El cáncer desde lo invisible: las aflatoxinas

Anai **Zavala Franco**
Marcela **Gaytán Martínez**

Si a un mexicano se le pregunta qué es lo que define su cultura, es muy probable que mencione la comida. Y es que la comida mexicana representa todo lo que es importante para la población: picante y con mucho sabor. La alimentación de la población mexicana tiene como base el maíz (*Zea mays*), un cereal de la familia de las gramíneas que se caracteriza por tener un elevado contenido de carbohidratos y que, al complementarse con el frijol como fuente de proteínas, ha aportado una alimentación completa y saludable durante mucho tiempo. Sin embargo, con estas características nutricionales, el maíz también es susceptible a la contaminación por hongos que no podemos ver a simple vista en sus primeras fases de desarrollo, pero que se vuelven visibles al crecer. Es posible identificar un maíz contaminado con estos hongos, pues se observa un algodoncillo de colores blancos, amarillos, verde oliva y negros. Además, presenta un olor muy característico a humedad. Estos hongos que crecen en el maíz se encuentran de manera natural en el aire, en la misma planta y hasta en el suelo, pero la mayor parte del tiempo son inocuos, es decir, no causan ningún daño a la salud. La verdadera preocupación surge cuando estos hongos tienen la capacidad de producir sustancias químicas tóxicas, como las denominadas micotoxinas.

LAS MICOTOXINAS

Las micotoxinas son metabolitos secundarios o, mejor dicho, compuestos químicos que producen los hongos cuando dejan de crecer (llegan a una fase estacionaria), con la finalidad de defenderse de cualquier peligro, como la invasión de hongos más fuertes, insectos, falta de alimento o cambios en las condiciones ambientales, entre otros. Uno de los hongos que puede producir micotoxinas es el *Aspergillus flavus*, un hongo caracterizado por su crecimiento en forma de filamentos llamados hifas, que en conjunto integran una estructura llamada micelio. Este hongo se reproduce a través de esporas (Figura 1), que son similares a las semillas, lo que le permite extenderse a una gran cantidad de ubicaciones, como el suelo, el agua, la materia orgánica en descomposición y algunos alimentos, como el maíz y sus derivados.

A. flavus produce una de las micotoxinas de mayor importancia para la salud humana, conocida como "aflatoxina". Este nombre se deriva de la combinación de "Afla" por *A. flavus* y "toxina" debido a su potente efecto tóxico. Las aflatoxinas son compuestos altamente peligrosos, ya que tienen la capacidad de llegar a las células del cuerpo humano e insertarse en el ADN –la molécula que contiene la información genética de todos los seres vivos–, provocando mutaciones que pueden derivar en el desarrollo de células cancerígenas. Esta capacidad de interacción con el ADN se debe a la estructura particular de las aflatoxinas, la cual es similar a las bases nitrogenadas que conforman el ADN, permitiéndoles ocupar su lugar y desencadenar errores en la reproducción de una célula. El *A. flavus* es capaz de producir principalmente dos tipos de aflatoxinas: la aflatoxina B1 (AFB1) y la aflatoxina B2 (AFB2), siendo la AFB1 la más tóxica. La denominación de estas toxinas como B1 y B2 proviene de sus características fluorescentes bajo luz ultravioleta, donde ambas emiten un brillo azul ("blue" en inglés, de ahí la inicial "B"). Los números 1 y 2 corresponden al orden en el que aparecen en la cromatografía de capa fina, una técnica de separación que utiliza materiales porosos

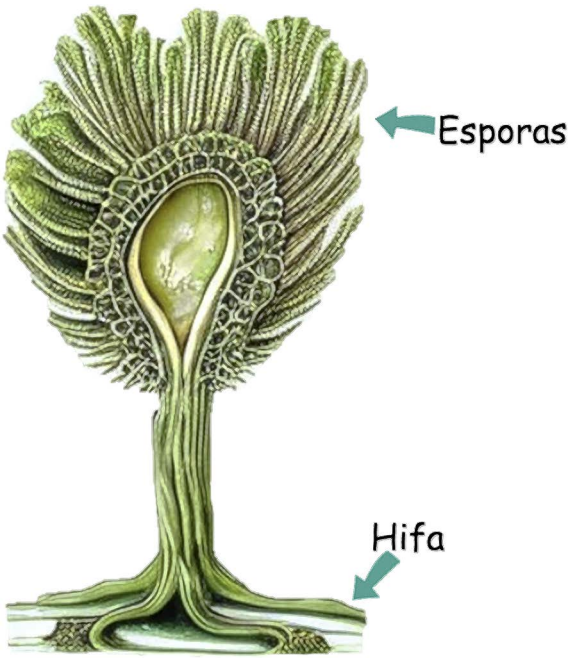

Figura 1. Esquema de la estructura microscópica del hongo *Aspergillus flavus*. Elaboración propia, digitalizada en Krita.

