	21.0 ± 4.3
18:2n-6	7.9 ± 2.3	1.0 ± 2.1	15.4 ± 1.1	18.2 ± 3.0	5.2 ± 4.0	2.6 ± 1.1	17.9 ± 1.6	17.8 ± 3.2
18:3n-3	1.9 ± 1.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.04	1.7 ± 0.5	1.2 ± 1.2	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.01	0.7 ± 0.3
20:4n-6	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.04	1.0 ± 0.4	0.6 ± 0.3	0.9 ± 2.2	4.0 ± 0.3	5.9 ± 2.1
20:5n-3	0.1 ± 0.1	0.04 ± 0.02	0.1 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.6 ± 1.8	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.04	0.2 ± 0.1
22:6n-3	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.08	0.3 ± 0.04	0.8 ± 0.3	0.8 ± 1.0	0.1 ± 0.07	1.3 ± 0.1	2.8 ± 1.0
Σn-6	10.0 ± 3.2	11.4 ± 2.8	1.8 ± 0.2	22.1 ± 3.0	7.7 ± 6.5	6.6 ± 6.8	5.3 ± 0.3	31.4 ± 3.0
Σn-3	2.4 ± 1.5	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.07	3.2 ± 0.6	2.7 ± 4.1	0.7 ± 0.5	2.6 ± 0.3	5.4 ± 1.2
n-3/n-6	0.2	0.06	0.3	0.1 ± 0.02	0.3	0.1	0.5	0.2 ± 0.03

<sup>a</sup>Adaptado de Schmeits *et al.*, 1999, reportado en media ± D.E. (muestras de 2 a 4 semanas posparto). <sup>b</sup>Adaptado de Sala-Vila *et al.*, 2005, reportado en media ± D.E. (muestras de 6 a 15 días posparto). <sup>c</sup>Resultados de tesis; para la comparación de los estudios, nuestros datos fueron reportados en media ± D.E. (muestras de 5 a 10 días posparto). N.R.=No Reportado. El cálculo de la relación n-3/n-6 para madres nepalesas, nigerianas y españolas fue realizado a partir de los datos proporcionados en los artículos de Schmeits y *et al.* (1999) y Sala-Vila y *et al.* (2005).



Los niveles de  $\Sigma$ SFA encontrados tanto en triglicéridos como en fosfolípidos de mujeres sudcalifornianas fueron alrededor de 50 % menores en relación a la población de mujeres nepalesas-africanas, lo que podría explicarse por una dieta a base de hidratos de carbono complejos y vegetales en estas últimas (Schmeits *et al.*, 1999; FAO, 2008; Martin *et al.*, 2012). Los niveles de  $\Sigma$ n-6 en triglicéridos de mujeres sudcalifornianas fueron más altos en comparación con los otros dos estudios, obteniéndose una diferencia aún mayor en la fracción de fosfolípidos. Estos altos niveles de  $\Sigma$ n-6 pueden atribuirse muy probablemente al 51 % (n = 44) de las madres que recurrieron a una dieta común mexicana, en donde el maíz y sus productos derivados (i.e. atole) son consumidos como alimento base, especialmente durante la lactancia. Los alimentos derivados de maíz son particularmente ricos en 18:2n-6, lo cual incrementa la sumatoria de n-6 en estas mujeres (Simopoulos, 2002). Además, las cantidades elevadas de LA incrementan los niveles de ARA en la leche (como se observa en nuestra población de estudio) y de no existir una fuente adecuada de n-3 para contrarrestar los efectos proinflamatorios del 20:4n-6, puede tener efectos negativos en la salud de la madre (Simopoulos, 2002, 2008), además promover un crecimiento acelerado del infante, como se discutirá más adelante (Simopoulos, 2008; Pedersen *et al.*, 2012).

En relación a la sumatoria de n-3, se observa que las madres mexicanas también presentaron cantidades mayores en ambas fracciones respecto a los otros estudios y en particular, que las nigerianas, y que estos niveles estuvieron dados principalmente por los altos niveles de DHA, cuya principal fuente dietética para humanos, son los peces y mariscos (Innis, 2008). En contraste, la comparación de la relación n-3/n-6 en la leche de nuestra población de estudio (0.1 en triglicéridos y 0.2 en fosfolípidos), resultó más cercana a la calculada para la población nigeriana (0.06 en triglicéridos y 0.1 en fosfolípidos), y esto podría deberse a dos cosas: (1) probablemente el grupo de mujeres nigerianas recurrió principalmente a fuentes dietéticas de origen vegetal y (2) las mujeres mexicanas,

a pesar de obtener cantidades elevadas de DHA, disminuyen la relación n-3/n-6 a través de un consumo aún más elevado de n-6; ambas poblaciones de mujeres presentaron una relación inferior a la calculada para madres nepalesas y españolas. De acuerdo a las recomendaciones dietéticas para adultos e infantes, la relación n-3/n-6 debe oscilar de 0.25 – 1.0, ya que se ha demostrado que este balance resulta importante para la homeostasis y el desarrollo normal en el ser humano (Simopoulos, 2002); en base a esto, se encontró que nuestra población de estudio obtuvo cantidades inferiores a dicho rango en ambas fracciones (triglicéridos y fosfolípidos), lo cual sugiere que las madres sudcalifornianas consumieron cantidades más elevadas de n-6 de las necesarias, y que podrían estar en riesgo pro-inflamatorio, así como de promover una diferenciación de adipocitos incrementada en su descendencia (Simopoulos, 2008; Pedersen *et al.*, 2012). Cabe mencionar, que en todos los casos analizados en la tabla XVI, la relación n-3/n-6 fue más elevada en la fracción de fosfolípidos, sumándose como evidencia de que existe una mayor incorporación de HUFA en las membranas de los glóbulos grasos de la leche materna (Bitman *et al.*, 1983).

La dieta suele ser un fuerte determinante en el tipo y los niveles de ácidos grasos presentes en la leche materna (Rocquelin *et al.*, 1998; Brenna *et al.*, 2007; FAO, 2008). Como consecuencia, la FDA (Food and Drug Administration) ha propuesto un consumo aceptable de pescados y mariscos de dos veces por semana, principalmente para incrementar los niveles DHA y n-3 en general (Conde *et al.*, 2015). En el presente trabajo, se encontró que el hábito de consumo materno de pescados y mariscos se puede considerar bajo en la mitad de la población (n = 42), ya que reportaron consumirlos una vez al mes o menos. Las madres que consumieron al menos una vez por semana (n = 44) registraron cantidades de  $\Sigma$ HUFA y DHA significativamente más elevadas en la fracción de triglicéridos respecto a las madres con bajo consumo: 3.7 % en comparación con 3.0 %, y 0.9 % en comparación con 0.8 %, respectivamente; estos resultados son similares a los reportados por Rocquelin *et al.* (1998) donde el consumo frecuente de macarela (al menos dos veces por semana) se asoció a mayores niveles de

DHA en mujeres congoleñas de escasos recursos. Cabe destacar que la leche de madres españolas, donde típicamente se consumen pescados y mariscos con frecuencia, presentaron niveles de DHA más bajos que las mexicanas (Tabla XVI). Es posible que este contraste se deba a diferencias analíticas entre laboratorios, pero una posibilidad que se abordará más adelante es que las mujeres embarazadas o que están amamantando, tienden a disminuir el consumo de pescado por miedo a los altos niveles de mercurio que este presenta (Conde *et al.*, 2015). Por su parte, la disponibilidad de alimento de acuerdo a las zonas geoeconómicas puede influir de manera indirecta en el perfil de lípidos (Tabla XVII).

**Tabla XVII.** Consumo aceptable (%) de pescados y mariscos y niveles (%) de  $\Sigma n-3$  en triglicéridos de leche de mujeres con 5 a 10 días posparto de las cuatro zonas geoeconómicas.

	<b>Urbana (n = 34)</b>	<b>Agrícola (n = 23)</b>	<b>Ribereña (n = 21)</b>	<b>Minera (n = 8)</b>
Consumo recomendado de productos marinos	47 %	39 %	62 %	75 %
$\Sigma n-3$ (%)	3.3 ± 0.07ab	3.0 ± 0.12a	3.5 ± 0.14b	2.8 ± 0.26a

Los datos están reportados como media ± error estándar y fueron analizados usando las zonas geoeconómicas como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un posthoc de Tukey y las letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos. \*Diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

Nuestros resultados han mostrado que en la zona ribereña-pesquera de B.C.S. (i.e. Los Barriles, El Pescadero y El Sargento), los niveles de  $\Sigma n-3$  en triglicéridos fueron más elevados ( $3.5 \pm 0.1$  %,  $P < 0.01$ ), tal como en otros estudios las poblaciones costeras suelen reflejar niveles más elevados de DHA (Ogunleye *et al.*, 1991; Olafsdottir *et al.*, 2006; Brenna *et al.*, 2007). En el resto de las zonas se observó una menor cantidad de  $\Sigma n-3$ , como es el caso de la zona agrícola ( $3.0 \pm 0.1$  %), urbana ( $3.3 \pm 0.07$  %) y minera ( $2.8 \pm 0.3$  %); esta última fue un caso interesante, dado que el 75 % de las mujeres de esta zona tuvo un consumo aceptable de pescados y mariscos según las recomendaciones de la FDA (el

consumo más alto de las cuatro zonas muestreadas), pero los niveles de  $\Sigma n-3$  en leche fueron los más bajos. Esto podría indicar que los niveles de  $\Sigma n-3$  disminuyen por otros factores que no sólo dependen de la dieta, tal como una oxidación más acelerada, como se discute más adelante.

Además de la dieta, los lípidos fueron afectados por el estado nutricional (relación peso-talla), la edad y la paridad. Las mujeres que participaron en este estudio tuvieron una edad promedio de 24.4 años y fueron clasificadas en tres grupos: mujeres con normopeso ( $19 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 30$ ), sobrepeso ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 30$ ) y obesidad ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 26$ ). Para evaluar de manera adecuada el peso de la mujer puérpera con  $\leq 6$  meses de lactancia, es necesario contar con el IMC pre-gestacional ya que suele ser un mejor indicador del estado nutricional materno durante este período en la mayoría de los casos (Crowell, 1995; Gunderson *et al.*, 2001). Debido a que el muestreo fue realizado de manera aleatoria, el IMC pre-gestacional no fue proporcionado por los expedientes hospitalarios por lo que estos resultados deberán tomarse con cautela, dado que implican el peso que las mismas mujeres proporcionaron y que probablemente corresponde al peso posparto. Aun así, el estado nutricional de la madre mostró una correlación positiva con los niveles de  $\Sigma \text{HUFA}$ , ARA y DHA de cada fracción. Contrario a lo reportado en este trabajo, Mäkelä *et al.* (2013) encontraron una relación negativa entre el IMC materno y los niveles de ARA y DHA en leche, donde las mujeres con normopeso presentaron cantidades mayores de ARA ( $0.4 \pm 0.09 \%$ ) y DHA ( $0.5 \pm 0.5 \%$ ) en leche sin separar fracciones, respecto a las que tenían sobrepeso ( $0.4 \pm 0.06 \%$  y  $0.2 \pm 0.3 \%$ , respectivamente). En nuestro estudio, las mujeres con obesidad presentaron niveles más elevados de ARA ( $1.1 \pm 0.1 \%$  en triglicéridos y  $6.6 \pm 0.4$  en fosfolípidos) y DHA ( $0.9 \pm 0.04 \%$  en triglicéridos y  $3.1 \pm 0.2$  en fosfolípidos) en comparación con las mujeres con normopeso (ARA  $0.8 \pm 0.04 \%$  en triglicéridos y  $5.0 \pm 0.3 \%$  en fosfolípidos; DHA  $0.7 \pm 0.03 \%$  en triglicéridos y  $2.5 \pm 0.2 \%$  en fosfolípidos). Esto puede deberse a que las mujeres con obesidad consumen una mayor cantidad de alimentos en general, y tanto ARA como DHA

tienden a acumularse en los tejidos de forma preferencial (FAO, 2008).

Otro factor que podría estar incrementando los niveles de ARA y DHA en relación al IMC es la edad, ya que ésta influyó de manera semejante sobre los ácidos grasos provenientes de triglicéridos y fosfolípidos: en ambas fracciones se observó un incremento progresivo en los niveles de  $\Sigma$ HUFA a medida que aumentaba la edad de las madres. En nuestro estudio, cuando se compararon mujeres del mismo rango de edad, pero con distinto estado nutricional (Tabla XVIII), se observó que solamente en el grupo de madres entre 28 y 39 años hubo diferencias significativas entre los niveles de ARA de fosfolípidos y el estado nutricional (8.0 % en leche de mujeres con obesidad en comparación con 5.1 % en leche de mujeres con normopeso). Estas mujeres de edad más avanzada también presentaron una tendencia similar en los niveles de ARA en triglicéridos (normopeso 0.7 %, sobrepeso 1.0% y obesidad 1.4 %;  $P=0.08$ ). Por otro lado, las mujeres con obesidad presentaron un incremento significativo en los niveles de ARA de fosfolípidos relacionado al aumento de edad: 4.6 % en mujeres de 14 a 20 años, 6.4 % en mujeres de 21 a 27 años, y aún más (8 %) en mujeres de 28-39 años. Lo anterior sugiere que existe una interacción entre la edad de la madre y su estado nutricional, la cual va a influir sobre los niveles de HUFA de la leche materna: cuanto mayor es la edad de la madre, se presentará una mayor incorporación de ARA en sus tejidos como resultado del proceso de envejecimiento (Laganierre y Yu, 1993) y este aumento se verá reflejado en la secreción de leche; esta incorporación de ARA puede intensificarse a medida que aumenta el peso materno como se muestra en la tabla XVIII, y es una consecuencia de la ingesta elevada de este HUFA. En relación a esto, se ha demostrado en estudios con ratas, que la restricción calórica juega un papel muy importante en la disminución de la incorporación de HUFA en las membranas celulares, retardando el proceso de envejecimiento (Yu *et al.*, 1992; Laganierre y Yu, 1993).

Dado que en este estudio los niveles de ARA respecto a los de DHA en

leche de la población sudcaliforniana no se encuentran negativamente correlacionados en ninguna de las fracciones, es probable que ambos HUFA estén siendo obtenidos directamente de fuentes alimentarias en común (i.e. vísceras y grasas animales), tal como se ha reportado en el estudio realizado por Martin *et al.* (2012); si la fuente principal de ARA y DHA proviniera de alimentos de origen vegetal con precursores como LA y ALA, y dado que estos compiten metabólicamente entre sí por las desaturasas y elongasas (FAO, 2008), esperaríamos una correlación negativa entre ambos HUFA, la cual no se manifestó.

**Tabla XVIII.** Niveles (%) de ARA y DHA en mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad, y su relación con la edad materna.

		<b>Normopeso (n = 30)</b>	<b>Sobrepeso (n = 30)</b>	<b>Obesidad (n = 26)*</b>
<b>14 a 20 años</b>				
Triglicéridos	20:4n-6	0.9 ± 0.08	0.9 ± 0.07	0.8 ± 0.08
	22:6n-3	0.7 ± 0.04	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.05
Fosfolípidos	20:4n-6	5.0 ± 0.6	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.4A
	22:6n-3	2.2 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.2
<b>21 a 27 años</b>				
Triglicéridos	20:4n-6	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.06	1.0 ± 0.06
	22:6n-3	0.8 ± 0.06	0.8 ± 0.04	0.9 ± 0.06
Fosfolípidos	20:4n-6	5.2 ± 0.4	6.7 ± 0.6	6.4 ± 0.7AB
	22:6n-3	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.3	3.1 ± 0.3
<b>28 a 39 años</b>				
Triglicéridos	20:4n-6	0.7 ± 0.04	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.3
	22:6n-3	0.6 ± 0.03	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.08
Fosfolípidos	20:4n-6*	5.1 ± 1.0a	5.9 ± 0.7ab	8.0 ± 0.6bB
	22:6n-3	2.7 ± 0.4	3.0 ± 0.5	3.5 ± 0.2

Los datos están reportados como media ± error estándar y fueron analizados en dos ANOVA unifactoriales considerando como variables independientes la edad materna (a, b) y el estado nutricional materno (A, B). Las medias se compararon con un posthoc de Tukey y las letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos. \*Diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

El aumento de ARA en leche materna tanto en triglicéridos como en fosfolípidos y en particular en mujeres con obesidad, podría estar asociado a la

obesidad infantil, debido a que éste ácido graso ha sido identificado como uno de los principales componentes séricos con propiedades adipogénicas y un consumo aumentado durante la lactancia podría promover una mayor proliferación y diferenciación de células precursoras de adipocitos en neonatos (Massiera *et al.*, 2003; Pedersen *et al.*, 2012). Cleary *et al.* (1999) observaron que los cachorros de ratas lactantes sometidas a dietas ricas en LA y  $\Sigma$ SFA, desarrollaron hiperplasia e hipertrofia de tejido adiposo blanco, respectivamente. Por otra parte, el consumo de n-3 puede inhibir la producción de tejido adiposo en la vida prenatal y durante la infancia (Pedersen *et al.*, 2012), por lo que es de gran relevancia la relación n-3/n-6 que pueda existir como resultado de la ingestión cotidiana de ácidos grasos (Simopoulos, 2002, 2008).

La paridad es otra variable que está asociada a la edad, y probablemente al estado nutricional: las madres con edades más avanzadas tienen mayor probabilidad de tener un mayor número de partos. En la revisión elaborada por (Picciano, 2001), se describe a la paridad como un factor negativo para las concentraciones de lípidos en general; esto es debido a que en el último trimestre de embarazo y durante la lactancia ocurre una movilización de estos macronutrientes para abastecer las demandas del neurodesarrollo en fetos e infantes, especialmente de ARA y DHA (Lassek y Gaulin, 2006). Cuando la madre lleva una dieta baja en EFA, cada embarazo exitoso contribuye al agotamiento de las reservas adiposas maternas, lo que se conoce como *depleción materna* (Prentice *et al.*, 1989; Lassek y Gaulin, 2006). En nuestra población de estudio, el 68.6 % (n = 59) resultó ser multípara y contrario a lo esperado, este factor *per sé* fue asociado a cantidades más elevadas de DHA en triglicéridos (0.8 % comparado con 0.7 % en mujeres primíparas,  $P < 0.05$ ); de acuerdo al rango de partos registrados, este aumento fue reafirmado al observar niveles de DHA y  $\Sigma$ HUFA de triglicéridos significativamente más elevados en leche de madres con cuatro hijos o más (1.0 % y 3.9 %, respectivamente), en comparación con madres de un solo hijo (0.7 % y 3.0 %, respectivamente). Estos resultados difieren con los

reportados por Martin *et al.* (2012), donde se estudiaron dos poblaciones con estilo de vida opuestos (Cincinnati y Bolivia) y no se encontró relación entre ARA y DHA y la paridad, sin embargo, este estudio no realizó la separación de triglicéridos y fosfolípidos en la leche materna de estas poblaciones. En el presente trabajo, estas variables (paridad y rango de partos) parecen no haber afectado los niveles de fosfolípidos, lo cual concuerda con una regulación más estrecha de los niveles de ácidos grasos de las membranas, en comparación a niveles más variables en reservas adiposas que generalmente se encuentran influidas por la dieta (Del Prado *et al.*, 2001; Brenna *et al.*, 2007). Al analizar los niveles de ácidos grasos de la leche en relación a la paridad y el estado nutricional (Tabla XIX), resulta interesante el comportamiento de los HUFA en mujeres con dos a tres partos, ya que en ambas fracciones de lípidos se observó un incremento en ARA y DHA relacionado al estado nutricional, siendo significativo en la fracción de triglicéridos.

**Tabla XIX.** Niveles (%) de ARA y DHA en leche de mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad, y su relación con la paridad.

		Normopeso (n = 30)	Sobrepeso (n = 30)	Obesidad (n = 26)
<b>1 parto</b>				
Triglicéridos	20:4n-6	0.9 ± 0.06	0.9 ± 0.06	1.3 ± 0.4
	22:6n-3	0.7 ± 0.05	0.7 ± 0.06	0.7 ± 0.08
Fosfolípidos	20:4n-6	5.3 ± 0.6	5.6 ± 0.6	7.1 ± 1.0
	22:6n-3	2.6 ± 0.2	2.3 ± 0.2	3.2 ± 0.3
<b>2 a 3 partos</b>				
Triglicéridos	20:4n-6**	0.8 ± 0.02a	1.0 ± 0.06b	1.0 ± 0.05b
	22:6n-3*	0.7 ± 0.04a	0.9 ± 0.05ab	0.9 ± 0.04b
Fosfolípidos	20:4n-6	5.1 ± 0.5	5.7 ± 0.4	6.4 ± 0.6
	22:6n-3	2.4 ± 0.3	2.8 ± 0.2	3.1 ± 0.2
<b>≥ 4 partos</b>				
Triglicéridos	20:4n-6	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1
	22:6n-3	0.7 ± 0.09	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.1
Fosfolípidos	20:4n-6	4.1 ± 0.7	7.6 ± 1.2	6.7 ± 1.1
	22:6n-3	2.5 ± 0.3	3.8 ± 0.7	3.3 ± 0.3

Los datos están reportados como media ± error estándar y fueron analizados en dos ANOVA unifactoriales considerando la paridad y el estado nutricional materno como variables independientes. Las medias se compararon con un posthoc de Tukey y las letras diferentes indican diferencias significativas entre los grupos. \*Diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) \*\*diferencia significativa ( $P < 0.01$ ).