como la sílice; la AFB1 es la primera en aparecer, seguida de la AFB2. Además de las aflatoxinas B, existen otras variantes como la aflatoxina G1 y G2, que brillan en verde ("green") bajo luz ultravioleta, y las aflatoxinas M1 y M2, denominadas así porque se encontraron inicialmente como metabolitos en la leche ("milk") de animales que consumieron alimentos contaminados. Estas últimas son productos del metabolismo de las aflatoxinas B en el organismo. Sin embargo, entre todas las aflatoxinas identificadas, la AFB1 destaca por ser la más peligrosa. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) la ha clasificado como un agente cancerígeno del grupo 1, es decir, una sustancia con evidencia suficiente de causar cáncer en humanos (Rushing y Selim, 2019).

EFECTOS NOCIVOS A LA SALUD PROVOCADOS POR LA AFLATOXINA B1

La aflatoxina B1 es conocida como el mayor agente tóxico producido por la naturaleza, debido a que es capaz de provocar cambios en las células o mutaciones, que desencadenan la generación de células cancerígenas. La principal forma en que una persona

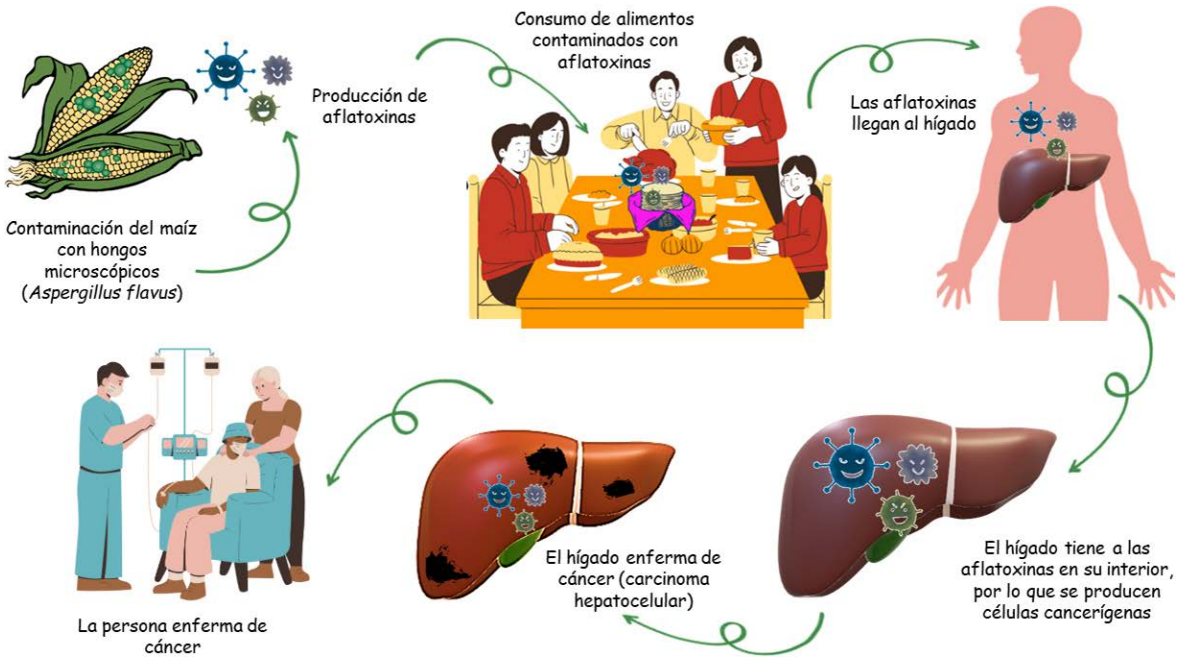

Figura 2. Exposición a las aflatoxinas B1 y la producción de cáncer de hígado. Elaboración propia en Canva.

se expone a la AFB1 es mediante el consumo de alimentos contaminados, como el maíz. Al ser estas toxinas compuestos químicos invisibles para el ojo humano y no aportar ni color, ni sabor, ni olor al alimento, las aflatoxinas B1 ingresan al cuerpo por ingestión y llegan al hígado. En el hígado, un grupo de enzimas (citocromo p450) activa la AFB1, formando un compuesto químico que se puede unir a cualquier molécula que encuentra y se conoce como epóxido. El epóxido de la AFB1 se inserta en el ADN y se une a él, dando origen a un aducto. Los aductos formados son los que interrumpen el proceso normal de una célula, dando origen a las células cancerígenas. Ya que el hígado es el receptor primario de las aflatoxinas B1, las células cancerígenas en él son llamadas carcinoma hepatocelular y, al desarrollarse, la persona enferma. Este proceso se muestra en la Figura 2.

Por otro lado, los efectos tóxicos para la salud humana al consumir aflatoxina B1 se dividen en dos, dependiendo de la forma en que se consumen las toxinas: si es exposición aguda (una gran cantidad de aflatoxina B1 en un solo alimento), los síntomas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, convulsiones, daño hepático que provoca hemorragias, edema, letargo y muerte; mientras que la exposición crónica (pequeñas cantidades de toxina durante mucho tiempo) provoca el deterioro del sistema inmune, malnutrición, malformación en fetos y, como ya se mencionó, el desarrollo del carcinoma hepatocelular que puede llevar a la muerte.

MARCADORES BIOLÓGICOS POR LA EXPOSICIÓN A LA AFLATOXINA B1

Afortunadamente existen sustancias biológicas que indican la presencia de una enfermedad o de un material que está causando algún tipo de alteración en el cuerpo. A estas sustancias biológicas se les conoce como biomarcadores o marcadores biológicos, y juegan un papel crucial en la detección temprana y el monitoreo de enfermedades. Estos marcadores se encuentran normalmente en fluidos corporales como la sangre, la orina o incluso en tejidos específicos. Los biomarcadores que desarrolla el cuerpo humano al estar expuesto a las aflatoxinas B1 son de dos tipos principales: biomarcadores urinarios y biomarcadores en sangre. Los

biomarcadores urinarios incluyen la misma aflatoxina B1 sin metabolizar y su principal metabolito, la aflatoxina M1, la cual es eliminada a través de la orina. Estos marcadores han sido detectados en estudios de exposición alimentaria, particularmente por el consumo de alimentos contaminados, como nueces y maíz. Por otro lado, los biomarcadores presentes en sangre están representados principalmente por compuestos químicos denominados aductos, que se forman mediante la unión estable de dos moléculas. El principal aducto relacionado con la exposición a aflatoxinas B1 es el AFB1-Lisina, que se genera cuando esta toxina se une al aminoácido lisina, presente en las proteínas del organismo. Otro aducto relevante es el AFB1-Guanina, que resulta de la interacción directa de la aflatoxina B1 con el ADN, y su presencia está estrechamente vinculada al daño genético que puede llevar al desarrollo de cáncer hepático (Rushing y Selim, 2019). A escala mundial, el aducto AFB1-Lisina es el biomarcador más utilizado para evaluar la exposición crónica a aflatoxinas, debido a su estabilidad en el torrente sanguíneo y su relación directa con el riesgo de cáncer hepático. Estos biomarcadores ofrecen una herramienta invaluable para la vigilancia epidemiológica y el diseño de estrategias de intervención en poblaciones expuestas, sobre todo cuando se trata de cáncer hepático.

CÁNCER DE HÍGADO Y AFLATOXINA B1

El carcinoma hepatocelular es el tumor maligno más común en el hígado, y la cirrosis (formación de cicatrices en el tejido hepático) una de las principales causas de su desarrollo. Esta cirrosis ocurre principalmente debido a enfermedades virales como la hepatitis B y C, el alcoholismo, el hígado graso y, por supuesto, la exposición crónica a aflatoxinas B1. El cáncer de hígado es el sexto más frecuente a nivel mundial, causando aproximadamente 740,000 muertes anuales. Aunque la información sobre esta enfermedad es escasa y no siempre está actualizada, se sabe que, en México, el carcinoma hepatocelular ocupa el noveno lugar entre los tipos de cáncer (Cisneros-Garza *et al*., 2022), y aunque no hay una cifra específica de las muertes provocadas por esta enfermedad en los últimos años, se sabe que las enfermedades del hígado causaron 40,052 muertes en 2023: 27.6 % mujeres y 72.4 % hombres (INEGI, 2024).