Estos resultados sugieren que la dieta de las madres sudcalifornianas puede ser un factor más determinante en la composición del perfil de ácidos grasos de la leche que la paridad, similar a lo reportado por (Prentice *et al.*, 1989), quienes observaron disminuciones en ARA, DHA y la relación n-3/n-6 asociadas a la dieta más que a la paridad, en leche de madres africanas sin separar fracciones (triglicéridos y fosfolípidos). En relación a estos resultados, cabe mencionar las particularidades de cada ácido graso, pues se ha planteado en otros estudios que los niveles de DHA son influidos principalmente por la dieta (Brenna *et al.*, 2007), esto debido a que su precursor ALA no se acumula preferencialmente en tejido adiposo, sino que es degradado a acetil-CoA para generar energía o para sintetizar colesterol y otros ácidos grasos *de novo*; por su parte, el ARA tiende a provenir mayormente de reservas maternas (Del Prado *et al.*, 2001) debido a que se acumula preferencialmente en fosfolípidos, quizá como un mecanismo para evitar la síntesis excesiva de metabolitos proinflamatorios (i.e. eicosanoides) (Muskiel *et al.*, 2006); nuestros resultados sugieren que los niveles de ARA podrían ser un reflejo de la dieta materna a mayor largo plazo que los niveles de DHA.

## 9.2 Contaminantes

Aunque se tiene conocimiento de la presencia de POP y sus metabolitos, MP y metaloides en el Estado de B.C.S., únicamente se han realizado estudios que evalúan la contaminación en leche materna de la población de La Paz (Gaxiola-Robles *et al.*, 2014b; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016)., por lo que resulta prudente la exploración de los riesgos potenciales asociados al resto de las zonas específicas de exposición (i.e. zona agrícola, zona ribereña-pesquera y zona minera). Para comparar los resultados obtenidos, se usaron niveles de POP propuestos por la Comisión del Codex Alimentarius, denominados Límites Máximos de Residuos (LMR), además de complementarse éstos con la base de datos de pesticidas de la Comisión Europea (Anexo F), ambas organizaciones registran LMR para leche comercial de consumo humano, por lo que este alimento

fue la base comparativa para el análisis, tal como se ha realizado en diversos estudios (Bolaños y Santacruz, 1986; Flores *et al.*, 2002; Prado *et al.*, 2004). Los niveles de MP y metaloides fueron comparados con los límites estipulados por la OMS (1989) y la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades -ATSDR, por sus siglas en inglés- (1999, 2007), en leche materna. Estas estimaciones fueron complementadas por la Norma General del Codex para los Contaminantes y las Toxinas presentes en los Alimentos y Piensos (CODEX STAN 193, 1995) utilizando agua como elemento base. La toxicidad de los POP encontrados en la leche materna de las madres sudcalifornianas fue consultada con la clasificación aportada por la OMS (2010) en colaboración con el Programa Internacional de Seguridad Química -IPCS, por sus siglas en inglés-. Simultáneamente, ambos tipos de contaminantes fueron contrastados con los resultados reportados en otros estudios con la finalidad de lograr un entendimiento más profundo del panorama sudcaliforniano (Tablas XX y XXI).

**Tabla XX.** Medias reportadas en estudios nacionales e internacionales de MP y arsénico en leche materna.

MP y metaloides	México <sup>1</sup> (n = 35)	México <sup>2</sup> (n = 310)	México <sup>3</sup> (n = 108)	Suecia <sup>4</sup> (n = 75)	Japón <sup>5</sup> (n = 68)	Japón <sup>6</sup> (n = 45)	México <sup>7</sup> (n = 86)
Pb	2.47 (0.92 – 35)	1.5 ± 1.2	NA	0.7 ± 0.4	NA	8.9 ± 2.6	0.4 ± 0.05
Cd	NA	NA	NA	0.06	0.2 ± 1.8	0.6 ± 0.3	0.04 ± 0.004
As	NA	NA	0.9 (0.01 – 13.8)	NA	NA	0.6 ± 1.0	1.4 ± 0.4
Hg	NA	NA	2.5 (0.03 – 24.8)	NA	NA	NA	4.0 ± 1.1

<sup>1</sup>Namihira *et al.* (1993), presentado en media y rango ( $\mu\text{g dL}^{-1}$ ). <sup>2</sup>Ettinger *et al.* (2004), presentado en media  $\pm$  desviación estándar ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ). <sup>3</sup>Gaxiola-Robles *et al.* (2014), presentado en media y rango ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ). <sup>4</sup>Hallén *et al.* (1995), presentado en media  $\pm$  desviación estándar ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ). <sup>5</sup>Honda *et al.* (2003), presentado en media  $\pm$  desviación estándar ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ). <sup>6</sup>Hai-Hsuan Chao *et al.* (2014), presentado en media  $\pm$  desviación estándar ( $\text{ng L}^{-1}$ ). <sup>7</sup>Resultados de tesis, presentado en media  $\pm$  error estándar ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ). NA = No Analizado.

**Tabla XXI.** Medias reportadas en estudios nacionales de POP en leche materna.

POP	Veracruz <sup>1</sup> (n = 43)	D.F. <sup>2</sup> (n = 50)	Veracruz <sup>3</sup> (n = 60)	D.F. <sup>4</sup> (n = 108)	D.F. <sup>5</sup> (n = 37)	D.F. <sup>6</sup> (n = 26)	Yucatán <sup>7</sup> (n = 38)	B.C.S. <sup>8</sup> (n = 108)	B.C.S. <sup>9</sup> (n = 86)
α-HCH	0.01 (0.002–0.04)	NA	0.01±0.01	0.07±0.05	0.3±0.3	0.04±0.02	308.2±74.1	11 (3.0–390)	1.6±0.2
β-HCH	0.5 (0.1–1.6)	NA	0.06±0.04	0.4±0.5	0.7±0.8	0.5±0.6	612.3±694.7	2.4 (0.5–30.5)	2.7±0.2
δ-HCH	NA	NA	NA	0.04±0.07	0.2±0.06	0.1±0.008	245.3±126.1	7.2 (7.12–21.4)	3.4±0.5
Lindano	0.02 (0.001–0.08)	NA	0.01±0.01	0.07±0.05	0.3±0.2	0.2±0.02	376.4±151.1	4.9 (4.9–12.9)	1.6±0.2
HCB	0.04 (0.005–0.1)	NA	0.03±0.02	NA	NA	NA	91.6±49.1	1.4 (1.0–15)	1.9±0.2
Heptacloro	ND	NA	ND	0.1±0.1	0.4±0.3	0.1±0.3	576.5±240.3	2.9 (2.4–18.6)	7.6±1.1
β-Heptacloro e.	ND	NA	ND	0.1±0.1	0.6±0.1	0.1±0.1	154.6±129.8	1.9 (1.4–20.2)	6.2±0.5
Aldrina	ND	NA	ND	0.05±0.04	0.3±0.3	0.06±0.06	282.0±139.2	8.6 (4.3–993.3)	9.9±0.5
Dieldrina	NA	NA	NA	ND	1.7±1.0	ND	296.0±85.9	2.4 (2.4–4.6)	0.5±0.03
β-Clordano	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.4 (2.1–8.0)	1.1±0.2
γ-Clordano	NA	NA	NA	NA	NA	NA	925.1±1038.9	3.9 (0.8–9.9)	1.2±0.09
Endosulfán I	ND	NA	ND	0.2±0.1	NA	NA	NA	5.1 (4.1–221.1)	29.3±16.7
Endosulfán II	ND	NA	ND	0.1±0.1	NA	NA	277.3±123.1	5.7 (5.7–15.7)	1.2±0.09
Endosulfán s.	ND	NA	ND	0.1±0.1	NA	NA	NA	4.9 (4.9–20.3)	2.4±0.6
pp-DDT	1.2 (0.1–13.9)	0.1 (0.003–4.0)	0.6±0.9	0.1±0.1	1.1±2.3	0.1±0.08	209.7±123.0	5.8 (5.8–80)	4.5±0.7
pp-DDE	5.0 (0.8–12.8)	0.5 (0.01–7.9)	4.0±5.1	2.3±6.2	1.0±1.1	0.6±0.9	3041.4±5056.8	87.5 (15.0–1630)	62.2±19.0
pp-DDD	0.1 (0.01–0.3)	NA	0.01±0.01	0.1±0.09	0.3±0.4	ND	NA	2.6 (2.1–17.2)	1.1±0.2
Endrina	NA	NA	NA	0.07±0.04	0.5±0.4	0.4	290.6±43.63	1.3 (1.1–13.6)	0.8±0.1
Endrina aldehído	NA	NA	NA	0.1±0.08	NA	NA	NA	46.2 (3.0–615.5)	12.5±6.3
Endrina cetona	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.4 (11.4–62.4)	2.7±0.3
Metoxicloro	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.7 (6.7–31.0)	0.6±0.2
DDE/DDT	4.1	5.0	6.6	23	0.9	6.0	14.5	15.0	13.8

<sup>1</sup>Waliszewski *et al.* (1996), reportado en media y rango (mg Kg<sup>-1</sup>). <sup>2</sup>Torres-Arreola *et al.* (1999), reportado en media y rango (ppm) <sup>3</sup>Waliszewski *et al.* (2001), reportado en media ± desviación estándar (mg Kg<sup>-1</sup>). <sup>4</sup>Prado *et al.* (2001), reportado en media ± desviación estándar (mg g<sup>-1</sup>). <sup>5</sup>Prado *et al.* (2004-1), reportado en media ± desviación estándar (µg g<sup>-1</sup>). <sup>6</sup>Prado *et al.* (2004-2), reportado en media ± desviación estándar (µg g<sup>-1</sup>). <sup>7</sup>Rodas-Ortiz *et al.* (2008), reportado en media ± desviación estándar (ng g<sup>-1</sup>). <sup>8</sup>Castillo-Castañeda *et al.* (2016), reportado en media y rango (µg L<sup>-1</sup>). <sup>9</sup>Resultados de tesis, reportado en media ± error estándar (µg Kg<sup>-1</sup>). Todos los resultados han sido expresados sobre la masa grasa de la muestra de leche. Los datos de Castillo-Castañeda *et al.* (2016) fueron transformados de mg L<sup>-1</sup> a µg L<sup>-1</sup>. La proporción DDE/DDT fue calculada a partir de las cifras obtenidas en los estudios mostrados. NA = No Analizado; ND = No Detectado.

### 9.2.1 Plaguicidas organoclorados y metabolitos

Para evaluar de manera concreta la presencia de los POP en leche materna, se tomaron en cuenta tres criterios: la frecuencia de muestras positivas, las medias registradas y la clasificación de la toxicidad de cada compuesto (Anexo F). En el presente trabajo, se encontró que siete POP aparecieron por encima del LD en más de la mitad de las muestras, de los cuales, DDE, aldrina y  $\beta$ -heptacloro epóxido sobrepasaron los LMR impuestos por el Codex Alimentarius para leche comercial de consumo humano, siendo el DDE el registro más elevado, ya que superó tres veces la recomendación internacional (Anexo F). La toxicidad de los POP que aparecieron en más del 50 % de las muestras se encuentra especificada en la tabla XXII, y es de especial interés la extremada toxicidad del HCB. Entre los POP que presentaron frecuencias menores al 50 %, los niveles de endosulfán I, heptacloro y endrina superaron las recomendaciones del Codex, el primero con cantidades tres veces mayores al LMR y el último con niveles limítrofes (Anexo F). El resto de los plaguicidas considerados como ingredientes activos obtuvieron la clasificación de moderadamente tóxicos. Es importante añadir a este análisis que, a pesar de su presencia en leche de madres sudcalifornianas, el DDT, la endrina, la aldrina, la dieldrina, el HCB, el heptacloro y el clordano son plaguicidas no autorizados en México, mientras que el lindano, el endosulfán y el metoxicloro se encuentran restringidos de acuerdo al Catálogo de Pesticidas del CICOPLAFEST (2004) (Anexo A).

En relación a otros estudios (Waliszewski *et al.*, 1996; Prado *et al.*, 2004; Rodas-Ortíz *et al.*, 2008), se han reportado efectos de los factores maternos (edad, estado nutricional, paridad, dieta y tabaquismo) sobre los niveles de POP en leche, así como también una influencia del origen o procedencia de las madres que han participado en dichos estudios (urbano o rural). Estas variables suelen ejercer una mayor influencia en regiones donde no ocurre una exposición directa, es decir, zonas donde no se han registrado campañas antimaláricas (Duarte-Davidson *et al.*, 1994; Waliszewski *et al.*, 1996).

**Tabla XXII.** Subclasificación de POP en relación a la frecuencia de muestras positivas, su relación con el LMR y el nivel de toxicidad (OMS, 2010).

	<b>≥50%</b>		<b>&lt;50%</b>
DDE* <sup>M</sup>	100 %	α-HCH <sup>M</sup>	48.8 %
Aldrina*	89.5 %	β-Clordano <sup>M</sup>	48.8 %
β-Heptacloro epóxido*	81.4 %	β-HCH <sup>M</sup>	47.6 %
HCB <sup>E</sup>	71.0 %	Endosulfán I* <sup>M</sup>	45.3 %
Dieldrina	69.7 %	Endrina*	41.8 %
Endrina aldehído	52.3 %	Lindano <sup>M</sup>	40.6 %
γ-Clordano <sup>M</sup>	50 %	δ-HCH <sup>M</sup>	36.0 %
		DDT <sup>M</sup>	32.5 %
		Heptacloro*	30.2 %
		Endrina cetona	24.4 %
		Endosulfán II <sup>M</sup>	22.0 %
		DDD	22.0 %
		Endosulfán sulfato	19.7 %
		Metoxicloro <sup>P</sup>	5.8 %

\*Sobrepasados por el Codex Alimentarius, superíndice P = Probablemente no tóxico bajo uso adecuado, M = Moderadamente tóxico, E = Extremadamente tóxico. La toxicidad de aldrina, dieldrina, endrina y heptacloro no se encuentra disponible en el reporte oficial de la OMS debido a que son plaguicidas obsoletos.

En el presente trabajo, además de la localidad de las participantes, los factores maternos que influyeron en los niveles de POP en leche materna fueron el estado nutricional, la paridad y el consumo de pescados y mariscos; sin embargo, el tabaquismo y la edad no influyeron como se esperaba. Esto es interesante, ya que la edad asociada a la presencia de plaguicidas denotaría una exposición crónica, la cual no se expresó de manera predominante en la población sudcaliforniana (Nickerson, 2006).

En comparación con un estudio realizado en la población urbana de La Paz (Castillo-Castañeda *et al.*, 2016), se encontró que ocho de los plaguicidas analizados en el presente trabajo mostraron una frecuencia similar a la reportada por dicho estudio, pero con valores inferiores (Tabla XXIII). La frecuencia de pp-DDE en la leche analizada de ambos estudios fue similar, además de asemejarse a las frecuencias reportadas en la tabla XX: Waliszewski *et al.* (1999) en leche de mujeres veracruzanas (100%, 3.99 mg kg<sup>-1</sup>), Waliszewski *et al.* (2001) en calostro de mujeres veracruzanas (100%, 4.78 mg kg<sup>-1</sup>), Prado *et al.* (2001) en leche de mujeres de la zona suburbana de la Ciudad de México (96%, 0.65 µg g<sup>-1</sup>) y Rodas-

Ortíz *et al.* (2008) en leche de madres yucatecas (84%, 3041.4 ng g<sup>-1</sup>). Estas comparaciones concuerdan con la amplia producción y uso de pp-DDT en zonas mexicanas endémicas del vector de la malaria (1945–1998) y que hasta ahora persisten en el ambiente manifestándose mediante la volatilización en regiones cálidas, filtración a mantos acuíferos, adsorción en sedimentos y bioacumulación en animales de consumo (Díaz-Barriga *et al.*, 2003).

**Tabla XXIII.** Comparación de la frecuencia (%) y niveles (µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos) de POP en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S.

POP	Resultados (n = 86)		Castillo-Castañeda <i>et al.</i> (n = 108)	
	Frecuencia	Media (Rango)	Frecuencia	Media (Rango)
µg Kg <sup>-1</sup> de lípidos				
pp-DDE	100 %	62.2 (1.30 – 1075.50)	100 %	87.5 (15 – 1630)
Dieldrina	69.8 %	0.5 (0.15 – 2.22)	47.2 %	2.4 (2.4 – 4.6)
γ-clordano	50 %	1.1 (0.25 - 3.43)	47.2 %	3.9 (0.8 – 9.9)
β-Clordano	48.8 %	1.1 (0.25 – 4.22)	50.9 %	3.4 (2.1 – 8)
Endrina cetona	24.4 %	2.7 (1.15 – 12.35)	21.3 %	11.4 (11.4 – 62.4)
Endosulfán sulfato	19.7 %	2.4 (0.4 – 46.83)	13.8 %	4.9 (4.9 – 20.3)
Metoxicloro	5.8 %	0.6 (0.3 – 16.30)	1.8 %	6.7 (6.7 – 31)
α-HCH	48.8 %	1.6 (0.25 – 12.59)	41.6 %	11 (3 – 390)

Los datos de Castillo-Castañeda *et al.* (2016) fueron transformados de mg L<sup>-1</sup> a µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos.

En nuestro estudio, la procedencia de la madre influyó de manera importante en las concentraciones de ΣDDT, ya que se encontró que las mujeres foráneas (n = 23) reportaron niveles significativamente mayores a las originarias de B.C.S. (n = 63) (161.4 µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos en comparación con 33.4 µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos). Esto podría sugerir que B.C.S. es un territorio menos contaminado respecto a los sitios foráneos, permitiendo a la madre mantener niveles más bajos de POP en su organismo; se requieren más estudios para comprobar un efecto depurativo. Se tiene conocimiento de que las madres foráneas de este estudio pertenecieron a los Estados de Sinaloa, Chiapas, Veracruz, Michoacán, Puebla, Oaxaca y Guerrero, mientras que una de las madres reportó ser originaria de E.U.A. (Los Ángeles, CA). Dentro de este grupo, las madres que presentaron valores más extremos de ΣDDT (1076.2 µg Kg<sup>-1</sup> de lípidos y 913.8 µg Kg<sup>-1</sup> de

lípidos), dijeron ser originarias de Sinaloa y Oaxaca, respectivamente. Cabe mencionar, que estos Estados pertenecen a la lista de zonas con mayor utilización de plaguicidas, siendo Sinaloa el primer usuario a nivel nacional para producción agrícola, mientras que Oaxaca ocupó el segundo lugar en el consumo de DDT durante las campañas de erradicación de paludismo de 1988 a 1999 (Gallardo Díaz *et al.*, 2000; González-Farías, 2003). Por su parte, otros estudios como el realizado por Waliszewski *et al.* (1996) y Torres-Arreola *et al.* (1999) han encontrado influencias similares de las zonas de exposición sobre los niveles de POP en leche materna, donde el primer autor reporta niveles significativamente más elevados de  $\Sigma$ DDT en áreas suburbanas del Estado de Veracruz respecto al área urbana ( $2.9 \text{ mg Kg}^{-1}$  en comparación con  $11.3 \text{ mg Kg}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ ), y el segundo autor demostró mediante un análisis de regresión múltiple que el antecedente de haber vivido en una zona agrícola contribuyó como un factor predictor de los niveles de pp-DDT en leche materna ( $R^2=51$ ,  $P < 0.01$ ).

Por otro lado, la relación DDE/DDT es un dato importante para conocer la temporalidad de la exposición: cuando esta proporción excede de 1:2 se trata de una exposición no reciente (Harris *et al.*, 1999; Rodas-Ortíz *et al.*, 2008), la cual podría atribuirse principalmente al consumo de alimentos contaminados. En nuestra población de estudio la relación DDE/DDT resultó de 13.8, muy similar a estudios realizados en años recientes como el de Rodas-Ortíz *et al.* (2008) y Castillo-Castañeda *et al.* (2016), y por otro lado, estudios con mayor antigüedad como el de Waliszewski *et al.* (1996), Torres-Arreola *et al.* (1999) y Waliszewski *et al.* (2001) muestran cifras más bajas, lo que indicaría una disminución generalizada de la exposición a DDT en el territorio mexicano (Tabla XX).

En concordancia con otros estudios (Waliszewski *et al.*, 1996; Torres-Arreola *et al.*, 1999; Rodas-Ortíz *et al.*, 2008; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016), en el presente trabajo no se encontró una relación entre la edad materna y los niveles de pp-DDT y pp-DDE en leche. En cuanto a la paridad, tampoco se manifestó un efecto significativo, tal como se ha documentado en el estudio de Torres-Arreola

*et al.* (1999). Por el contrario, Waliszewski *et al.* (1996) sí encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre los grupos de madres con un hijo ( $9.4 \text{ mg Kg}^{-1}$  de lípidos), dos hijos ( $4.5 \text{ mg Kg}^{-1}$  de lípidos) y tres hijos ( $3.9 \text{ mg Kg}^{-1}$  de lípidos) cuando se analizaron los niveles de  $\Sigma$ DDT en leche materna.

En relación a otros plaguicidas, se encontró que la zona urbana del presente estudio presentó niveles más elevados de aldrina ( $12.2 \pm 0.76 \text{ } \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y endrina ( $1.23 \pm 0.22 \text{ } \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto al resto de las zonas. Aunque las frecuencias de estos plaguicidas no fueron similares a los reportados por Castillo-Castañeda *et al.* (2016), los niveles de aldrina y endrina de ambos estudios fueron muy cercanos (Tabla XXIV). La presencia de estos POP en leche materna puede considerarse residual o de liberaciones pasadas en el ambiente (Prado *et al.*, 2001), pero sigue resultando controversial, ya que ambos han sido prohibidos desde hace 25 años (DOF, 1991) y sus vidas medias en el ambiente no suelen superar esta cantidad de tiempo (5 años para aldrina y 10 a 12 años para endrina) (Flores *et al.*, 2002). Por su parte, Prado *et al.* (2001) encontraron niveles de aldrina de  $0.059 \text{ mg g}^{-1}$  de lípidos, pero la dieldrina no fue detectada. Una posible explicación, es que el organismo humano requiere entre 14 y 18 años para excretar el 95 % de estos residuos (Greenhalgh, 1978; Norén y Meironyté, 2000; Prado *et al.*, 2001), sin embargo, la aldrina es un plaguicida que suele transformarse relativamente rápido a su principal metabolito (i.e. dieldrina), tanto en el ambiente como en el organismo humano, por lo que su presencia en mayores cantidades a su metabolito podría sugerir un uso más reciente (ATSDR, 2002; Mustafa *et al.*, 2010).

Respecto a los niveles de endrina en leche de madres sudcalifornianas ( $1.2 \text{ } \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), éstos resultaron más bajos que los de sus principales metabolitos, endrina aldehído ( $21.0 \text{ } \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y endrina cetona ( $3.0 \text{ } \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), siendo similar a la relación reportada por Prado *et al.* (2001) (endrina  $0.07 \text{ mg g}^{-1}$  y endrina aldehído  $0.1 \text{ mg g}^{-1}$ ); a pesar de su persistencia ambiental (10 – 14 años) la vida media de la endrina en el humano es breve (1 – 6



días), por lo que no es común que se acumule en altas concentraciones en el tejido adiposo; su prohibición desde 1991 sugiere que la presencia en leche puede ser derivada de una exposición reciente a través del consumo de alimentos contaminados, especialmente el pescado (ASTDR, 2016). En este estudio no se encontraron asociaciones entre la endrina y el consumo de productos marinos, por lo que estudiar las especies de consumo frecuente en el humano puede ser importante en la determinación de la exposición a este plaguicida y sus metabolitos.

**Tabla XXIV.** Comparación de la frecuencia (%) y niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) de aldrina y endrina en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S.

	Zona urbana (n = 34)		Castillo-Castañeda <i>et al.</i> (n = 108)	
	Frecuencia	Media (Rango)	Frecuencia	Media (Rango)
Aldrina	100 %	12.2 (4.5 – 21.3)	52.7 %	8.6 (4.3 – 993.3)
Dieldrina <sup>1</sup>	85.2 %	0.5 (0.15 – 1.67)	47.2 %	2.4 (2.4 – 4.6)
Endrina	55.8 %	1.2 (0.3 – 5.2)	10.1 %	1.3 (1.1 – 13.6)
Endrina aldehído <sup>1</sup>	61.7 %	21.0 (0.45 – 534.3)	38.8 %	46.2 (3.0 – 615.5)
Endrina cetona <sup>1</sup>	32.3 %	3.0 (1.15 – 10.6)	21.3 %	11.4 (11.4 – 62.4)

<sup>1</sup>Metabolitos. Los datos de Castillo-Castañeda *et al.* (2016) fueron transformados de  $\text{mg L}^{-1}$  a  $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos

Por su parte, la leche de las madres pertenecientes a la zona minera registró niveles más elevados de metoxicloro ( $2.3 \pm 2.0 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) y endosulfán II ( $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación con el resto de las zonas (Anexo E). Cabe mencionar, que la presencia de metoxicloro no ha sido reportada en ninguno de los estudios revisados en leche materna del territorio mexicano, y, dado la baja frecuencia de muestras positivas (5.8 %), estos resultados deben tomarse con cautela (Tabla XXV). En tres publicaciones de Waliszewski *et al.* (1996, 1999, 2001) el endosulfán (I y II) y su metabolito principal, el endosulfán sulfato, no fueron detectados en leche materna de madres veracruzanas. En el presente estudio, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las cuatro zonas geoeconómicas, la presencia de endosulfán I

( $1.8 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a la de endosulfán II ( $29.3 \pm 16.7 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en la población total resulta importante, ya que el isómero  $\alpha$  (I) suele encontrarse en mayores concentraciones en las preparaciones técnicas y ha sido considerado hasta tres veces más tóxico que el isómero  $\beta$  (II) (ATSDR, 2016).

**Tabla XXV.** Características de las madres que presentaron niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) de metoxicloro.

Localidad <sup>1</sup>	Edad	Edo. nutricional	Partos	Metoxicloro
Ribereña	39	Sobrepeso	7	3.0
Minera	30	Sobrepeso	2	16.3
Urbana	19	Sobrepeso	2	3.2
Urbana	28	Normal	3	2.4
Agrícola	20	Normal	1	2.1

<sup>1</sup>Las madres que registraron niveles de metoxicloro en su leche (n = 5) resultaron originarias de B.C.S.

En relación a dicha exposición ambiental, nuestros resultados fueron contrastados con la *Lista actualizada de productos recomendados por el CENAPRECE para el combate de insectos vectores de enfermedades a partir del 2016*, la cual fue proporcionada por la Secretaría de Salud del Estado de Baja California Sur (SSA-BCS) y no se encontraron registros de plaguicidas organoclorados para dichos fines; sin embargo, no se cuenta con los registros oficiales de años anteriores donde pueda reconocerse alguna exposición pasada. Una posible fuente de exposición a estos plaguicidas, es la ingestión de cultivos o alimentos de origen animal importados de sitios donde se hayan utilizado indiscriminadamente en periodos pasados (Mustafa *et al.*, 2010), o donde exista infiltración derivada del mal manejo de estos contaminantes (existencias caducas enterradas). Alternativamente, estos plaguicidas podrían ser usados de forma no oficial o estar implícitos en la fabricación de insecticidas comerciales de hogares, jardines y mascotas de los cuales no se obtuvo información sobre su uso mediante las encuestas aplicadas en este estudio, pero podría incentivar a realizar un futuro análisis.

En relación al estado nutricional materno, únicamente se encontraron

diferencias significativas en relación al clordano: la leche de madres con normopeso registró niveles menores ( $P < 0.05$ ) de  $\gamma$ -clordano ( $0.8 \pm 0.1 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) en comparación a la leche de madres con obesidad ( $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos). Por el contrario, el isómero  $\beta$  del clordano manifestó un comportamiento diferente, ya que presentó niveles elevados ( $P < 0.05$ ) en madres con obesidad ( $1.7 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a las que tuvieron sobrepeso ( $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), pero esta diferencia no se manifestó en relación a las madres con normopeso ( $1.0 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), lo cual podría explicarse por un efecto de dilución, pues según los criterios observados en estudios pasados, los niveles de contaminantes lipofílicos en leche de mujeres cuyo peso es superior a la media de las poblaciones analizadas, suele ser menor a los niveles en la leche de mujeres con un peso debajo de la media (Jensen, 1991; Instituto Nacional de Ecología, 2003; Nickerson, 2006).

Las mujeres primíparas reportaron niveles más elevados de  $\beta$ -HCH en leche ( $3.2 \pm 0.4 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos,  $P < 0.05$ ), que se explicarían por la depuración derivada de partos y lactancias anteriores en madres multíparas ( $2.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) (Instituto Nacional de Ecología, 2003). Sin embargo, este no fue el caso de  $\beta$ -heptacloro epóxido y pp-DDD, cuyas concentraciones fueron más elevadas ( $P < 0.05$ ) en el grupo de las mujeres multíparas ( $7.0 \pm 0.6 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos vs  $4.5 \pm 0.8$  y  $1.4 \pm 0.3 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos vs  $0.4 \pm 0.05$ , respectivamente). Aunque la condición de la edad y el estado nutricional fueron muy similares entre ambos grupos de madres (primíparas y multíparas), la persistencia ambiental de los POP podría influir en su bioacumulación a pesar de la depuración que implica la paridad, ya que tanto la vida media en el ambiente de  $\beta$ -heptacloro epóxido (14–16 años) como como la de pp-DDD (10–15 años) pueden ser muy superiores a la de  $\beta$ -HCH (26 días) (Willet *et al.*, 1998).

Por su parte, aunque el  $\beta$ -HCH se considera el isómero más persistente del hexaclorociclohexano dentro del organismo humano (Szokolay *et al.*, 1977;

Waliszewski *et al.*, 1996; Prado *et al.*, 2001), en este estudio no fue el más frecuente ni el que alcanzó las medias más altas en leche (Anexo E). Esto no ocurrió en la investigación de Waliszewski *et al.* (1996), quienes reportaron una frecuencia del 100 % en las muestras contribuyendo de manera predominante en la sumatoria de HCH en leche de madres veracruzanas; aun así, no encontraron diferencias significativas entre grupos de madres con uno (0.6 mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos), dos (0.5 mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos) y tres hijos (0.4 mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos), pero sí reportaron que los niveles de ΣHCH de la leche fueron más elevados (0.8 mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos,  $P < 0.05$ ) en áreas suburbanas en comparación con áreas urbanas (0.3 mg Kg<sup>-1</sup> de lípidos). El contraste entre ambos estudios podría deberse a los métodos analíticos utilizados, o al hecho de que existen particularidades relacionadas a la persistencia ambiental y potencial de bioacumulación de cada isómero de HCH ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) a medida que se transfieren en las cadenas tróficas (Szokolay *et al.*, 1977; Waliszewski *et al.*, 1996).

Entre otros resultados, los niveles de HCB en leche fueron significativamente menores en mujeres que consumieron pescados y mariscos de cero a dos veces al mes ( $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) respecto a aquellas que lo hicieron entre una y dos veces por semana ( $3.0 \pm 0.5 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos), pero este efecto no ocurrió cuando se comparó el primer grupo con las madres que consumieron estos productos marinos más de dos veces por semana ( $2.0 \pm 0.3 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos). Entre las características predominantes de las madres con niveles más elevados de HCB, el 44.4 % pertenecieron a la zona urbana, el 55 % presentaron normopeso y el 72.2 % fue múltipara, lo que sugiere que la mayor influencia podría provenir de la zona geoeconómica, o de alguna variable no considerada en el estudio. En un trabajo publicado por Reyes-Montiel y cols. (2013), se reportó la existencia de POP (principalmente  $\delta$ -HCH y dieldrina) en tejido muscular de lisa (*Mugil cephalus*) recolectada en el suroeste del Golfo de California, la cual es considerada una importante fuente alimenticia en las regiones aledañas, sin embargo, no se registró la existencia de HCB en este producto

marino. Por otro lado, según el Convenio de Estocolmo, el HCB, además de ser extremadamente tóxico, se encuentra en dos anexos de regulación, ya que las poblaciones humanas pueden verse expuestas como resultado de la emisión ambiental no intencionada de este POP, mediante la producción de otros compuestos que puedan generar HCB como subproducto industrial (Szokolay *et al.*, 1977; Waliszewski *et al.*, 1996).

### 9.2.2 Metales pesados y arsénico

La media obtenida para los niveles de As en leche de madres sudcalifornianas sobrepasó un 40 % lo estipulado por la ATSDR (2007), mientras que la media del Hg se acercó al extremo superior de estos límites; el resto de los MP se mantuvieron en cantidades inferiores. Sin embargo, respecto a la norma CODEX STAN 193-1995, la media de los niveles de Hg fue tres veces más elevada ( $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g L}^{-1}$ ), mientras que el resto de los metales permanecieron en cantidades aceptables (Tabla XXVI).

**Tabla XXVI.** Niveles aceptables ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) de MP y arsénico en leche materna y agua de consumo humano.

MP y arsénico ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Resultados	Recomendaciones en leche materna	CODEX STAN 193-1995 agua de consumo
Hg	4.0 <sup>1</sup>	4 (ASTDR, 1999)	1
Cd	0.04	<1 (OMS, 1989)	3
Pb	0.4	2-5 (OMS, 1989)	10
As	1.4 <sup>2</sup>	1 (ASTDR, 2007)	10

<sup>1</sup>Media elevada respecto a una recomendación, <sup>2</sup>media elevada respecto a ambas recomendaciones.

La fuente de principal exposición a Hg es la inhalación de humo proveniente del tabaco y el consumo de pescados y mariscos contaminados. A diferencia del estudio conducido por Gaxiola-Robles *et al.* (2013), en el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) entre madres fumadoras y no fumadoras, o entre las frecuencias de consumo materno de productos marinos en relación a los niveles de Hg en leche materna. Nuestros resultados concuerdan

con trabajos realizados en Europa (Vahter *et al.*, 2000; Bjornberg *et al.*, 2005; Sakamoto *et al.*, 2012; González-Estecha *et al.*, 2015), donde se ha determinado que aunque la variante orgánica (MeHg) predomina en alimentos marinos, tiene una mayor presencia en sangre y poca transferencia hacia la leche: entre el 50 y 80 % del Hg detectado en leche materna es inorgánico ( $\text{Hg}^{2+}$ ) y representa un menor riesgo de toxicidad porque posee poca permeabilidad en las membranas celulares (Fergusson, 1990d; Vahter *et al.*, 2000; Llop *et al.*, 2013). Por otro lado, Oskarsson y cols. (1996) reportaron niveles de Hg de  $0.06 \mu\text{g L}^{-1}$  con una estimación de 49 % para el MeHg; este grupo de investigación ha postulado que las amalgamas dentales pueden contribuir a una relación de Hg inorgánico/orgánico más elevado en leche materna; sin embargo, en el presente trabajo no se obtuvo información sobre el historial odontológico de las participantes. En otros trabajos, se ha señalado que la presencia de selenio (Se) podría disminuir la toxicidad de ambas variantes de Hg en mujeres que consumen altas cantidades de pescados y mariscos (Sakamoto *et al.*, 2012; Llop *et al.*, 2013; González-Estecha *et al.*, 2015) y por otra parte, en el estudio de Gaxiola-Robles *et al.* (2013) se menciona que el camarón es un alimento que contiene un buen aporte de Se además de estar disponible en la población sudcaliforniana. Nuestros resultados registraron niveles muy elevados de Hg en dos madres pertenecientes a la zona ribereña ( $66.8 \mu\text{g L}^{-1}$ ) y a la zona agrícola ( $57.0 \mu\text{g L}^{-1}$ ) con edades de 16 y 21 años, respectivamente, no obstante, los niveles de Se en la leche de las madres sudcalifornianas no fueron analizados.

En el presente estudio, Hg, As y Pb aparecieron por encima del LD en más del 50 % de las muestras, siendo el Pb el más detectado (99 %). A pesar de la elevada incidencia de Pb en leche materna, ninguno de los casos individuales registrados superó los límites máximos recomendados, lo cual podría explicar la ausencia de correlaciones significativas en relación a los niveles de ácidos grasos y TBARS, así como a la actividad enzimática antioxidante. La única muestra que reportó niveles de Pb por debajo del LD pertenecía a una madre no nacida en el

estado de B.C.S., residente de la zona ribereña-pesquera (i.e. Los Barriles) por más de 5 años, de 26 años de edad y 4 partos. La edad y las gestas de esta madre sugieren que los bajos niveles de Pb se deben a una temprana y alta movilización de calcio óseo por embarazos previos, tal como es descrito por otros estudios (Gulson *et al.*, 1998; Ettinger *et al.*, 2004; Chao *et al.*, 2014). Por otra parte, Chao *et al.* (2014) encontraron que en madres multíparas japonesas los niveles de Pb en leche materna fueron significativamente más elevados ( $14.0 \pm 3.9 \text{ ng mL}^{-1}$ ), además de una correlación positiva entre la edad de las participantes y los niveles de Pb en calostro ( $R^2=0.39$ ,  $P=0.007$ ). Hallén *et al.* (1995) concluyeron en su estudio, que la leche podría ser un mejor indicador de la carga química corporal que la sangre materna. Otros estudios han demostrado que los niveles de Pb en leche representan entre 10 y 20 % de lo reportado en sangre materna (Moore *et al.*, 1982, Nahimira *et al.*, 1993). En base a esto, se revisó la Norma Oficial Mexicana (Salud ambiental), *Niveles de plomo en sangre y acciones como criterios para proteger la salud de la población expuesta no ocupacionalmente*, y se estimó un rango para los niveles de Pb en sangre de nuestra población de estudio, dicha estimación de acuerdo a las recomendaciones de esta NOM para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia (Tabla XXVII). Estos resultados reafirman que los niveles de Pb en la población total ( $n = 86$ ) son bajos tanto en leche como en sangre, y no representan un riesgo severo a la salud del binomio madre-infante del territorio sudcaliforniano. Estos resultados podrían explicarse por una baja emisión de Pb en el ambiente comparada con otros Estados del territorio mexicano más industrializados.

**Tabla XXVII.** Estimación de los niveles ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) de plomo en sangre de la población de estudio.

	<b>Leche</b> <b>(Media de la población)</b>	<b>Sangre</b> <b>(Rango estimado)</b>	<b>NOM-199-SSA1-2000</b>
Pb ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	0.38	1.90 – 3.8	100

El límite máximo recomendado por la NOM fue transformado de  $\mu\text{g dL}^{-1}$  a  $\mu\text{g L}^{-1}$ .

La media de As en leche de la población total no superó los límites propuestos por el CODEX STAN 193-1995; sin embargo, dos madres pertenecientes a la zona urbana (i.e. La Paz) de 19 y 27 años de edad registraron niveles muy elevados respecto a esta norma además de sobrepasar los límites que ha propuesto la ASTDR (2007) ( $23.8 \mu\text{g L}^{-1}$  y  $15.6 \mu\text{g L}^{-1}$  respectivamente). En base al panorama de contaminación de As en la península de B.C.S., la media en leche materna de nuestra población podría tener un comportamiento similar al reportado por Concha *et al.* (1998), donde mujeres Andinas expuestas a altos niveles de As en agua potable ( $200 \mu\text{g L}^{-1}$ ) reportaron una media de  $2.3 \mu\text{g L}^{-1}$ , sugiriendo que la lactancia no es un mecanismo principal de excreción para este metaloide (Tseng, 2009; Gaxiola-Robles *et al.*, 2014). En un estudio realizado en la población urbana de La Paz, Gaxiola-Robles *et al.* (2014) reportaron una media de As en leche materna ( $0.9 \mu\text{g L}^{-1}$ ) más baja en comparación con el presente trabajo y al igual que en nuestros resultados, no se encontraron correlaciones o efectos nítidos del consumo de pescados y mariscos sobre las concentraciones de As en la leche. En nuestro estudio, tampoco se encontraron diferencias significativas entre otros factores maternos (edad, consumo de tabaco, paridad y rango de partos) y los niveles de As en leche; estos resultados fueron similares a los reportados por Chao *et al.* (2014), quienes no encontraron correlaciones significativas ( $P < 0.05$ ) entre los niveles de As en leche de madres japonesas con 5 a 10 días posparto y la dieta materna o el tabaquismo. En cierto sentido, esto podría explicarse por el hecho de que la mayoría del arsénico (sin importar su variante) es excretado en la orina entre uno y dos días después de ser absorbido por el organismo humano (Castro-González y Méndez-Armenta, 2008; Jomova *et al.*, 2011); y por otro lado, en otros estudios se ha descrito que durante el embarazo, la mujer puede incrementar la capacidad de metilación del As permitiendo una excreción más eficiente respecto a las mujeres que no están embarazadas (Tseng, 2009).

El Cd fue el metal con menor frecuencia registrada (49 %,  $n = 42$ ), y la



media de la población total se mantuvo baja ( $0.04 \mu\text{g L}^{-1}$ ), ya que no rebasó las recomendaciones del Codex ( $3 \mu\text{g L}^{-1}$ ). En ninguno de los casos individuales se superaron los límites máximos aceptables, sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en los niveles de Cd en leche cuando se realizó un ANOVA tomando como variable independiente a la localidad materna: en contra de las expectativas, estos niveles fueron más bajos en la zona urbana ( $0.03 \pm 0.003 \mu\text{g L}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ ) respecto al resto de las zonas: ribereña-pesquera ( $0.05 \pm 0.009 \mu\text{g L}^{-1}$ ), agrícola ( $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$ ) y minera ( $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Hallén y cols. (1995), quienes reportaron niveles significativamente más elevados de Cd ( $0.07 \pm 0.04 \mu\text{g L}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ ) en leche de madres suecas residentes de una zona control en comparación a las que pertenecían a una zona cercana a sitios de fundición ( $0.05 \pm 0.04 \mu\text{g L}^{-1}$ ), lo que fue atribuido a una fuente de exposición desconocida; en relación a estos hallazgos, otros trabajos realizados en Europa no han reportado asociaciones entre los niveles de Cd en leche y la exposición materna (Radisch *et al.*, 1987; Oskarsson *et al.*, 1998). Por otro lado, una fuente de exposición al Cd independiente de la zona, es la exposición directa e indirecta al tabaco. Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) entre los grupos de madres fumadoras y no fumadoras respecto a los niveles de cadmio de la leche; muy similar a lo reportado por Chao *et al.* (2014), quienes no encontraron correlaciones significativas entre la frecuencia de hábito tabáquico y los niveles de Cd en leche de madres japonesas con 5 a 10 días posparto ( $R^2 = -0.015$ ,  $P = 0.92$ ). Hallén *et al.* (1995) tampoco encontraron diferencias significativas ( $P > 0.05$ ) entre los niveles de Cd en leche de mujeres suecas fumadoras ( $0.05 \pm 0.03 \mu\text{g L}^{-1}$ ) y no fumadoras ( $0.05 \pm 0.05 \mu\text{g L}^{-1}$ ) que residían en los alrededores de un sitio de fundición, aunque estas diferencias sí se manifestaron en el grupo control del estudio, siendo más elevadas en mujeres fumadoras respecto a las no fumadoras ( $0.09 \pm 0.03 \mu\text{g L}^{-1}$  vs  $0.06 \pm 0.04 \mu\text{g L}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ). En relación al resto de los factores maternos, nuestros resultados tampoco mostraron diferencias

significativas en cuanto a los niveles de Cd en la leche ( $P>0.05$ ), lo que fue muy parecido a los datos reportados por Honda *et al.* (2003), quienes tampoco encontraron diferencias significativas ( $P>0.05$ ) entre la edad materna ( $\geq 35$  años =  $0.3 \pm 1.7 \mu\text{g L}^{-1}$ ;  $<35$  años =  $0.3 \pm 1.8 \mu\text{g L}^{-1}$ ) y la paridad (primíparas =  $0.2 \pm 1.9 \mu\text{g L}^{-1}$ ; multíparas =  $0.2 \pm 1.7 \mu\text{g L}^{-1}$ ) en los niveles de Cd en leche de madres japonesas. Debido a que el Cd suele infiltrarse a los mantos acuíferos y transferirse fácilmente a las plantas, los cultivos vegetales y de cereales pueden ser una fuente de exposición importante en la población sudcaliforniana (Nair *et al.*, 2013).

En general, los niveles de MP y metaloides analizados en leche materna del presente estudio no fueron influidos por ninguno de los factores maternos, así como tampoco ejercieron efectos sobre la actividad enzimática antioxidante (a excepción del Cd) ni los niveles de TBARS. Esto podría deberse a dos posibles causas (1) la exposición a estos contaminantes ocurrió en muy bajas concentraciones y (2) en comparación con los plaguicidas organoclorados, los MP y metaloides no suelen transferirse a la leche con la misma facilidad (Jensen, 1983; Needham y Wang, 2002). Una limitación de este estudio que se debe considerar, es que se cuantificó la cantidad total de Hg y As, por lo que se ignora la cantidad existente de las variantes orgánicas e inorgánicas de estos compuestos, cuyos efectos y factores de bioacumulación varían en función de este criterio (Fergusson, 1990b, 1990c, 1990d; Needham y Wang, 2002).

### **9.3 Actividad enzimática antioxidante y TBARS**

Los contaminantes químicos tienen la capacidad de inducir estrés oxidativo mediante diversos mecanismos (Castillo-Castañeda *et al.*, 2016) y se ha descrito que durante exposiciones crónicas estos agentes logran alterar el funcionamiento del sistema enzimático antioxidante, ya sea aumentando o reduciendo e inhibiendo su actividad (Banerjee *et al.*, 1999). En nuestro estudio, tanto la actividad enzimática antioxidante como los indicadores de daño oxidativo a lípidos

(TBARS) no mostraron diferencias significativas ( $P>0.05$ ) en relación al ambiente (zonas geoeconómicas) o a factores maternos (edad, estado nutricional, paridad, número de partos, consumo de productos marinos y tabaquismo), pero la presencia de Cd y de algunos POP sí influyó de forma significativa en estas variables.

#### 9.4 Correlaciones

Durante la producción de leche, aproximadamente el 75 % de las grasas presentes provienen del aporte endógeno, mientras que el resto puede llegar a través de la dieta (Waliszewski *et al.*, 1999). Debido a que en el presente trabajo se analizó leche materna de mujeres con 5 a 10 días posparto, la presencia de contaminantes lipofílicos como los POP puede estar influida por los patrones de excreción en relación a la leche madura (Harzer *et al.*, 1986; Waliszewski *et al.*, 2002); conforme a esto, Waliszewski *et al.* (1999) y Norén *et al.*, (1999) han descrito que el orden de la excreción de POP en el cuerpo humano tiene una mayor relación con las propiedades físicas y químicas de cada contaminante, además de su afinidad específica al tejido adiposo; se habla entonces, de fuerzas de unión específicas entre estos pesticidas y las lipoproteínas (ricas en PUFA), las cuales suelen secretarse en mayores concentraciones durante los primeros días de la lactancia (Waliszewski *et al.*, 2001). Bajo este contexto y dada la vulnerabilidad de los PUFA y HUFA a la oxidación causada por la presencia de POP (especialmente aquellos presentes en las membranas celulares), resulta importante el análisis entre ambas variables (contaminantes lipofílicos y ácidos grasos) (Hincal *et al.*, 1995; Banerjee *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 2007; Pathack *et al.*, 2010).

Para conocer la relación entre los niveles de POP, sus metabolitos y ácidos grasos presentes en la leche materna de las madres sudcalifornianas, se realizó una matriz de correlaciones (Fig. 29) en donde se encontraron principalmente asociaciones positivas, siendo más frecuentes en la fracción de fosfolípidos. El

mayor número de correlaciones significativas ocurrió entre los niveles de  $\Sigma$ HCH y ARA ( $R^2 = 0.28$ ,  $P < 0.01$ ), DHA ( $R^2 = 0.34$ ,  $P < 0.01$ ),  $\Sigma$ HUFA ( $R^2 = 0.29$ ,  $P < 0.01$ ),  $\Sigma$ n-3 ( $R^2 = 0.28$ ,  $P < 0.01$ ), relación n-3/n-6 ( $R^2 = 0.24$ ,  $P < 0.05$ ) y PUI ( $R^2 = 0.28$ ,  $P < 0.01$ ) de la fracción de fosfolípidos y cabe mencionar, que el coeficiente de correlación más elevado fue encontrado entre los niveles de  $\delta$ -HCH y los niveles de DHA en la leche ( $R^2 = 0.35$ ,  $P < 0.01$ ). Estos resultados sugieren que podría haber una afinidad específica entre este isómero y los fosfolípidos ricos en DHA, la cual facilitaría la transferencia de este contaminante hacia la leche. Las correlaciones encontradas entre los POP y sus metabolitos con los ácidos grasos de fosfolípidos son frecuentes porque según Waliszewski *et al.* (2001), existe afinidad de estos contaminantes hacia las lipoproteínas ricas en fosfolípidos que, a la vez, contienen PUFA. En cuanto a las tendencias observadas entre estas dos variables (POP, sus metabolitos y ácidos grasos), se manifestó una afinidad predominante del grupo de los hexaclorociclohexanos hacia los ácidos grasos de triglicéridos (ARA,  $\Sigma$ HUFA y  $\Sigma$ n-3) y fosfolípidos (ARA,  $\Sigma$ HUFA y PUI), y además de esto, también se observó un efecto similar entre el grupo  $\Sigma$ DDT y los ácidos grasos de la serie n-6 en la fracción de triglicéridos, especialmente con ARA. Esto podría indicar que estos plaguicidas se acumulan junto con los lípidos de reserva (triglicéridos) ricos en ARA, como los que derivan de la carne.

En concreto, nuestros resultados han mostrado que el isómero  $\delta$  fue el más presente en las muestras de leche materna en comparación con el resto de los isómeros ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) (Anexo E), lo cual resulta contrario a lo esperado y diferente a otros trabajos realizados en el territorio mexicano (Prado *et al.*, 2001). Los isómeros de HCH son producidos por cloración fotoquímica del benceno, y dan como resultado un producto denominado HCH técnico (CAS: 608-73-1), el cual se compone entre un 6 y 10 % de  $\delta$ -HCH, pero a diferencia del isómero  $\gamma$  (lindano), éste no tiene actividad insecticida y se considera un subproducto de la fabricación del lindano sin valor comercial, al igual que los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Actualmente, la utilización tanto de HCH técnico como de lindano puro se encuentra prohibida en

México pero los últimos registros de importaciones autorizadas datan del año 2003 (INE, 2004; COFEPRIS, 2015); aun así, la vida media de este residuo en el ambiente es de aproximadamente 1 mes y resultaría difícil que llegara a encontrarse en leche materna a causa de utilizaciones de HCH técnico anteriores a su prohibición (Szokolay *et al.*, 1977; Deo y Karanth, 1994; Willett *et al.*, 1998). Es posible que los productos finales de metabolitos se encuentren acumulados en lípidos de reserva y, por ende, se movilicen cuando los triglicéridos son utilizados para la formación de leche, como se puede apreciar por la correlación entre  $\delta$ -HCH y  $\Sigma$ HUFA de la fracción de triglicéridos en el presente estudio.

Cuando los POP, sus metabolitos, MP y metaloides ingresan en el organismo humano, dan inicio los procesos de metabolismo (o biotransformación), cuyo principal mecanismo se basa en la transformación de los contaminantes en compuestos hidrosolubles para que puedan ser excretados con facilidad (Holmberg *et al.*, 1998). Las reacciones de biotransformación pueden ser divididas en dos fases, en donde la primera consiste en la oxidación de los contaminantes mediante el sistema citocromo P<sub>450</sub> y la segunda consiste en conjugaciones entre los contaminantes oxidados y moléculas endógenas como el glutatión para incrementar aún más la hidrosolubilidad de los agentes tóxicos. Durante estas reacciones suelen aumentar los niveles de ERO (Radical superóxido, O<sub>2</sub><sup>-•</sup>; peróxido de hidrógeno, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y su consecuente estimulación de enzimas antioxidantes como SOD, CAT y GPx (Holmberg *et al.*, 1998; Androutsopoulos *et al.*, 2013). Esto concuerda con nuestros resultados, donde los niveles de aldrina,  $\beta$ -clordano,  $\beta$ -HCH,  $\beta$ -heptacloro epóxido y cadmio estuvieron positivamente correlacionados con enzimas antioxidantes (Fig. 28).

En cuanto al efecto de la presencia de POP sobre la actividad enzimática antioxidante en leche materna de madres sudcalifornianas, se encontró una relación positiva entre los niveles de  $\beta$ -HCH,  $\Sigma$ clordanos y  $\beta$ -clordano y las enzimas de la leche, indicando que aquellas que han sido positivamente correlacionadas han aumentado su actividad como respuesta a la exposición de

POP (Holmberg *et al.*, 1998). Se encontró que los niveles de  $\beta$ -HCH fueron positiva y significativamente correlacionados con la actividad enzimática de SOD ( $R^2 = 0.32$ ,  $P < 0.01$ ), CAT ( $R^2 = 0.33$ ,  $P < 0.01$ ), GPx ( $R^2 = 0.48$ ,  $P < 0.01$ ) y GST ( $R^2 = 0.29$ ,  $P < 0.01$ ), sugiriendo que este contaminante es metabolizado principalmente por el complejo citocromo P<sub>450</sub>, dando como resultado una estimulación de SOD, CAT y GPx a través de la producción de  $O_2^{\bullet-}$  y  $H_2O_2$  (Fig. 5) (Willett *et al.*, 1998). En este caso, podemos inferir que la generación de  $H_2O_2$  ha ocurrido en cantidades suficientes como para inducir la actividad enzimática de CAT y GPx de manera simultánea, pues ambas enzimas son complementarias en la eliminación de  $H_2O_2$ ; mientras la primera se activa en concentraciones elevadas de esta ERO, la segunda es eficiente en su eliminación a bajas concentraciones (Hulbert *et al.*, 2007). La enzima CAT se encuentra principalmente en los peroxisomas y aunque su actividad ha sido asociada a la exposición aguda de lindano en eritrocitos de trabajadores agrícolas hindúes (Banerjee *et al.*, 1999; Valko *et al.*, 2007; Bhattacharya, 2015), no se le ha reconocido como un mecanismo principal para la biotransformación de xenobióticos como los POP, por lo que podría sugerirse que la actividad de esta enzima participa como coadyuvante o auxiliar de GPx. Similar a este estudio, Castillo-Castañeda *et al.* (2016) asociaron la actividad de CAT con la presencia del isómero  $\alpha$ -HCH ( $R^2 = 0.19$ ,  $P < 0.05$ ) en leche materna de madres residentes de la ciudad de La Paz, B.C.S. Por su parte, la enzima GPx ha sido considerada como parte del principal mecanismo utilizado para la neutralización de ERO ocasionada por POP (Banerjee *et al.*, 1999; Castillo-Castañeda *et al.*, 2016), mientras que el aumento en la actividad de GST sugiere una conjugación directa de glutatión (GSH) a los productos electrofílicos del metabolismo de  $\beta$ -HCH formados en la primera fase de biotransformación por el complejo citocromo P<sub>450</sub> (Holmberg *et al.*, 1998; Willett *et al.*, 1998; Banerjee *et al.*, 1999; Hayes y McLellan, 1999). Similar a estos hallazgos, Castillo-Castañeda *et al.* (2016) reportaron correlaciones significativas entre los niveles  $\beta$ -HCH y la actividad enzimática de GPx ( $R^2 = 0.20$ ,  $P < 0.05$ ) y SOD ( $R^2 = 0.23$ ,  $P < 0.05$ ).

En cuanto a la relación entre el grupo de los clordanos y las enzimas antioxidantes, la ausencia de correlaciones significativas entre el isómero  $\gamma$  y dichas variables de respuesta, sugiere que las correlaciones encontradas en  $\Sigma$ clordanos pueden ser un reflejo de la relación que se manifestó entre los niveles de  $\beta$ -clordano y estas enzimas. El  $\beta$ -clordano fue significativamente correlacionado con SOD ( $R^2 = 0.25$ ,  $P < 0.05$ ), GPx ( $R^2 = 0.41$ ,  $P < 0.01$ ) y GR ( $R^2 = 0.35$ ,  $P < 0.01$ ), mientras que el  $\gamma$ -clordano mostró una tendencia positiva con GPx ( $R^2 = 0.20$ ,  $P = 0.06$ ). Las correlaciones positivas observadas aquí sugieren un escenario similar (pero no idéntico) al observado con  $\beta$ -HCH. En este caso no se manifestaron correlaciones significativas o tendencias con la actividad de CAT o GST, por lo que el  $\beta$ -clordano podría estar estimulando de manera principal al sistema dependiente de GSH mediante la producción de hidroperóxidos lipídicos a partir de los PUFA y HUFA unidos a los fosfolípidos de las membranas de los glóbulos de grasa (Hulbert *et al.*, 2007). Ante la elevada actividad de GPx, el incremento simultáneo de la actividad enzimática de GR podría estar manifestándose como un mecanismo compensatorio para restaurar las concentraciones de GSH reducido (no medido) (Banerjee *et al.*, 1999). Estos resultados fueron diferentes a los reportados por Castillo-Castañeda *et al.* (2016), quienes no encontraron correlaciones significativas entre estas dos variables ( $\beta$ -clordano y GPx).

Como se esperaba, la inducción de enzimas antioxidantes podría insinuar que existe peroxidación lipídica en las muestras de leche materna analizadas. Las TBARS fueron correlacionadas con  $\beta$ -HCH ( $R^2 = 0.23$ ,  $P < 0.05$ ),  $\Sigma$ clordanos ( $R^2 = 0.38$ ,  $P < 0.01$ ) y  $\beta$ -clordano ( $R^2 = 0.39$ ,  $P < 0.01$ ), además de manifestarse una tendencia positiva con  $\gamma$ -clordano ( $R^2 = 0.20$ ,  $P = 0.055$ ) (Fig. 28). Este hallazgo difirió al reportado por Castillo-Castañeda *et al.* (2016), quienes no encontraron correlaciones significativas entre estas variables y, por el contrario, reportaron una correlación negativa entre TBARS y  $\Sigma$ clordanos ( $R^2 = -0.18$ ,  $P < 0.05$ ) a pesar de haber registrado niveles y frecuencias muy similares a este estudio (Tabla XXVIII).

**Tabla XXVIII.** Comparación de la frecuencia (%) y niveles ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos) de  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -clordano y  $\beta$ -clordano en leche materna del presente estudio y el trabajo realizado en la población urbana de La Paz, B.C.S.

POP	Resultados (n = 86)		Castillo-Castañeda <i>et al.</i> (n = 108)	
	Frecuencia	Media (Rango)	Frecuencia	Media (Rango)
$\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos				
$\beta$ -HCH	47.7 %	2.7 (1.2 – 9.3)	41.7 %	2.4 (0.5 – 30.5)
$\gamma$ -clordano	50 %	1.1 (0.25 - 3.43)	47.2 %	3.9 (0.8 – 9.9)
$\beta$ -Clordano	48.8 %	1.1 (0.25 – 4.22)	50.9 %	3.4 (2.1 – 8)

Los datos de Castillo-Castañeda *et al.* (2016) fueron transformados de  $\text{mg L}^{-1}$  a  $\mu\text{g Kg}^{-1}$  de lípidos.

En cuanto al análisis de correlación entre los niveles de  $\beta$ -HCH y TBARS, aunque este isómero de HCH ha sido encontrado en niveles inferiores al LMR, es considerado “probable carcinógeno para humanos” por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) (Anexo A), además de ser el protagonista de diversas investigaciones que describen sus efectos nocivos en el sistema reproductivo, renal y hepático de ratas tratadas (Willett *et al.*, 1998). En adición a esto, ha sido ampliamente documentado que el  $\beta$ -HCH tiene un elevado factor de bioconcentración en tejido adiposo humano en relación al resto de los isómeros de HCH, en especial que el  $\delta$ -HCH (527 ppm vs 8.5 ppm), y esto le permite permanecer largos periodos de tiempo en el organismo humano (7 años en sangre) además de excretarse fácilmente en leche materna (Szokolay *et al.*, 1977; Jung *et al.*, 1997; Willett *et al.*, 1998). Por otro lado, la correlación positiva entre TBARS y  $\beta$ -clordano sugiere que la leche materna debería tener límites a un más restringidos que los propuestos para leche comercial de consumo humano ya que, en el presente trabajo, este POP ha sido asociado a peroxidación lipídica aun sin sobrepasar los LMR impuestos por el Codex Alimentarius y estar catalogado como un contaminante moderadamente tóxico (OMS, 2010).

En relación a los resultados obtenidos entre los niveles de MP y metaloides y las variables de respuesta (ácidos grasos, enzimas antioxidantes y TBARS), a excepción del Cd, estos contaminantes no mostraron correlaciones significativas



respecto a los niveles de lípidos de triglicéridos y fosfolípidos, ni con las TBARS ( $P > 0.05$ ). Los niveles de Cd en leche resultaron significativamente correlacionados con la actividad enzimática de CAT ( $R^2 = 0.37$ ,  $P < 0.01$ ), la cual ha sido identificada como una de las enzimas activadas en etapas tempranas de la producción de ERO causada por la exposición de Cd en neuronas de ratas en gestación y modelos con liposomas (López *et al.*, 2006), así como también en hepatocitos humanos (Oh y Lim, 2006). En apoyo a estos hallazgos, (Koizumi y Li, 1992) reportaron una depleción en la actividad enzimática de CAT durante exposiciones agudas a cloruro de cadmio en células de Leydig de ratas tratadas con dosis carcinogénicas ( $30 \mu\text{mol kg}^{-1}$ ). En los tres estudios mencionados, se ha descrito que una de las principales ERO generadas por exposición de Cd es el  $\text{H}_2\text{O}_2$ , el sustrato específico para la actividad de CAT. Nuestros resultados podrían sugerir, dado que el daño celular causado por Cd es dependiente de la administración de dosis, temporalidad y tejido (Nair *et al.*, 2013), y que al tratarse de una inducción en la actividad de CAT sin correlaciones con el resto de las variables de respuesta en leche, la exposición a Cd en la población de estudio ha ocurrido en concentraciones lo suficientemente bajas como para sucumbir ante la acción protectora de proteínas séricas como las metalotioneínas o el glutatión (no medidas) (López *et al.*, 2006; Nair *et al.*, 2013), las cuales podrían ser una defensa clave para evitar la propagación de la peroxidación lipídica inducida por Cd hacia la leche materna y podrían explicar su baja frecuencia de aparición en la población de del presente estudio.

Se ha reportado en estudios con ratas que el elevado contenido de lípidos de membrana en el tejido testicular genera una susceptibilidad a la peroxidación lipídica en mitocondrias y microsomas de las células de Leydig expuestas al Cd (Nair *et al.*, 2013). La leche materna de 5 a 10 días posparto contiene cantidades considerables de HUFA y se encontraron tendencias negativas entre este MP y ARA ( $R^2 = -0.18$ ,  $P = 0.09$ ), DHA ( $R^2 = -0.19$ ,  $P = 0.07$ ) y la relación n-3/n-6 ( $R^2 = -0.20$ ,  $P = 0.07$ ). Cabe mencionar que las madres que participaron en el presente estudio registraron cantidades elevadas de estos ácidos grasos, en comparación

con otras investigaciones (Schmeits *et al.*, 1999; Sala-Vila *et al.*, 2005).

En cuanto a la relación que existe entre los niveles de ácidos grasos y la actividad enzimática antioxidante de la leche materna, los resultados obtenidos demuestran que existe un mayor número de correlaciones significativas entre la actividad de las enzimas antioxidantes y los HUFA de los fosfolípidos (Fig. 31). En dicha fracción, la actividad enzimática de CAT mostró una correlación negativa con la relación n-3/n-6 ( $R^2 = -0.22$ ,  $P < 0.05$ ), así como una tendencia negativa con DHA ( $R^2 = -0.18$ ,  $P = 0.08$ ) y  $\Sigma n-3$  ( $R^2 = -0.19$ ,  $P = 0.07$ ); estos resultados sugieren que la acción eliminadora de  $H_2O_2$  en esta enzima se encuentra influida por la composición de los fosfolípidos que integran la membrana de los glóbulos de grasa en la leche. En relación a esto, el estudio de Ruiz-Gutiérrez *et al.* (1999) determinó que la dieta puede afectar la composición de lípidos en hígado de ratas, así como la actividad enzimática antioxidante de dicho tejido; tanto el hígado como la leche son capaces de reflejar la composición de lípidos en la dieta, y en dicho estudio, las ratas alimentadas con una dieta a base de aceite de pescado registraron un incremento de HUFA de la serie n-3 en conjunto con un aumento significativo ( $P < 0.05$ ) de CAT ( $5.06 \text{ U mg}^{-1}$  de proteína), GPx ( $0.74 \text{ U mg}^{-1}$  de proteína) y SOD ( $3.51 \text{ U mg}^{-1}$  de proteína) en hígado, en comparación con tres grupos de ratas alimentadas con dietas a base de aceite de oliva, semilla de girasol y dieta control: estos resultados fueron interpretados como un mejoramiento del sistema antioxidante influido por la presencia de HUFA de la serie n-3. Contrario a esta interpretación, en el presente estudio, los altos niveles de DHA reportados en la leche de madres sudcalifornianas podrían estar elevando el riesgo de peroxidación lipídica, lo que parece ser perjudicial para la calidad de la leche, y esta tendencia (DHA con CAT) concuerda con las correlaciones negativas entre las concentraciones de TBARS y DHA ( $R^2 = -0.23$ ,  $P < 0.05$ ), así como con la relación n-3/n-6 ( $R^2 = -0.23$ ,  $P < 0.05$ ), reafirmando que el aumento en el número de insaturaciones de los ácidos grasos los hace más propensos a los efectos de la peroxidación lipídica, tal como ha sido descrito por Hulbert *et al.* (2007), Catalá (2010) y Long y Picklo (2010).

Por otro lado, se encontraron correlaciones positivas entre ARA y SOD ( $R^2 = 0.21$ ,  $P < 0.05$ ), GPx ( $R^2 = 0.26$ ,  $P < 0.05$ ) y GST ( $R^2 = 0.28$ ,  $P < 0.01$ ); esta última enzima también fue positivamente correlacionada con  $\Sigma$ HUFA ( $R^2 = 0.26$ ,  $P < 0.05$ ) y PUI ( $R^2 = 0.25$ ,  $P < 0.05$ ) de fosfolípidos. Estos resultados sugieren que la susceptibilidad a la oxidación del ARA (al igual que DHA) presente en las membranas de los glóbulos grasos, aunado a los altos niveles encontrados en ambas fracciones de la leche en comparación con otros estudios, podría inducir el incremento en la actividad de estas enzimas como un mecanismo compensatorio para proteger la integridad de este HUFA en la leche materna. Al tratarse de correlaciones positivas, se podría suponer que SOD y GPx participan de manera importante en la protección de lípidos susceptibles a la oxidación como el ARA, tal como se describe en la investigación de L'Abbe y Friel (2000). Por su parte, la correlación entre la actividad de GST y los niveles de ARA,  $\Sigma$ HUFA y el PUI, da origen a otro razonamiento: la GST cumple una función específica al contribuir a la conjugación directa de glutatión a los contaminantes ambientales (Masella *et al.*, 2005) y dado que también resultó positivamente correlacionada con  $\Sigma$ clordanos ( $R^2 = 0.21$ ) y  $\beta$ -HCH ( $R^2 = 0.33$ ), estos resultados sugieren que la acción protectora de GST se encuentra asociada a la inactivación de subproductos de la oxidación de ARA (no medidos) que podrían ser resultado de la interacción con estos plaguicidas, ya que la expresión de esta enzima se encuentra regulada por la presencia de prooxidantes (Hayes *et al.*, 2005; Masella *et al.*, 2005).

En triglicéridos, se encontraron correlaciones positivas entre GR y  $\Sigma$ n-6 ( $R^2 = 0.31$ ,  $P < 0.01$ ) y PUI ( $R^2 = 0.23$ ,  $P < 0.05$ ), así como una tendencia negativa entre CAT y  $\Sigma$ HUFA ( $R^2 = -0.20$ ,  $P = 0.07$ ). Las correlaciones positivas podrían sugerir que en esta fracción de lípidos existe presencia de sustratos para la actividad de GR, los cuales pueden ser aductos (glutatión conjugado con moléculas prooxidantes) o glutatión oxidado (Masella *et al.*, 2005), pero estos sustratos no fueron asociados a los niveles de ARA, sino a su precursor, LA (ácido linoleico): al analizar el perfil de lípidos en esta fracción, se observó una correlación

significativa y positiva entre LA y GR ( $R^2 = 0.29$ ,  $P < 0.01$ ), la cual no será objeto de análisis en el presente estudio. La tendencia negativa entre CAT y  $\Sigma$ HUFA reafirma un escenario similar al presentado en la fracción de fosfolípidos.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo deben considerarse como respuestas a varios factores interrelacionados de forma dinámica, donde los niveles de unos incrementan mientras que los niveles de otros disminuyen, tal como sucede en un mecanismo de engranes. Este estudio, dado el número de variables analizadas, nos proporciona la posibilidad de analizar estas interacciones de manera integral y exploratoria para identificar aquellas que se encuentran más vinculadas entre sí y establecer un primer esquema de los procesos involucrados. En este caso, la introducción de los HUFA como variables dependientes mejoró la comprensión del fenómeno estudiado en relación a investigaciones previas, y aún más, contribuyó a la formulación de nuevos cuestionamientos: *A partir de nuestros resultados ¿Qué efectos epigenéticos podrían manifestarse en la población de madres sudcalifornianas y su descendencia, en relación a la exposición ambiental?* Aunque las correlaciones presentadas en esta tesis pueden considerarse bajas, deben valorarse de acuerdo al protocolo de estudio, ya que ninguna variable ha sido controlada y las participantes fueron seleccionadas de manera aleatoria.

Podemos decir, en concordancia con otros trabajos, que es necesario aumentar el conocimiento actual dado que la poca disponibilidad de datos representa un obstáculo para la evaluación de riesgos ambientales, dificultando la formulación de guías sanitarias basadas en evidencia científica (Harris *et al.*, 2001). En cualquier caso y a pesar de los riesgos que implica la contaminación ambiental, la práctica de la lactancia debe fomentarse, ya que se ha demostrado que no existe otra fuente nutricional más adecuada para el ser humano que la leche materna (Cossío *et al.*, 2012; Oddy *et al.*, 2012; AND, 2015) y los beneficios que este alimento ofrece a los infantes superan los riesgos de exposiciones crónicas a bajas concentraciones de contaminantes (Thundiyil *et al.*, 2007).

## 10. CONCLUSIONES

- Las madres provenientes de las regiones ribereñas presentaron mayores niveles de  $\Sigma n-3$  y menores de  $\Sigma n-6$  en lípidos de reserva (triglicéridos) en comparación con las madres de zonas agrícolas. Las mujeres que consumen pescado más de dos veces por semana presentaron una mayor cantidad de HUFA en lípidos de reserva. Las madres con mayor edad y mayor número de partos presentaron mayores niveles de HUFA. Es probable estos resultados estén determinados por el consumo de productos marinos, así como de las zonas geoeconómicas.
- Se observaron diferencias de ácidos grasos en fosfolípidos aun si estos tienden a estar más regulados que los ácidos grasos de reserva; específicamente, se observó que las madres de mayor edad y con exceso de peso presentaron mayores niveles de ARA en fosfolípidos de leche, lo que podría estar contribuyendo a la obesidad infantil.
- La presencia elevada de aldrina y endrina en la zona urbana, al igual que la presencia elevada de endosulfán II y metoxicloro en la zona minera podría estar sesgada por el consumo de productos de origen animal como carne roja, leche, huevo o mantequilla (no considerado en el estudio) que no han sido producidos en la región. Las madres nacidas y residentes permanentes de B.C.S. presentaron niveles notablemente más bajos de  $\Sigma DDT$  en comparación con las madres foráneas, sugiriendo una menor exposición local. La presencia de POP denota una afinidad a compuestos lipídicos en leche materna, y fue influenciada por factores ambientales, hábitos dietéticos, número de partos, pero no así la edad. Los plaguicidas que aparecieron en mayores concentraciones en la leche de la población total fueron pp-DDE, endosulfán I, endrina aldehído, aldrina, heptacloro y su metabolito  $\beta$ -heptacloro epóxido,

probablemente porque su distribución metabólica suele ser lenta, dándoles la oportunidad de almacenarse más fácilmente en tejido adiposo para posteriormente excretarse en la leche. Aquellos plaguicidas de rápida eliminación como el lindano, la endrina y el metoxicloro pueden estar en bajas concentraciones o no estar presentes en tejido adiposo, sangre o leche materna, ocultando una exposición ambiental latente.

- Se observó mayor presencia de Cd en madres de la zona agrícola, y menor en zona urbana, sin diferencias para los demás metales. Aun así, los niveles fueron bajos en comparación con poblaciones más urbanizadas. No se observaron diferencias significativas en relación al estado nutricional, edad, número de partos, consumo de productos marinos o tabaquismo.
- No se encontraron diferencias en enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica en relación al estado nutricional, edad, número de partos, consumo de productos marinos o tabaquismo.

## 11. RECOMENDACIONES

Las recomendaciones para la realización de estos estudios se basan en puntos focales que todas las naciones deberían atender:

- Incrementar la información acerca de la naturaleza y niveles de los contaminantes en leche materna.
- Establecer protocolos uniformes y consistentes para la recolección y análisis de la leche materna, incluyendo lactancias anteriores y duración, hábitos dietéticos (de preferencia por profesionales de la salud y utilizando herramientas como el Índice Internacional de Calidad de la Dieta o DQI-I y uso de gráficas de autoevaluación en las encuestas de recolección de datos).
- Identificar consecuencias a la salud infantil provocadas por consumo de contaminantes y nutrientes a través de leche materna.

Para la población en general, se recomienda a las instituciones que realicen esfuerzos para delimitar grupos en riesgo y establecer estrategias para los casos específicos en que se requiera realizar biomonitoreos:

- ✓ Personas con alto consumo de productos marinos o cárnicos y derivados.
- ✓ Personas que laboren o habiten dentro de perímetros que se identifiquen como zonas específicas de contaminación.
- ✓ Las empresas públicas y privadas deben realizar evaluaciones de riesgo-beneficio para determinar medidas de protección a la salud de sus colaboradores.
- ✓ La atención a la población femenina debe ser un punto prioritario en las medidas de prevención por dos razones, (1) tienen mayor proporción de grasa corporal en relación a la población masculina y (2) cumplen una función fisiológica predominante en la salud de su descendencia a corto y largo plazo, a través de la gestación y la lactancia. Salvo en casos necesarios (puntos

anteriores), no se recomiendan exámenes de laboratorio para monitorear a las madres debido a que son costosos y no existen rangos de valoración para leche materna. En su lugar, las instancias de salud pública deben brindar educación a madres y niñas de todos los estratos para disminuir la exposición crónica y sus efectos adversos (Anexo G).

El diagnóstico de exposición elevada puede ser difícil, y los tratamientos son limitados o no existentes, por lo tanto, la mejor manera para atender esta problemática es considerar dos estrategias:

1. Eliminar o disminuir la dispersión de los contaminantes químicos ambientales mediante esfuerzo internacional.
2. Aconsejar y guiar a la población desde la infancia con buenos hábitos alimentarios (Anexo G).
3. Monitoreo del efecto y del uso de vitaminas (como el ácido fólico) en zonas de riesgo.



## 12. LITERATURA CITADA

- Abadin, H.G., B.F. Hibbs, H.R. Pohl. 1997. Breast-feeding exposure of infants to cadmium, lead, and mercury: a public health viewpoint. *Toxicol Ind Health*. 13(4):495-517.
- Abdollahi, M., A. Ranjbar, S. Shadnia, S. Nikfar, A. Rezaie. 2004. Pesticides and oxidative stress : a review. *Med Sci Monit*. 10(6):140-147.
- Abernathy, C.O., Y. Liu, D. Longfellow, H.V. Aposhian, B. Beck, B. Fowler, R. Goyer, R. Menzer, T. Rossman, C. Thompson, M. Waalkes. 1999. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environ Health Perspect*. 107(7):593-597.
- Aebi, H. 1984. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. 105(1):121-126.
- Agostoni, C., E. Riva, M. Giovannini, F. Pinto, C. Colombo, C. Galli, F. Marangoni. 2008. Maternal smoking habits are associated with differences in infant's long-chain polyunsaturated fatty acids in whole blood: a case-control study. *Arch Dis Child*. 93:414-418.
- Alava, P., G. Du Laing, F. Tack, T. De Ryck, T. Van De Wiele. 2015. Westernized diets lower arsenic gastrointestinal bioaccessibility but increase microbial arsenic speciation changes in the colon. *Chemosphere*. 119:757-762.
- Albert, L. 1981. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna y riesgo para la salud. *Bol of Sanit Panam*. 91(1):15-29.
- AND 2015. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: promoting and supporting breastfeeding. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 115(3):444-449.
- Anderson, R.L., C.S.J. Fullmer, E.J. Hollenbach. 1975. Effects of the trans isomers of linoleic acid on the metabolism of linoleic acid in rats. *J Nutr*. 105:393-400.
- Androutsopoulos, V.P., A.F. Hernandez, J. Liesivuori, A.M. Tsatsakis. 2013. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 307:89-94.
- Antunes dos Santos, A., M. Appel Hort, M. Culbreth, C. López-Granero, M. Farina, J.B.T. Rocha, M. Aschner. 2016. Methylmercury and brain development: a review of recent literature. *J Trace Elem Med Biol*. En prensa.
- Arora, S., C. Mcjunkin, J. Wehrer, P. Kuhn. 2000. Major factors influencing breastfeeding rates: mother's perception of father's attitude and milk supply. *Pediatrics*. 106(5):1-5.

- Arslan-Alaton, I., T. Olmez-Hanci. 2013. Sources of environmental pollution: persistent organic pollutants. En: Suib S.L. (eds.) New and future developments in catalysis: catalysis for remediation and environmental concerns. Elsevier B.V., Amsterdam. 303-398p.
- ATSDR. 2002. Aldrín y Dieldrín (CAS # 309-00-2 y 60-57-1). 1-2p.
- ATSDR. 2007. Resumen de Salud Pública. Arsénico.
- ATSDR. 2013. Resumen de Salud Pública. Endosulfán.
- ATSDR. 2013. Resumen de Salud Pública. Endosulfán.
- ATSDR. 2016. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxic substances portal. Toxicological profiles.
- <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>
- Ávila, R., R. Gemio. 2011. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna. Revista Boliviana de Química. 28(1):22-27.
- Aydin, S., S. Aydin, Y. Ozkan, S. Kumru. 2006. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. Peptides. 27(4):878-882.
- Ballard, O., A.L. Morrow. 2013. Human milk composition. Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am*. 60(1):49-74.
- Ballatori, N. 2002. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect*. 110(5):689-694.
- Banerjee, B.D., V. Seth, A. Bhattacharya, S.T. Pasha, A.K. Chakraborty. 1999. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicology Letters*. 107:33-47.
- Bhattacharya, S. 2015. Reactive oxygen species and cellular defense system. En: Rani V. y Yadav U. (eds.) *Free Radicals in Human Health and Disease*. Springer, New Delhi, India. 17-30p.
- Bitman, J., L. Wood, M. Hamosh, P. Hamosh, y N.R. Mehta 1983. Comparison of the composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 38(16):300-312.
- Bitman, J., L. Wood, N. Mehta, P. Hamosh, M. Hamosh. 1984. Comparison of the phospholipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants during lactation. *Am J Clin Nutr*. 40(16):1103-19.
- Bolaños, M., X. Santacruz. 1986. Plaguicidas en la leche materna. Ecuador: *Ciencia y Tecnología*. 1(3):28-29.

- Brender, J.D., L. Suarez, M. Felkner, Z. Gilani, D. Stinchcomb, K. Moody, J. Henry, K. Hendricks. 2006. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environmental Research*. 101(1):132-139.
- Brenna, J.T., B. Varamini, R.G. Jensen, D. A Diersen-schade, J. Boettcher, L. Arterburn. 2007. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 85:1457-1464.
- Burke, V., L.J. Beilin, K. Simmer, W.H. Oddy, K. V. Blake, D. Doherty, G.E. Kendall, J.P. Newnham, L.I. Landau, F.J. Stanley. 2005. Breastfeeding and overweight: longitudinal analysis in an australian birth cohort. *The Journal of Pediatrics*. 147(1):56-61.
- Cadena-Cárdenas, L., L. Méndez-Rodríguez, T. Zenteno-Savín, J. García-Hernández, B. Acosta-Vargas. 2009. Heavy metal levels in marine mollusks from areas with, or without, mining activities along the Gulf of California, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol*. 57(1):96-102.
- Caire-Juvera, G., M.I. Ortega, E. Casanueva, A. V Bolaños, A.M.C. de la Barca. 2007. Food components and dietary patterns of two different groups of mexican lactating women. *Journal of the American College of Nutrition*. 26(2):156-162.
- Calva, L., M. Torres. 1998. Plaguicidas organoclorados. *ContactoS*. 30:35-46.
- Castillo-Castañeda, P.C., R. Gaxiola-Robles, L.C. Méndez-Rodríguez, V. Labrada-Martagón, T. Zenteno-Savin. 2016. Antioxidants, reactive oxygen species and oxidative damage associated to the presence of organochlorine pesticides in breast milk. *Nutr Hosp*. 33(July):422-430.
- Castro-González, M.I., M. Méndez-Armenta. 2008. Heavy metals: implications associated to fish consumption. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 26(3):263-271.
- Castro, C., B. Figueiredo. 2015. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *Journal of Affective Disorders*. 171:142-154.
- Catalá, A. 2010. A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 399(3):318-323.
- CDC. 2016. National Biomonitoring Program (Organochlorine Pesticides Overview). Centers for Disease Control and Prevention.  
[https://www.cdc.gov/biomonitoring/DDT\\_BiomonitoringSummary.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/DDT_BiomonitoringSummary.html)
- CEC. 2011. Trinational Biomonitoring Study: assessment of persistent organic

pollutants and in southern Canada and Mexico and in women of reproductive age in the United States.

Černá, M., V. Spěváčková, A. Batáříová, J. Šmíd, M. Čejchanová, D. Očadlíková, H. Bavorová, B. Beneš, R. Kubínová. 2007. Human biomonitoring system in the Czech Republic. *Int J Hyg Environ Health*. 210(3-4):495-499.

Cerrillo, I., A. Granada, M.J. López-Espinosa, B. Olmos, M. Jiménez, A. Caño, N. Olea, M.F. Olea-Serrano. 2005. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environmental Research*. 98(2):233-239.

Cervera, F., G. Rangel. 2015. Distribución por tamaño de localidad y su relación con el medio ambiente. 126p.

Chao, H., C. Guo, C. Huang, P. Chen, H. Li, D. Hsiung, Y. Chou. 2014. Arsenic, Cadmium, Lead, and Aluminium Concentrations in Human Milk at Early Stages of Lactation. *Pediatrics and Neonatology*. 55(2):127-34.

Cheng, K.C., D.S. Cahill, H. Kasai, S. Nishimura, L.A. Loeb. 1992. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitutions. *The Journal of biological chemistry*. 267(1):166-172.

CICOPLAFEST. 2004. Catálogo de Plaguicidas.

[http://www.iaconsma.com/oficina\\_virtual/normatividad/Acuerdo18.pdf](http://www.iaconsma.com/oficina_virtual/normatividad/Acuerdo18.pdf)

Clarkson, T.W. 1992. Mercury: major issues in environmental health. *Environ Health Perspect*. 100:31-38.

Cleary, M.P., F.C. Phillips, R.A. Morton. 1999. Genotype and diet effects in lean and obese Zucker rats fed either safflower or coconut oil diets. *Proc Soc Exp Biol Med*. 220:153-161.

Codex Alimentarius (Página Web Oficial). Normas Internacionales de los Alimentos. Residuos de los plaguicidas en los alimentos y piensos. 2016.

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/pestres/pesticides/es/>

CODEX STAN 193. 1995. Norma General del Codex para los contaminantes y las toxinas presentes en los alimentos y piensos.

Concha, G., B. Nermell, M. Vahter. 1998. Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in Northern Argentina. *Environ Health Perspect*. 106(6):355-359.

Conde, E., E. Conde, C. Carreras. 2015. Evaluación de la ingesta de pescado en población gestante en relación a la exposición al metilmercurio. *Nutr clín diet*

hosp. 35(3):66-73.

- Cossío, T.G., L.E. Zaragoza, L.G. Castell, M.H. Ávila. 2012. Evidencia para la política pública en salud. Deterioro de la lactancia materna: dejar las fórmulas y apearse a lo básico. *Salud Pública de México*.
- Costa, L.G., V. Fattori. 2010. Health risks associated with fish consumption. Focus on methylmercury, dioxins and dioxin-like PCBS.
- Crowell, D. 1995. Weight change in the postpartum period: a review of the literature. *Journal of Nurse-Midwifery*. 40(5):418-423.
- Crump, K.S., T. Kjellström, A.M. Shipp, A. Silvers, A. Stewart. 1998. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*. 18(6):701-713.
- Das, U.N. 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition*. 19(1):62-65.
- Dehn, P.F., S. Allen-Mocherie, J. Karek, A. Thenappan. 2005. Organochlorine insecticides: impacts on human HepG2 cytochrome P4501A, 2B activities and glutathione levels. *Toxicology in Vitro*. 19(2):261-273.
- Deo, P.G., N.G. Karanth. 1994. Biodegradation of hexachlorocyclohexane isomers in soil and food environment. *Critical Reviews in Microbiology*. 20(1):57-78.
- Díaz-Barriga, F., V. Borja-Aburto, S. Waliszewski, L. Yáñez. 2003. DDT in Mexico. En: Fiedler H. (eds.) *The Handbook of Environmental Chemistry*. Springer-Verlag, Berlin. 372-386p.
- Díaz-Gómez, N.M. 2005. ¿En qué situaciones está contraindicada la lactancia materna? *Acta Pediatr Esp*. 63(8):321-327.
- Díaz-Gómez, N.M., S. Ares, M.T. Hernández-Aguilar, J.A. Ortega-García, J.M. Paricio-Talayero, L. Landa-Rivera, Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. 2013. Contaminantes químicos y lactancia materna: tomando posiciones. *An Pediatr*. 79(6):391-395.
- Djuric´, D. 1998. Principios generales de la toxicología: toxicocinética. En: Stellman J.M. et al. (eds.) *Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo*. Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid, España.
- DOF. 1984. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- DOF. 1991. Primera actualización del Catálogo Oficial de Pesticidas. *Diario Oficial de la Federación*.

[http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4739545&fecha=19/08/1991](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4739545&fecha=19/08/1991)

- Duarte-Davidson, R., S.C. Wilson, K.C. Jones. 1994. PCBs and other organochlorines in human tissue samples from the Welsh population: I-adipose. *Environ Pollut.* 84(1):69-77.
- Duffus, J.H. 2002. «Heavy metals», a meaningless term? (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.* 74(5):793-807.
- Durán, R.M., D.V. Cruz, Z.S. Rosales, M.A. Mas. 1999. Factores psicosociales que influyen en el abandono de la lactancia materna. *Rev Cubana Pediatr.* 71(2):72-79.
- Espinoza, C., C. Zamorano, S. Graham. 2014. Factores que determinan la duración de la lactancia materna durante los tres primeros meses de vida. *An Med.* 59:3-12.
- Ettinger, A.S., M.M. Téllez-Rojo, C. Amarasiriwardena, D. Bellinger, K. Peterson, J. Schwartz, H. Hu, M. Hernández-Avila. 2004. Effect of breast milk lead on infant blood lead levels at 1 month of age. *Environ Health Perspect.* 112(14):1381-1385.
- FAO. 2008. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana: consulta de expertos. Estudio FAO alimentación y nutrición No. 91. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT).
- Farnham, I.M., A.K. Singh, K.J. Stetzenbach, K.H. Johannesson. 2002. Treatment of nondetects in multivariate analysis of groundwater geochemistry data. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems.* 60(1-2):265-281.
- Félix, J.A., E.M. Caldera, E.I.S. Ham. 2011. Prevalencia y factores biosociales asociados al abandono de la lactancia materna exclusiva. *Pediatría de Mexico.* 13(2):47-56.
- Fergusson, J.E. 1990. Extraction and uses. En: Fergusson J.E. (eds.) *The heavy elements: chemistry, environmental impact and health effects.* Pergamon Press plc, Oxford, Inglaterra. 13-33p.
- Fergusson, J.E. 1990a. The heavy elements in human beings. En: Fergusson J.E. (eds.) *The heavy elements: chemistry, environmental impact and health effects.* Oxford, Inglaterra. 461-510p.
- Fergusson, J.E. 1990b. The uptake of heavy elements by human beings. En: Fergusson J.E. (eds.) *The heavy elements: chemistry, environmental impact and health effects.* Pergamon Press plc, Oxford, Inglaterra. 511-532p.
- Fergusson, J.E. 1990c. The toxicity of heavy elements to human beings. En:

- Fergusson J.E. (eds.) The heavy elements: chemistry, environmental impact and health effects. Pergamon Press plc, Oxford, Inglaterra. 533-568p.
- Fidler, N., B. Koletzko. 2000. The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr.* 39(1):31-37.
- Flohé, L., W.A. Günzler. 1984. Assays of glutathione peroxidase. En: P. Lester (ed.). *Methods in Enzymology*. Academic Press, Inc., Orlando. 114-120p.
- Flores, J., L.A. Albert. 2004. Environmental lead in Mexico, 1990-2002. *Rev Environ Contam Toxicol.* 181:37-109.
- Flores, P., C. Martínez, R. Gonzalo, H. Hernández. 2002. Presencia de residuos y contaminantes en leche humana. *Rev Esp Salud Pública.* 76:133-147.
- Frankel, E.N. 2007. Antioxidants in biology. En: Frankel E.N. y Daniel F. (eds.) *Antioxidants in food and biology: facts and fiction*. The Oily Press P.J. Barnes and Associates, Bridgewater, Inglaterra. 145-184p.
- Gallardo Díaz, E.G., V. Borja, J. Méndez, G. Sánchez, H. Olguín, J. Ramírez. 2000. Situación actual de la malaria y el uso de DDT en México.
- Gardner, S.C., M.D. Pier, R. Wesselman, J.A. Juárez. 2003. Organochlorine contaminants in sea turtles from the Eastern Pacific. *Marine Pollution Bulletin.* 46(9):1082-1089.
- Garfias, A., C. Márquez, F. Moreno, M. Bazán. 2007. Factores de riesgo maternos y familiares que influyen en el abandono de la lactancia materna. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 12(1):53-7.
- Garg, M.L., A.M. Snowswell, J.R. Sabine. 1986. Influence of dietary cholesterol on desaturase enzymes of rats liver cromosomes. *Prog Lipid Res.* 25:639-644.
- Gatti, L. 2008. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *J Nurs Scholarsh.* 40(4):395-401.
- Gaxiola-Robles, R., V. Labrada-Martagón, A. de J. Celis de la Rosa, B. Acosta-Vargas, L.C. Méndez-Rodríguez, T. Zenteno-Savín. 2014. Interaction between mercury (Hg), arsenic (As) and selenium (Se) affects the activity of glutathione S-transferase in breast milk; possible relationship with fish and shellfish intake. *Nutr Hosp.* 30(2):436-446.
- Gaxiola-Robles, R., T. Zenteno-Savín, V. Labrada-Martagón, A. de Jesús Celis de la Rosa, B. Acosta Vargas, L.C. Méndez-Rodríguez. 2013. Concentraciones de mercurio en leche de mujeres del noroeste de México; posible asociación a la dieta, tabaco y otros factores maternos. *Nutr Hosp.* 28(3):934-942.
- Georgieva, N.V. 2005. Oxidative stress as a factor of disrupted ecological oxidative

- balance in biological systems – a review. *Bulg J Vet Med.* 8(1):1-11.
- Goldberg, D., R. Spooner. 1983. Glutathione reductase. *Methods of Enzymatic Analysis.* 3:258-265.
- González-Farías, F. 2003. Pesticides in the coastal zone of México. En: Taylor M. et al. (eds.) *Pesticide Residues in Coastal Tropical Ecosystems: distribution, fate and effects.* Taylor & Francis, London.
- Granados-Sánchez, D., M.Á. Hernández-García, G.F.L. Ríos. 2006. Ecología de las zonas ribereñas. *Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente.* 12(1):55-69.
- Granot, E., D. Golan, L. Rivkin, R. Konen. 1999. Oxidative stress in healthy breast fed versus formula fed infants. *Nutrition Research.* 19(6):869-879.
- Greenhalgh, R. 1978. Commission on Terminal Pesticide Residues. *J Assoc Off Agr Chem.* 68:841-865.
- Gulson, B.L., C.W. Jameson, K.R. Mahaffey, K.J. Mizon, N. Patison, A.J. Law, M.J. Korsch, M.A. Salter. 1998. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Enviro Health Perspect.* 106(10):667-674.
- Gunderson, E.P., B. Abrams, S. Selvin. 2001. Does the pattern of postpartum weight change differ according to pregravid body size? *International Journal of Obesity.* 25(6):853-862.
- Gunstone, F.D. 1999. Fatty acid structure. En: Gunstone F.D., Harwood F.B. (eds.) *The lipid handbook.* Chapman and Hall, Londres, Reino Unido. 1-19p.
- Habig, W., W. Jakoby. 1981. Glutathione S-Transferases (rat and human). *Methods in Enzymology.* 77:218-231.
- Hallén, I., L. Jorhem, B. Lagerkvist, A. Oskarsson. 1995. Lead and cadmium levels in human milk and blood. *Sci Total Environ.* 166(1-3):149-155.
- Halliwell, B., J.M.C. Gutteridge. 1990. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 280(1):1-8.
- Hamosh, M., N. Salem. 1998. Long-chain polyunsaturated fatty acids. *Biol Neonate.* 74:106-120.
- Harner, T., H. Kylin, T.F. Bidleman, W.M.J. Strachan. 1999. Removal of alfa- and gamma- hexachlorocyclohexane and enantiomers of alfa-hexachlorocyclohexane in the eastern arctic ocean. *Environ Sci Technol.* 33(8):1157-1164.



- Harris, C.A., S. O'Hagan, G.H. Merson. 1999. Organochlorine pesticide residues in human milk in the United Kingdom 1997-8. *Hum Exp Toxicol.* 18(10):602-606.
- Harris, C.A., M.W. Woolridge, A.W.M. Hay. 2001. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breastmilk. *Chemosphere.* 43:243-256.
- Harzer, G., M. Haug, J. Bindels. 1986. Biochemistry of human milk in early lactation. *Z. Ernährungswiss.* 25:77-90.
- Harzer, G., M. Haug, I. Dieterich, P.R. Gentner. 1983. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day. *Am J Clin Nutr.* 37:612-621.
- Hassiotou, F., A.R. Hepworth, T.M. Williams, A.J. Twigger, S. Perrella, C.T. Lai, L. Filgueira, D.T. Geddes, P.E. Hartmann. 2013. Breastmilk cell and fat contents respond similarly to removal of breastmilk by the infant. *PLOS ONE.* 8(11):1-11.
- Hayes, J.D., J.U. Flanagan, I.R. Jowsey. 2005. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 45:51-88.
- Hayes, J.D., L.I. Mclellan. 1999. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Rad Res.* 31:273-300.
- Helland, I.B., L. Smith, K. Saarem, O.D. Saugstad, C. a Drevon. 2003. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 111(1):39-44.
- Hermes-Lima, M., B. Pereira, E.J.H. Bechara. 1991. Review: are free radicals involved in lead poisoning? *Xenobiotica.* 21(8):1085-1090.
- Hincal, F., A. Gürbay, B. Giray. 1995. Induction of lipid peroxidation and alteration of glutathione redox status by endosulfan. *Biol Trace Elem Res.* 47:321-326.
- Hoefler, C., M.C. Hardy. 1929. Later development of breast fed and artificially fed infants. *J A M A.* 92(8):615-619.
- Holmberg, B., J. Hogberg, G. Johanson. 1998. Principios generales de la toxicología: definiciones y conceptos. En: Stellman J.M. et al. (eds.) *Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo.* Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid, España.
- Honda, R., K. Tawara, M. Nishijo, H. Nakagawa, K. Tanebe, S. Saito. 2003. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology.* 186(3):255-259.
- Horta, B.L., C.G. Victora. 2013. Long-term effects of breastfeeding: a systematic

review.

- Huang, Y.S., D.F. Horrobin, M.S. Manku. 1985. Short-term effect of dietary cholesterol on tissue n-6 fatty acids in fat-deficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 178:209-214.
- Hulbert, A., R. Pamplona, R. Buffenstein, W. Buttemer. 2007. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev.* 87:1175-1213.
- IARC. 2016. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- INEGI. 2010. Sistema de Cuentas Nacionales de México: Producto Interno Bruto por entidad federativa 2006-2010. Primera Versión.
- INEGI. 2016. Marco Geoestadístico Nacional. Fundamentos y orígenes (aspectos fundamentales).
- Innis, S.M. 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research.* 1237:35-43.
- Instituto Nacional de Ecología. 2003. Actividades de preparación del Plan Nacional de Implementación (PNI) de la Convención de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs) y de los planes de acción nacional sobre lindano, dioxinas, furanos y hexaclorobenceno. 53p.
- Instituto Nacional de Ecología. 2004. El Lindano en México. .
- IPCS. 1992. Environmental Health Criteria 130. Endrin. International Programme on Chemical Safety.
- Jackson, K.M., A.M. Nazar. 2006. Breastfeeding, the immune response and long-term health. *J Am Osteopath Assoc.* 106(4):203-207.
- Järup, L. 2003. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin.* 68:167-182.
- Jeejeebhoy, K.N. 2008. Benefits and risks of a fish diet: should we be eating more or less?. *Nature clinical practice (gastroenterology & hepatology).* 5(4):178-9.
- Jensen, A.A. 1983. Chemical contaminants in human milk: a review. En: Gunther F.A. y Gunther J.D. (eds.) *Residue Reviews: residues of pesticides and other contaminants in the total environment.* Springer-Verlag, New York. 1-128p.
- Jensen, A.A., S.A. Slorach. 1999. Transfer of chemical contaminants into human milk. En: Jensen, A.A. y Slorach, S.A. (eds.). *Chemical contaminants in human milk.* CRC Press, Inc. Boston. 9-15p.

- Jensen, C.L., M. Maude, R.E. Anderson, W.C. Heird. 2000. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 71:292-299.
- Jensen, R.G. 1999. Lipids in human milk. *Lipids.* 34(12):1243-1271.
- Jomova, K., Z. Jenisova, M. Feszterova, S. Baros, J. Liska, D. Hudecova, C.J. Rhodes, M. Valko. 2011. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol.* 31(2):95-107.
- Jorgenson, J.L. 2001. Aldrin and dieldrin: a review of research on their production, environmental deposition and fate, bioaccumulation, toxicology, and epidemiology in the United States. *Environ Health Perspect.* 109(1):113-139.
- Jung, D., H. Becher, L. Edler, D. Flesch-Janys, P. Gurn, J. Konietzko, A. Manz, O. Papke. 1997. Elimination of beta-hexachlorocyclohexane in occupationally exposed persons. *J Toxicol Environ Health.* 51(1):23-34.
- Kapaj, S., H. Peterson, K. Liber, A. Bhattacharya. 2006. Human health effects from chronic arsenic poisoning: a review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A.* 41(1):2399-2428.
- Kim, J., J. Friel. 2012. Lipids and human milk. *Lipid Technology.* 24(5):103-105.
- Kippler, M., M. Bakhtiar Hossain, C. Lindh, S.E. Moore, I. Kabir, M. Vahter, K. Broberg. 2012. Early life low-level cadmium exposure is positively associated with increased oxidative stress. *Environ Res.* 112:164-170.
- Koizumi, T., Z.G. Li. 1992. Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer. *J Toxicol Environ Health.* 37(1):25-36.
- Koletzko, B., M. Rodriguez-Palmero, H. Demmelmair, N. Fidler, R. Jensen, T. Sauerwald. 2001. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Human Development.* 65(1):3-18.
- Kot, F.S., C. Green-Ruiz, F. Pàez-Osuna, E.N. Shumilin, D. Rodríguez-Meza. 1999. Distribution of mercury in sediments from La Paz lagoon, peninsula of Baja California, Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol.* 63(1):45-51.
- Kramer, M.S., F. Aboud, E. Mironova, I. Vanilovich, R. Platt, L. Matush, S. Igumnov, E. Fombonne, N. Bogdanovich, T. Ducruet, J. Collet, B. Chalmers, E. Hodnett, S. Davidovsky, O. Skugarevsky, O. Trofimovich, L. Kozlova, S. Shapiro. 2008. Breastfeeding and child cognitive development. *Arch Gen Psychiatry.* 65(5):578-584.
- Krechowec, S.O., M. Vickers, A. Gertler, B.H. Breier. 2006. Prenatal influences on leptin sensitivity and susceptibility to diet-induced obesity. *Journal of*

- Endocrinology. 189(2):355-363.
- Krinsky, N.I. 1992. Mechanism of action of biological antioxidants. *Exp Biol Med* (Maywood). 200:248-254.
- L'Abbe, M.R., J.K. Friel. 2000. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* 31(3):270.
- Labrada-Martagón, V., P.A. Tenorio Rodríguez, L.C. Méndez-Rodríguez, T. Zenteno-Savín. 2011. Oxidative stress indicators and chemical contaminants in East Pacific green turtles (*Chelonia mydas*) inhabiting two foraging coastal lagoons in the Baja California peninsula. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C.* 154(2):65-75.
- Laganriere, S., B. Yu. 1993. Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by age and food restriction. *Gerontology.* 39:7-18.
- LaKind, J.S., A. Amina Wilkins, C.M. Berlin. 2004. Environmental chemicals in human milk: a review of levels, infant exposures and health, and guidance for future research. *Toxicol and Appl Pharmacol.* 198(2):184-208.
- Landrigan, P.J. 2016. Children's environmental health: a brief history. *Academic Pediatrics.* 16(1):1-9.
- Landrigan, P.J., B. Sonawane, D. Mattison, M. Mccally, A. Garg. 2002. Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environ Health Perspect.* 110(6):3-6.
- Lassek, W.D., S.J.C. Gaulin. 2006. Changes in body fat distribution in relation to parity in American women: a covert form of maternal depletion. *American Journal of Physical Anthropology.* 131(2):295-302.
- Laug, E.P., F.M. Kunze, y C. Prickett. 1951. Ocurrance of DDT in human fat and milk. *Arch Ind Hyg.* 3:245-246.
- Lauritzen, L., M.H. Jørgensen, H.S. Hansen, K.F. Michaelsen. 2002. Fluctuations in human milk long-chain PUFA levels in relation to dietary fish intake. *Lipids.* 37(3):237-244.
- Lema, I.I.Z.E. 2011. Diagnóstico de la situación del endosulfán en México.
- Leotsinidis, M., A. Alexopoulos, E. Kostopoulou-Farri. 2005. Toxic and essential trace elements in human milk from greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere.* 61(2):238-247.
- Li, W., F.S. Hosseinian, A. Tsopmo, J.K. Friel, T. Beta. 2009. Evaluation of antioxidant capacity and aroma quality of breast milk. *Nutrition.* 25(1):105-114.

- Lindmark-Mansson, H., B. Akesson. 2000. Antioxidative factors in milk. *British Journal of Nutrition*. 84(1):S103-S109.
- Liston, J. 1998. Breastfeeding and the use of recreational drugs: alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev*. 6(2):27-30.
- Long, E.K., M.J. Picklo. 2010. Trans-4-hydroxy-2-hexenal, a product of n-3 fatty acid peroxidation: make some room HNE... *Free Radical Biology and Medicine*. 49(1):1-8.
- López, E., C. Arce, M.J. Oset-Gasque, S. Cañadas, M.P. González. 2006. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radical Biology and Medicine*. 40:940-951.
- López, O., A.F. Hernández, L. Rodrigo, F. Gil, G. Pena, J.L. Serrano, T. Parrón, E. Villanueva, A. Pla. 2007. Changes in antioxidant enzymes in humans with long-term exposure to pesticides. *Toxicology Letters*. 171(3):146-153.
- Mäkelä, J., K. Linderborg, H. Niinikoski, B. Yang, H. Lagström. 2013. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: The STEPS Study. *Eur J Nutr*. 52(2):727-735.
- Martin, M.A., W.D. Lassek, S.J.C. Gaulin, R.W. Evans, J.G. Woo, S.R. Geraghty, B.S. Davidson, A.L. Morrow, H.S. Kaplan, M.D. Gurven. 2012. Fatty acid composition in the mature milk of bolivian forager-horticulturalists: controlled comparisons with a US sample. *Maternal and Child Nutrition*. 8(3):404-418.
- Masella, R., R. Di Benedetto, R. Vari, C. Filesi, C. Giovannini. 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 16(10):577-586.
- Massart, F., G. Gherarducci, B. Marchi, G. Saggese. 2008. Chemical biomarkers of human breast milk pollution. *Biomarker Insights*. 3(1):159-169.
- Massiera, F., P. Saint-Marc, J. Seydoux, T. Murata, T. Kobayashi, S. Narumiya, P. Guesnet, E.-Z. Amri, R. Negrel, G. Ailhaud. 2003. Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern?. *Journal of Lipid Research*. 44(2):271-279.
- van Meer, G., D.R. Voelker, G.W. Feigenson. 2008. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*. 9(2):112-124.
- Menai, M., B. Heude, R. Slama, A. Forhan, J. Sahuquillo, M.A. Charles, C. Yazbeck. 2012. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother-child cohort study. *Reproductive Toxicology*. 34(4):622-627.

- Méndez-Rodríguez, L., S.C. Gardner, B. Acosta-Vargas, N. López-Esquerr, S.T. Álvarez-Castañeda. 2007. Concentración de metales pesados en almeja roñosa *Chione californiensis* (Broderip) en la porción norte de Bahía Magdalena. 83-90p.
- Michalski, M., C. Calzada, A. Makino, S. Michaud, M. Guichardant. 2008. Oxidation products of polyunsaturated fatty acids in infant formulas compared to human milk: a preliminary study. *Mol Nutr Food Res.* 52(1):1478-1485.
- Mitoulas, L.R., J.C. Kent, D.B. Cox, R. a Owens, J.L. Sherriff, P.E. Hartmann. 2002. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 h and throughout the first year of lactation. *British Journal of Nutrition.* 88(1):29-37.
- Mustafa, M., R. Pathak, A.K. Tripathi, R.S. Ahmed, K. Guleria, B.D. Banerjee. 2010. Maternal and cord blood levels of aldrin and dieldrin in Delhi population. *Environ Monit Asses.* 171(1):633-638.
- Nair, A.R., O. DeGheselle, K. Smeets, E. Van Kerkhove, A. Cuypers. 2013. Cadmium-induced pathologies: where is the oxidative balance lost (or not)?. In *J Mol Sci.* 14(3):6116-6143.
- Namihira, D., L. Saldivar, N. Pustilnik, G.J. Carreón, M.E. Salinas. 1993. Lead in human blood and milk from nursing women living near a smelter in Mexico City. *J Toxicol Environ Health.* 38(3):225-32.
- Navarro-Estrella, M., M.X. Duque-López, J.A. Trejo-Pérez. 2003. Factores que influyen en el abandono temprano de la lactancia por mujeres trabajadoras. *Salud Pública de México.* 45(4):276-284.
- Needham, L.L., R.Y. Wang. 2002. Analytic considerations for measuring environmental chemicals in breast milk. *Environ Health Perspect.* 110(6):317-324.
- Nickerson, K. 2006. Environmental contaminants in breast milk. *J. Midwifery Womens Health.* 51(1):26-34.
- Niño-Torres, C., T. Zenteno-Savin, S.C. Gardner, J. Urbán. 2009. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in fin whales (*Balaenoptera physalus*) from the Gulf of California. *Environ Toxicol.* 25(4):381-390.
- Norén, K., D. Meironyté. 2000. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere.* 40(9-11):1111-1123.
- Nuutila, A.M., R. Puupponen-Pimiä, M. Aarni, K.-M. Oksman-Caldentey. 2003. Comparison of antioxidant activities of onion and garlic extracts by inhibition of lipid peroxidation and radical scavenging activity. *Food chemistry.* 81:485-493.

- Oddy, W., L. Jianghong, M. Robinson, A. Whitehouse. 2012. The long-term effects of breastfeeding on development. En: Ozdemir O. (eds.) Contemporary Pediatrics. InTech, Croatia. 58-74p.
- Oddy, W.H., J. Li, A.J.O. Whitehouse, S.R. Zubrick, E. Malacova. 2011. Breastfeeding duration and academic achievement at 10 years. *Pediatrics*. 127(1):137-145.
- Ogunleye, A., A.T. Fakoya, S. Niizeki, H. Tojo, I. Sasajima, M. Kobayashi, S. Tateishi, K. Yamaguchi. 1991. Fatty acid composition of breast milk from nigerian and japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol*. 37(1):435-442.
- Oh, S., S. Lim. 2006. A rapid and transient ROS generation by cadmium triggers apoptosis via caspase-dependent pathway in HepG2 cells and this is inhibited through N-acetylcysteine-mediated catalase upregulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 212(1):212-223.
- Ohkawa, H., N. Ohishi, K. Yagi. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 95(2):351-358.
- Olafsdottir, A.S., I. Thorsdottir, K.H. Wagner, I. Elmadfa. 2006. Polyunsaturated fatty acids in the diet and breast milk of lactating Icelandic women with traditional fish and cod liver oil consumption. *Ann Nutr Metab*. 50(3):270-276.
- OMS/IAEA. 1989. Minor and trace elements in breast milk: report of a joint WHO/IAEA collaborative study. 159p.
- OMS. 2010. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. World Health Organization. 1-60p.
- OMS. 2011. The use of DDT in malaria vector control: WHO position statement. World Environmental Health. 9p.
- OMS. 2015. 10 Datos sobre lactancia materna. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/es/>
- ONU. 1982. Convención de las Naciones Unidas sobre el Derecho del Mar. United Nations-Treaty Series Vol. 1834, 1-31363: 371-542.
- Oskarsson, A., I.P. Hallen, J. Sundberg. 1995. Exposure to toxic elements via breast-milk. *Analyst*. 120(3):765-770.
- Oskarsson, A., A. Schütz, S. Skerfving, I.P. Hallén, B. Ohlin, B.J. Lagerkvist. 1996. Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. *Arch Environ Health*. 51(3):234-241.

- Palacios, E., I.S. Racotta, E. Kraffe, Y. Marty, J. Moal, J.F. Samain. 2005. Lipid composition of the giant lion's-paw scallop (*Nodipecten subnodosus*) in relation to gametogenesis: I. Fatty acids. *Aquaculture*. 250(1-2):270-282.
- Pathak, R., S.G. Suke, T. Ahmed, R.S. Ahmed, A.K. Tripathi, K. Guleria, C.S. Sharma, S.D. Makhijani, B.D. Banerjee. 2010. Organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress in preterm delivery cases. *Hum Exp Toxicol*. 29(5):351-358.
- Paustenbach, D., D. Galbraith. 2006. Biomonitoring and biomarkers: exposure assessment will never be the same. *Environ Health Perspect*. 114(8):1143-9.
- Pawlosky, R.J., J.R. Hibbeln, J.A. Novotny, N. Salem. 2001. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res*. 42:1257-1265.
- Pawlosky, R.J., N. Salem. 2004. Perspectives on alcohol consumption: liver polyunsaturated fatty acids and essential fatty acid metabolism. *Alcohol*. 34(1):27-33.
- Pedersen, L., L. Lauritzen, M. Brasholt, T. Buhl, H. Bisgaard. 2012. Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. *Pediatric Research*. 72(6):631-6.
- Pellizzari, E.D., T.D. Hartwell, B.S.H.H. III, R.D. Waddell, D.A. Whitaker, M.D. Erickson. 1982. Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol*. 28:322-328.
- Persky, A.M., P.S. Green, L. Stublely, C.O. Howell, L. Zaulyanov, G.A. Brazeau, J.W. Simpkins. 2000. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 223(1):59-66.
- Picciano, M.F. 2001. Nutrient composition of human milk. *Pediatric Clinics of North America*. 48(1):53-67.
- PNI/SEMARNAT. 2007. Plan Nacional de Implementación del Convenio de Estocolmo. 1-63p.
- Polder, A., G.W. Gabrielsen, J. Odland, T.N. Savinova, A. Tkachev, K.B. Løken, J.U. Skaare. 2008. Spatial and temporal changes of chlorinated pesticides, PCBs, dioxins (PCDDs/PCDFs) and brominated flame retardants in human breast milk from Northern Russia. *Sci Total Environ*. 391(1):41-54.
- Prado, G., G. Díaz, M. Novoa, I. Méndez, I. Cisneros, F. Castorena, M. Pinto. 2004. Niveles de pesticidas organoclorados en leche humana de la Ciudad de México. *Agro Sur*. 32(2):60-69.



- Prado, G., I. Méndez, G. Díaz, M. Noa, M. González, A. Ramírez, S. Vega-León, N. Pérez, M. Pinto. 2001. Factores de participación en el contenido de plaguicidas organoclorados persistentes en leche humana en una población suburbana de la ciudad de México. *Agro Sur*. 29(2):1.
- Del Prado, M., S. Villalpando, A. Elizondo, M. Rodríguez, H. Demmelair, B. Koletzko. 2001. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 74(2):242-247.
- Pradosh, R., S. Anumapa. 2002. Metabolism and toxicity of arsenic: a human carcinogen. *Current Science*. 82(1):38-45.
- Prentice, A., L. Jarjou, P. Drury, O. Dewit, M. Crawford. 1989. Breast-milk fatty acids of rural gambian mothers: effects of diet and maternal parity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 8(4):486-490.
- Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. 1993b. Heptacloro (Guía para la salud y la seguridad No. 14). 1-35p.
- Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. 1993a. Clordano (Guía para la salud y la seguridad No. 13). 1-36p.
- Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. 1995. Alfa- y Beta- Hexaclorociclohexanos (Guía para la salud y la seguridad No. 53). 1-34p.
- Quinlan, G.J., B. Halliwell, C.P. Moorhouse, J.M.C. Gutteridge. 1988. Action of lead (II) and aluminium (III) ions on iron-stimulated lipid peroxidation in liposomes, erythrocytes and rat liver microsomal fractions. *Biochimica et Biophysica Acta*. 962:196-200.
- Quinn, P.J., M. O'Callaghan, G.M. Williams, J.M. Najman, M.J. Andersen, W. Bor. 2001. The effect of breastfeeding on child development at 5 years: a cohort study. *J Paediatr Child Health*. 37(5):465-469.
- Radisch, B., W. Luck, H. Nau. 1987. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. *Toxicology Letters*. 36(1):147-152.
- Rivera-Rodríguez, L.B., R. Rodríguez-Estrella. 2011. Incidence of organochlorine pesticides and the health condition of nestling ospreys (*Pandion haliaetus*) at Laguna San Ignacio, a pristine area of Baja California Sur, Mexico. *Ecotoxicology*. 20(1):29-38.
- Rocquelin, G., S. Tapsoba, M.C. Dop, F. Mbemba, P. Traissac, Y. Martin-Prével. 1998. Lipid content and essential fatty acid (EFA) composition of mature congolese breast milk are influenced by mothers' nutritional status: impact on infants' EFA supply. *Eur J Clin Nutr*. 52(3):164-71.

- Rodas-Ortíz, J.P., V. Ceja-Moreno, R.L. González-Navarrete, J. Alvarado-Mejía, M.E. Rodríguez-Hernández, G. Gold-Bouchot. 2008. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls levels in human milk from Chelem, Yucatán, México. *Bull Environ Contam Toxicol.* 80(3):255-259.
- Rodríguez-Barranco, M., M. Lacasaña, C. Aguilar-Garduño, J. Alguacil, F. Gil, B. González-Alzaga, A. Rojas-García. 2013. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 454-455:562-577.
- Ruiz-Gutiérrez, V., A. Pérez-Espinosa, C.M. Vázquez, C. Santa-María. 1999. Effects of dietary fats (fish, olive and high-oleic acid sunflower oils) on lipid composition and antioxidant enzymes in rat liver. *British Journal of Nutrition.* 82:233-241.
- Sakamoto, M., H. Man Chan, J.L. Domingo, M. Kubota, K. Murata. 2012. Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 84:179-184.
- Sala-Vila, A., A.I. Castellote, M. Rodríguez-Palmero, C. Campoy, M.C. López-Sabater. 2005. Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): changes during lactation. *Nutrition.* 21(4):467-473.
- Savino, F., S.A. Liguori. 2008. Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clinical Nutrition.* 27(1):42-47.
- Schmeits, B.L., J.A. Cook, D.J. Vanderjagt, M.A. Magnussen, S.K. Bhatt, E.G. Bobik, Y. Huang, R.H. Glew. 1999. Fatty acid composition of the milk lipids of women in Nepal. *Nutrition Research.* 19(9):1339-1348.
- Secretaría de Promoción y Desarrollo Económico. 2012. Datos básicos de Baja California Sur. 602p.
- Segner, H., T. Braunbeck. 1998. Cellular response profile to chemical stress. En: Schüürmann G. y Markert B. (eds.) *Ecotoxicology: ecological fundamentals, chemical exposure and biological effects.* John Wiley and Sons, INC. y Spektrum Akademischer Verlag, Nueva York. 521-555p.
- Servicio Geológico Mexicano. 2009. Programa Minero del Estado de Baja California Sur.
- Sharma, R.K., M. Agrawal. 2005. Biological effects of heavy metals: an overview. *J Environ Biol.* 26(2):313.
- Sies, H. 1993. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 215:213-219.

- Simopoulos, A.P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 56:365-379.
- Simopoulos, A.P. 2008. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 233(6):674-688.
- Singh, V.K., Jyoti, M.M.K. Reddy, C. Kesavachandran, S.K. Rastogi, M.K.J. Siddiqui. 2007. Biomonitoring of organochlorines, glutathione, lipid peroxidation and cholinesterase activity among pesticide sprayers in mango orchards. *Clinica Chimica Acta.* 377(1-2):268-272.
- Smith, A.G., S.D. Gangolli. 2002. Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food and Chemical Toxicology.* 40(6):767-779.
- Solomon, G.M., P.M. Weiss. 2002. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ. Health Perspect.* 110(6):339-347.
- Steuerwald, U., P. Wiebe, P.J. Jergensen, K. Bjerve, J. Brock, B. Heinzow, E. Budtz-Jorgensen, P. Grandjean. 2000. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *The Journal of Pediatrics.* 136(5):599-605.
- Stuebe, A. 2009. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev Obstet Gynecol.* 2(4):222-31.
- Suzuki, K. 2000. Measurement of Mn-SOD and Cu, Zn-SOD. En: Taniguchi N. y Gutteridge J. (eds.) *Experimental protocols for reactive oxygen and nitrogen species.* Oxford University Press, Nueva York. 91-95p.
- Szokolay, A., L. Rosival, J. Uhnák, A. Mađarič. 1977. Dynamics of benzene hexachloride (BHC) isomers and other chlorinated pesticides in the food chain and in human fat. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 1(3):349-359.
- Taguchi, S., T. Yakushiji. 1988. Influence of termite treatment in the home on the chlordane concentration in human milk. *Arch Environ Contam Toxicol.* 17(1):65-71.
- The Stockholm Convention. 2016. Listing of POPs in the Stockholm Convention. <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/tabid/673/Default.aspx>
- Thundiyil, J.G., G.M. Solomon, M.D. Miller. 2007. Transgenerational exposures: persistent chemical pollutants in the environment and breast milk. *Pediatr Clin N Am.* 54(1):81-101.
- Torres-Arreola, L., L. Lopez-Carrillo, L. Torres-Sanchez, M. Cebrian, C. Rueda, R.

- Reyes, M. Lopez-Cervantes. 1999. Levels of dichloro-dyphenyl-trichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors. *Arch Environ Health*. 54(2):124-129.
- Tseng, C.H. 2009. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 235(3):338-350.
- Turoli, D., G. Testolin, R. Zanini, R. Bellù. 2004. Determination of oxidative status in breast and formula milk. *Acta paediatrica*. 93(7):1569-1574.
- Uauy, R., C. Mize, C. Castillo-Durán. 2000. Fat intake during childhood: metabolic responses and effects on growth. *Am J Clin Nutr*. 72:1354-1360.
- UNICEF. 2016. Monitoring the situation of children and women. United Nations Children's Fund.
- <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/>
- Valko, M., D. Leibfritz, J. Moncol, M.T. Cronin, M. Mazur, J. Telser. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 39(1):44-84.
- Verduci, E., G. Banderali, S. Barberi, G. Radaelli, A. Lops, F. Betti, E. Riva, M. Giovannini. 2014. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 6(4):1711-1724.
- Waisberg, M., P. Joseph, B. Hale, D. Beyersmann. 2003. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*. 192(2-3):95-117.
- Waliszewski, S.M., A.A. Aguirre, R.M. Infanzon, L. López-Carrillo, L. Torres-Sánchez. 1999. Comparison of organochlorine pesticide levels in adipose tissue and blood serum from mothers living in Veracruz, Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol*. 64(1):8-15.
- Waliszewski, S.M., A.A. Aguirre, R.M. Infanzon, J. Siliceo. 2002. Persistent organochlorine pesticide levels in maternal blood serum, colostrum, and mature milk. *Bull Environ Contam Toxicol*. 68(3):324-331.
- Waliszewski, S.M., A.A. Aguirre, R.M. Infanzon, C.S. Silva, J. Siliceo. 2001. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol*. 40(3):432-438.
- Waliszewski, S.M., V.T.P. Sedas, J. Rivera. 1996. Organochlorine pesticide residues in human breast milk from tropical areas in Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol*. 57(1):22-28.
- Wania, F., D. Mackay. 1993. Global fractionation and cold condensation of low

- volatility organochlorine compounds in polar regions. *Ambio*. 22(1):10-18.
- Whitehouse, A.J.O., M. Robinson, J. Li, W.H. Oddy. 2010. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 25(1):44-52.
- Willett, K.L., E.M. Ulrich, R.A. Hites. 1998. Differential toxicity and environmental fates of hexachlorocyclohexane isomers. *Environmental Science and Technology*. 32(15):2197-2207.
- Wurl, J., L. Mendez-Rodriguez, B. Acosta-Vargas. 2014. Arsenic content in groundwater from the southern part of the San Antonio-El Triunfo mining district, Baja California Sur, Mexico. *Journal of Hydrology*. 518:447-459.
- Xue, F., C. Holzman, M.H. Rahbar, K. Trosko, L. Fischer. 2007. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Perspect*. 115(1):42-47.
- Yang, Y., S. Tao, P.K. Wong, J.Y. Hu, M. Guo, H.Y. Chao, R.M. Coveney, Q. Zuo, B.G. Li, W.X. Liu, J. Cao, F.L. Xu. 2005. Human exposure and health risk of alfa, beta, gamma and delta-hexachlorocyclohexane (HCHs) in Tianjin, China. *Chemosphere*. 60(6):753-761.
- Yu, B.P., E.A. Suescun, S.Y. Yang. 1992. Effect og age-related lipid peroxidation on membrane fluidity and phospholipase A2: modulation by dietary restriction. *Mechanisms of Ageing and Development*. 65(1):17-33.

### 13. ANEXOS

#### Anexo A: Características básicas y situación actual en México de POP, MP y arsénico en leche materna.

Contaminante	Categoría/Usos	Vida media	Convenio de Estocolmo	IARC	Autorizado en México
HCB	Fungicida para semillas de cultivo, subproducto agroindustrial para control de termitas y mosca tse, tse	2 – 23 años (a), 6 años (h)	Si (E)	2B	SR
Lindano	Insecticida (agrícola y pecuario), producto farmacéutico (piojos y sarna) e industrial	96 días – 3 años (a), 1 día (h)	Si* (E)	1	Restringido
$\alpha$ -HCH	Subproductos del lindano; uso agrícola y protección de madera	15 días – 4 meses (a), 1 día (h)	Si* (E)	2B	-
$\beta$ -HCH	Subproductos del lindano; uso agrícola y protección de madera	26 días (a), 7 años (h)	Si* (E)	2B	-
$\delta$ -HCH	Subproductos del lindano; uso agrícola y protección de madera	1 mes (a), 1 día (h)	No	2B	-
DDT	Insecticida (agrícola y control de vectores: malaria y tifo exantemático)	10 – 35 años (a), 4 – 7.5 años (h)	Si (R)	2A	No
DDE	Metabolito	15 años (a), 6 años (h)	No	-	-
DDD	Metabolito	10 a 15 años (a), 1 – 2 años (h)	No	-	-
Endrina	Insecticida, rodenticida, avicida (agrícola)	10 a 14 años (a), 1 – 6 días (h)	Si (E)	3	No
Endrina aldehído	Metabolito	4 horas – 4 años (a), ND (h)	-	-	-
Endrina cetona	Metabolito	1 – 2 días (a), ND (h)	-	-	-
Endosulfán I ( $\alpha$ )	Insecticida y acaricida agrícola y doméstico (jardinería y protección de madera)	$\alpha$ : 1 – 2 meses (a), 1 – 7 días (h)	En proceso	NE	Restringido
Endosulfán II ( $\beta$ )	Metabolito	$\beta$ : 3 meses – 1 año (a), 1 – 7 días (h)	En proceso	No	-
Endosulfán sulfato	Metabolito	3 meses – 1 año (a), 1 – 7 días (h)	En proceso	No	-
Heptacloro	Insecticida (hormicida, termicida, agricultura)	4 años (a), 4 años (h)	Si (E)	2B	SR
$\beta$ -Heptacloro epox.	Metabolito	14 a 16 años (a), 3 años (h)	-	-	-
Aldrina	Insecticida (Agricultura)	5 años (a), 14 a 18 años (h)	Si (E)	3	No
Dieldrina	Insecticida (Agricultura, termicida), control de vectores	5 – 7 años (a), meses (h)	Si (E)	3	No
Clordano	Insecticida (Agricultura, termicida)	7 a 15 años (a), semanas (h)	Si (E)	2B	No
Metoxicloro	Insecticida (agrícola y pecuario y doméstico)	2 horas – 1 año (a), 2 días (h)	No	3	Restringido
Hg	Industria clorocáustica, papelería y médica (amalgamas, productos dermatológicos, diuréticos), fungicida agrícola y para pinturas, mucilagénica, aparatos eléctricos, catalizador de procesos industriales	Permanente (a), 2 meses (h)	-	2B, 3	No (pesticida)
Cd	Galvanoplastia, pigmentos, baterías recargables, estabilizador de PVC, aleaciones, fungicidas, industria de fotografía y televisión, reactores nucleares	Permanente (a), 17 – 30 años (h)	-	1	-
Pb	Catalizador de gasolina, baterías y aditivos automotrices, construcción, aleaciones, pinturas, esmaltes cerámicos, cristales, estabilizador de PVC, pesticidas, tintes de cabello	Permanente (a), 35 – 40 días (tejidos blandos - niños) y 20 – 30 años (huesos - niños)	-	2B	-
As	Industria médica (amebiasis, tripanosoma, enfermedades dérmicas no parasitarias en animales), aleaciones no ferrosas para autos, herbicidas, insecticidas y fungicidas agrícolas, baterías y preservadores de madera	Permanente (a), 10 horas – 3 días (h)	-	1, 3	No (pesticida)

Referencias: DOF, 1991; Willet *et al.*, 1998; CICOPLAFEST, 2004; Yang *et al.*, 2005; The Stockholm Convention, 2016; IARC, 2016; ATSDR, 2016. Descripción: (a) =ambiente, (h) =humano, ND = No Disponible, \*Recientemente añadidos, NE = No Estudiado, (E) = Eliminado, (R) = Restringido, 1 = En humanos, 2A = Probable en humanos, 2B = Posible en humanos, 3 = No clasificable para humanos, 4 = No probable en humanos, SR = Sin registro. La vida media del metoxicloro (en humanos) no está sustentada en estudios con personas.

## Anexo B: Consentimiento informado.



### Carta de Consentimiento Informado

#### 1. Nombre del estudio y Patrocinador:

*Relación entre los niveles de PUFA y antioxidantes en leche materna de cuatro localidades expuestas a distintos niveles de contaminación química.* Proyecto apoyado por...El estudio se llevará a cabo en el Hospitales públicos que cuenten con servicio de Obstetricia en la Cd. de La Paz Baja California Sur, por Investigadores del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. y médicos asociados al proyecto.

#### 2. Propósito del estudio

La estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo con el propósito determinar la presencia de metales pesados (plomo, mercurio, cadmio) e insecticidas organoclorados (DDT y sus compuestos) en la leche de mujeres sudcalifornianas. Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque es originaria de Baja California Sur. Estudiaremos la leche materna de mujeres sudcalifornianas y con residencia en el estado de Baja California Sur. La muestra será tomada en forma manual por las mismas madres a la semana después del nacimiento de su hij@. Al igual que usted, más de cien mujeres serán invitadas a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

#### 3. Procedimientos

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

- Le pediremos que nos proporcione una cantidad de 20 ml de leche materna, la cual se depositará en un recipiente que será facilitado por el equipo.
- Se le harán algunas preguntas sobre su alimentación, del ambiente en el hogar y laboral.
- El tiempo que esto tomará no será de más de 20 minutos.

#### 4. Posibles riesgos y molestias.

No habrá molestias ya que la toma será manual y por la misma paciente en un área privada.

#### 5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

No recibirá un pago monetario por su participación en este estudio, ni implica gasto alguno para usted. Un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas de laboratorio que le realizaremos le servirán para conocer su estado de salud. Además los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted para brindará información de gran utilidad para futuros programas de prevención primaria y secundaria del binomio madre hijo.

#### 6. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera el que nosotros le brindemos los resultados hasta el momento recabados.

Su participación implica responder a una entrevista; se le pedirá que responda sobre datos personales. Las entrevistas se llevan a cabo en forma individual y confidencial. Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo(a), pero usted tiene todo el derecho de no responder a cualquiera pregunta que le incomode. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

#### 7. Privacidad y confidencialidad.

La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o, (su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial. Sus datos personales serán guardados por separado para mantener la confidencialidad de sus respuestas a los cuestionarios y de los resultados de sus pruebas clínicas. Sus datos personales, sus cuestionarios, y sus resultados serán guardados en un archivero bajo llave en las oficinas del CIBNOR. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a su información.

El equipo de investigadores y el médico que le realice el examen clínico, sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información sobre usted, o que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia): o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad, su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarla/o no estará vinculada con la información que nos proporcione en la entrevista y con los resultados de sus estudios de gabinete y laboratorio. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso. Toda la información será destruida 5 años después de concluir el estudio.

#### 8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 20:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Ramón Gaxiola Robles al celular 612 3485229, o con la Dra. Zazil Flores al celular 6121418373 que son los médicos responsables de la investigación, ó al teléfono 1238508 en el Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. Km. 1 Carretera a San Juan de La Costa "EL COMITAN" Apdo. Postal 128 La Paz, BCS 23097, México

#### Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

No autorizo

Sí autorizo participar en el estudio y proporcionar muestras de leche que se emplearan en el laboratorio para los estudios pertinentes.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

#### Firma del testigo

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1.

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha



## Anexo C: Cuestionario para mujeres donadoras de leche.



### CUESTIONARIO PARA MUJERES DONADORAS DE LECHE

Datos de la mujer donadora de leche		
Nombre		
Fecha y lugar de nacimiento		
Peso		
Talla		
Domicilio		
Preguntas:	Si	No
1.- ¿En los últimos 5 años ha viajado o residido en otro lugar al que ocupa ahora?		
3.- ¿Ha estado embarazada antes?		
4.- ¿Cuántas veces ha estado embarazada (incluyendo esta vez)? 1, 2, 3, 4, 5 o mas		
5.- Fecha de su último parto, malparto o aborto:		
7.- ¿Ha pensado amamantar a este bebé?		
8.- ¿Ha amamantado a sus otros hijos? ¿Por cuánto tiempo?		
10.- ¿Está en alguna dieta especial? Cual:		
11.- ¿Hay algunos alimentos que limita, evita o no come? Cuáles:		
13.- Con qué frecuencia come usted pescado: <i>Nunca, 1 vez al mes, 1 vez a la semana, varias veces a la semana</i>		
14.- Con qué frecuencia come usted mariscos: <i>Nunca, 1 vez al mes, 1 vez a la semana, varias veces a la semana</i>		
15.- Con qué frecuencia come leche/queso de cabra: <i>Nunca, 1 vez al mes, 1 vez o más a la semana la semana</i>		
16.- Consume algunos de estos productos:		
<i>Vitaminas prenatales</i>		
<i>Otras vitaminas/minerales</i>		
<i>Pastillas con hierro</i>		
<i>Aceite de pescado, omega 3</i>		
<i>Laxantes</i>		
<i>Medicamentos sin prescripción médica (Aspirina, tylenol, etc)</i>		
<i>Ninguno</i>		
<i>Otros</i>		
<i>Remedios caseros</i>		
17.- Presenta alguna de estas condiciones:		
<i>Alta azúcar en la sangre</i>		
<i>Alta presión de la sangre</i>		
<i>Bajo hierro en la sangre</i>		
<i>Diabetes</i>		
<i>Acidez</i>		
<i>Enfermedades renales</i>		
<i>Estreñimiento</i>		
<i>Ninguna</i>		
<i>Otra</i>		
18.- ¿Fuma o alguien en la casa fuma?		
19.- ¿Dónde trabaja? <i>casa</i>		
<i>Oficina</i>		
<i>Agrícola</i>		
<i>Comercio</i>		
<i>Industria</i>		
<i>Taller (coches, pintura, eléctrico)</i>		

### Anexo D: Resultados del perfil de lípidos en leche materna de los cuatro grupos de estudio.

Ácidos grasos	Triglicéridos					Fosfolípidos				
	Urbana (n = 34)	Agrícola (n = 23)	Ribereña (n = 21)	Minera (n = 8)	Total (n = 86)	Urbana (n = 34)	Agrícola (n = 23)	Ribereña (n = 21)	Minera (n = 8)	Total (n = 86)
ΣSFA	31.3 ± 0.6	33.6 ± 1.1	32.9 ± 1.0	32.9 ± 1.3	32.4 ± 0.5	33.6 ± 0.6	34.8 ± 0.5	34.0 ± 0.7	33.9 ± 0.5	34.0 ± 0.3
12:0	3.5 ± 0.3	4.6 ± 0.5	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.7	4.01 ± 0.2	0.2 ± 0.03	0.2 ± 0.03	0.04±0.05	0.2 ± 0.03	0.2 ± 0.02
14:0	4.3 ± 0.3	5.4 ± 0.5	4.8 ± 0.5	4.6 ± 0.7	4.7 ± 0.2	0.8 ± 0.07	1.0 ± 0.09	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.05
16:0	18.7 ± 0.3	19.0 ± 0.4	18.9 ± 0.4	19.1 ± 0.7	18.8 ± 0.2	13.8 ± 0.3	14.4 ± 0.5	14.2 ± 0.4	14.6 ± 0.5	14.1 ± 0.2
18:0	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.3	4.2 ± 0.08	16.1 ± 0.5	16.5 ± 0.7	16.1 ± 0.6	15.3 ± 0.8	16.1 ± 0.3
ΣMUFA	42.8 ± 0.5	41.8 ± 1.0	41.4 ± 0.8	43.6 ± 1.5	42.3 ± 0.4	29.2 ± 0.8	29.0 ± 1.0	28.7 ± 1.1	30.4 ± 2.0	29.1 ± 0.5
18:1n-9	35.4 ± 0.4	33.9 ± 0.9	34.0 ± 0.7	36.3 ± 1.1	34.8 ± 0.4	21.0 ± 0.8	21.0 ± 0.9	20.4 ± 0.8	22.7 ± 2.0	21.0 ± 0.5
ΣPUFA	25.9 ± 0.5	24.6 ± 0.9	25.7 ± 0.5	23.6 ± 1.1	25.3 ± 0.4	37.2 ± 0.5	36.2 ± 0.9	37.2 ± 0.7	35.7 ± 1.7	36.8 ± 0.4
18:2n-6	18.8 ± 0.5	17.7 ± 0.7	18.2 ± 0.5	17.1 ± 1.2	18.2 ± 0.3	17.9 ± 0.4	18.2 ± 0.7	18.0 ± 0.8	16.8 ± 1.2	17.8 ± 0.3
18:3n-3	1.7 ± 0.08	1.5 ± 0.1	1.7 ± 0.08	1.4 ± 0.2	1.7 ± 0.05	0.8 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.8 ± 0.08	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.03
ΣHUFA	3.1 ± 0.2	3.1 ± 0.2	3.5 ± 0.3	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.1	15.1 ± 0.7	13.8 ± 0.9	14.9 ± 1.1	14.4 ± 2.0	14.6 ± 0.5
20:4n-6	1.0 ± 0.03	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.04	6.2 ± 0.3	5.5 ± 0.4	5.8 ± 0.5	5.3 ± 0.7	5.9 ± 0.2
20:5n-3	0.06 ± 0.003	0.06±0.006	0.07±0.006	0.06±0.006	0.06 ± 0.003	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.03	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.01
22:6n-3	0.8 ± 0.03	0.7 ± 0.05	0.9 ± 0.09	0.7 ± 0.07	0.8 ± 0.03	2.9 ± 0.1	2.7 ± 0.2	2.9 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2.8 ± 0.1
Σn-6	22.7 ± 0.5	21.7 ± 0.8	22.2 ± 0.5	20.9 ± 1.0	22.1 ± 0.3	31.8 ± 0.4	31.2 ± 0.8	31.7 ± 0.5	30.6 ± 1.4	31.4 ± 0.3
Σn-3	3.3 ± 0.08ab	2.9 ± 0.1a	3.5 ± 0.1b	2.8 ± 0.3a	3.2 ± 0.07**	5.6 ± 0.2	5.1 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.2 ± 0.4	05.4 ± 0.1
n-3/n-6	0.1±0.003ab	0.1±0.004a	0.2±0.007b	0.1±0.01ab	0.1 ± 0.003**	0.2±0.005	0.2±0.007	0.2±0.009	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.004
PUI	106.0 ± 1.3	102.0 ± 2.2	105.3 ± 1.7	101.2 ± 2.2	104.3 ± 0.9	145.1±2.0	139.8±3.1	144.2±3.1	141.3±6.0	143.1 ± 1.5

Representado en medias ± error estándar. Los datos fueron analizados considerando las zonas geoeconómicas como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

### Anexo E: Resultados de contaminantes en leche materna de los cuatro grupos de estudio.

Contaminantes	Urbana (n = 34)	Agrícola (n = 23)	Ribereña (n = 21)	Minera (n = 8)	Total (n = 86)
<b>MP y arsénico (<math>\mu\text{g L}^{-1}</math>)</b>					
Cd	0.03 $\pm$ 0.003a	0.06 $\pm$ 0.01b	0.05 $\pm$ 0.009ab	0.07 $\pm$ 0.01ab	0.04 $\pm$ 0.04
Hg	2.4 $\pm$ 0.6	6.06 $\pm$ 2.63	4.8 $\pm$ 3.12	2.6 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 1
Pb	0.3 $\pm$ 0.01	0.4 $\pm$ 0.08	0.4 $\pm$ 0.13	0.7 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 1.0
As	2.1 $\pm$ 0.8	1.04 $\pm$ 0.40	1.1 $\pm$ 0.40	0.2 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 3.4
<b>POP (<math>\mu\text{g Kg}^{-1}</math> de lípidos)</b>					
$\Sigma$ Ciclodienos	50.2 $\pm$ 16.6	88.4 $\pm$ 61.64	44.5 $\pm$ 8.96	27.9 $\pm$ 5.1	57 $\pm$ 17.7
$\Sigma$ DDT	78.1 $\pm$ 37	110.3 $\pm$ 44.08	26.3 $\pm$ 5.80	9.7 $\pm$ 1.5	67.7 $\pm$ 2
$\Sigma$ Heptacloros	14.7 $\pm$ 2.0	14.7 $\pm$ 2.94	40.0 $\pm$ 2.48	8.6 $\pm$ 3.1	13.8 $\pm$ 1.3
$\Sigma$ HCH	9.1 $\pm$ 0.8	9.2 $\pm$ 1.22	13.5 $\pm$ 2.07	7.6 $\pm$ 1.4	9.3 $\pm$ 0.6
$\Sigma$ Clordanos	2.4 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.28	2.6 $\pm$ 0.39	2.0 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.2
$\alpha$ -HCH	1.8 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.26	1.6 $\pm$ 0.37	1.5 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.2
$\beta$ -HCH	2.5 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.36	3.0 $\pm$ 0.40	2.9 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.2
Lindano	1.3 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.32	1.9 $\pm$ 0.36	1.9 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.2
$\delta$ -HCH	3.4 $\pm$ 0.7	3.6 $\pm$ 0.93	4.1 $\pm$ 1.05	1.4 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 0.5
HCB	2.4 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.26	2.0 $\pm$ 0.30	1.3 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.2
Heptacloro	8.2 $\pm$ 1.8	8.6 $\pm$ 2.62	0.3 $\pm$ 0.04	3.3 $\pm$ 1.7	7.6 $\pm$ 1.1
$\beta$ -Heptacloro epóxido	6.4 $\pm$ 0.7	6.1 $\pm$ 1.25	6.1 $\pm$ 0.75	5.3 $\pm$ 2.7	6.2 $\pm$ 0.5
Aldrina	12.2 $\pm$ 0.7b	7.08 $\pm$ 1.04a	9.6 $\pm$ 0.99ab	9.3 $\pm$ 1.2ab	9.9 $\pm$ 0.5
Dieldrina	0.6 $\pm$ 0.05	0.4 $\pm$ 0.05	0.6 $\pm$ 0.10	0.5 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.03
Endosulfán I	11.04 $\pm$ 2.8	71.8 $\pm$ 61.90	20.5 $\pm$ 6.69	8.1 $\pm$ 3.3	29.3 $\pm$ 16.7
Endosulfán II	1.1 $\pm$ 0.1a	0.9 $\pm$ 0.08a	1.3 $\pm$ 0.17ab	2.0 $\pm$ 0.6b	1.2 $\pm$ 0.1
Endosulfán sulfato	3.5 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 0.67	2.4 $\pm$ 0.97	0.4 $\pm$ 0.0	2.4 $\pm$ 0.6
$\gamma$ -Clordano	1.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.13	1.3 $\pm$ 0.22	0.6 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.1
$\beta$ -Clordano	1.2 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.18	1.3 $\pm$ 0.24	0.6 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.1
DDT	4.5 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.44	6.0 $\pm$ 1.32	0.4 $\pm$ 0.0	4.5 $\pm$ 0.7
DDE	72.7 $\pm$ 37.04	104.2 $\pm$ 43.47	19.4 $\pm$ 5.10	8.9 $\pm$ 1.5	62.2 $\pm$ 2.0
DDD	1.0 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.54	0.9 $\pm$ 0.30	0.4 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.2
Endrina	1.2 $\pm$ 0.2a	0.5 $\pm$ 0.07a	0.6 $\pm$ 0.10ab	0.7 $\pm$ 0.2ab	0.8 $\pm$ 0.1
Endrina aldehído	21.04 $\pm$ 15.6	5.8 $\pm$ 1.81	9.04 $\pm$ 4.74	4.2 $\pm$ 2.0	12.5 $\pm$ 6.3
Endrina cetona	3.01 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.49	2.9 $\pm$ 0.74	3.0 $\pm$ 1.4	2.7 $\pm$ 0.3
Metoxicloro	0.4 $\pm$ 0.1a	0.4 $\pm$ 0.07a	0.4 $\pm$ 0.12ab	2.3 $\pm$ 2.0b	0.6 $\pm$ 0.2

Representado en medias  $\pm$  error estándar. Los datos fueron analizados considerando las zonas geoeconómicas como variable independiente en un ANOVA unifactorial ( $P < 0.05$ ). Las medias se compararon con un post hoc de Tukey y las letras diferentes sobre las barras de cada variable indican diferencias significativas entre los grupos.

## Anexo F: Medias de contaminantes, LMR y clasificación de toxicidad según OMS (2010).

POP ( $\mu\text{g Kg}^{-1}$ de lípidos)	Resultados	CODEX	COMISIÓN EUROPEA	Toxicidad (OMS 2010)
Endrina	0.8*	0.8	-	O
$\gamma$ -Clordano	1.1	2	-	M
$\beta$ -Clordano	1.1	2	-	M
$\beta$ -HCH	2.7	-	3	M
$\alpha$ -HCH	1.6	-	4	M
Heptacloro	7.6*	6	-	O
$\beta$ -Heptacloro epóxido	6.2*	6	-	ND
Aldrina	9.9*	6	-	O
Dieldrina	0.5	6	-	O
Lindano	1.6	10	-	M
Metoxicloro	0.6	-	10	PP
Endosulfán I	29.3*	10	-	M
Endosulfán II	1.2	10	-	M
Endosulfán sulfato	2.4	20	-	ND
HCB	1.9	-	10	E
DDT	4.5	20	-	M
DDE	62.2*	20	-	M
DDD	1.1	10	-	M
Endrina cetona	2.7	-	-	ND
Endrina aldehído	12.5	-	-	ND
$\delta$ -HCH	3.4	-	-	M

\*Plaguicidas que reportaron medias más elevadas que los LMR del Codex Alimentarius. E = Extremadamente, M = Moderadamente, PP = Poco probable bajo uso normal, O = Obsoleto, ND = No Disponible.

## Anexo G: Recomendaciones alimentarias.

### RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES

- ✓ Llevar una dieta variada.
- ✓ Eliminar la piel de los peces marinos y el tejido graso de productos cárnicos antes de cocinarlos.
- ✓ Utilizar parrillas para cocinar estos productos y permitir un drenado adecuado de grasa.
- ✓ Moderar el consumo de peces marinos a una o dos veces por semana.
- ✓ Lavarse las manos constantemente, especialmente antes de comer o cocinar alimentos.
- ✓ Mantener limpias las superficies de contacto (suelo, mesas, utensilios) con productos seguros y regulados.
- ✓ Disminuir el consumo de alimentos de origen animal altos en grasas (lácteos, mantequilla, huevo, embutidos, etc.).
- ✓ En mujeres en etapa reproductiva se aconseja mantener un peso saludable antes del embarazo.
- ✓ En mujeres en periodo de lactancia no se aconseja la pérdida drástica de peso para evitar la movilización exacerbada de contaminantes almacenados.