Una vez que se ingiere la aflatoxina B1 y transcurren entre 1 y 2 días, las células normales son expuestas a ella, lo que da paso a un proceso irreversible que se conoce como fase de iniciación. Posteriormente viene el estado de promoción, en el cual las células presentan errores genéticos y mutaciones. Estas células defectuosas se reproducen y se expanden, dañando a las células vecinas, lo que facilita la propagación del tumor. Esta fase de promoción puede extenderse hasta 10 años, culminando en la fase neoplásica, en la que el cáncer puede diseminarse a otras partes del cuerpo en un período de hasta 1 año (Dhandayuthapani *et al*., 2022). Dado el peligro que representan estas toxinas, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y, con base en los datos epidemiológicos disponibles, ha establecido un límite máximo tolerable de consumo diario de aflatoxina B1, fijado en 1 nanogramo por kilogramo de alimento por cada kilogramo de peso corporal al día (WHO, 2004). Esta regulación es fundamental para prevenir la exposición crónica y reducir el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.

EXPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN MEXICANA A LAS AFLATOXINAS B1

Aunque el desarrollo de cáncer hepático involucra factores como la edad, el estado de salud, enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes, el alcoholismo y el tabaquismo, el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas como el maíz y sus derivados representa un problema de salud pública importante. Investigaciones recientes indican una exposición crónica significativa a estas toxinas en México. Por ejemplo, Monge y colaboradores (2023) encontraron el aducto AFB1-Lisina en el 91.9 % de las muestras de suero sanguíneo de adultos en cinco estados de México (Chiapas,

Veracruz, Yucatán, Tamaulipas y Campeche). Por su parte, Diaz de León-Martínez y colaboradores (2020) detectaron la presencia de los aductos AFB1-Lisina y AFB1-Guanina en el 100 % de las muestras de sangre analizadas en mujeres indígenas de la Huasteca Potosina. Además, se ha estimado que la población mexicana consume entre 0.7 y 8.2 nanogramos de aflatoxinas por kilogramo de alimento, por cada kilogramo de peso corporal al día. Esto significa que una persona de 70 kg ingiere entre 49 y 574 nanogramos de aflatoxinas diariamente, valores alarmantemente elevados y muy por encima de los recomendados a nivel mundial (Sandoval *et al*., 2019). Aunque existen más estudios que evidencian la presencia de biomarcadores biológicos asociados a la exposición a la aflatoxina B1, los datos mencionados son suficientes para demostrar la gravedad del problema. Dado el vínculo entre las aflatoxinas y el cáncer hepático, es urgente implementar acciones de control en los alimentos que actúan como fuentes de exposición, con el objetivo de reducir la incidencia de estas toxinas y, en consecuencia, disminuir la prevalencia del cáncer hepático en la población.

MECANISMOS PARA DISMINUIR LA EXPOSICIÓN A LAS AFLATOXINAS B1

Existe normatividad mexicana respecto a las aflatoxinas, pero es limitada y su aplicación resulta deficiente. Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) consideran únicamente a las aflatoxinas totales, sin una regulación específica para la aflatoxina B1, a pesar de ser esta la más tóxica y carcinogénica. Además, los límites máximos permitidos para aflatoxinas, particularmente en el maíz y sus derivados (12 μg/kg), superan significativamente los establecidos en normativas internacionales, como la que dicta la Unión Europea (4 μg/kg). Esta falta de rigurosidad en la normatividad se origina, en gran parte, por el desconocimiento general de la población sobre los riesgos asociados a estas toxinas, lo que lleva a una falta de exigencia en la oferta de alimentos seguros. Sin embargo, la comunidad científica ha realizado importantes esfuerzos para monitorear la presencia de aflatoxinas y proponer soluciones efectivas para su control. Entre estas propuestas se encuentran métodos de procesamiento de alimentos que reducen la presencia de aflatoxinas B1. Por ejemplo, se ha documentado el uso de la extrusión como un proceso efectivo para la elaboración de tortillas, logrando una disminución significativa de la contaminación (Elias-Orozco *et al*., 2002). De igual forma, la aplicación de radiación infrarroja ha mostrado ser una técnica prometedora para la reducción de estas toxinas en productos a base de maíz (Zavala-Franco *et al*., 2020). Estos avances representan alternativas viables para mejorar la seguridad alimentaria en el país, aunque aún se enfrentan desafíos relacionados con la falta de normatividad específica y el escaso conocimiento del problema en la cadena de producción y consumo de alimentos.

CONCLUSIÓN

La aflatoxina B1 representa una amenaza significativa para la salud pública en México, especialmente debido a su relación directa con el desarrollo de cáncer hepático. A pesar de la existencia de normativas, estas son insuficientes para controlar eficazmente la exposición a esta micotoxina. La evidencia científica ha identificado marcadores biológicos en la población mexicana expuesta, como la presencia de aductos de AFB1-Lisina y AFB1-Guanina, lo que confirma el impacto real de esta toxina en la salud hepática. Por ello, es fundamental fortalecer la normatividad, promover el conocimiento sobre estos riesgos y fomentar la adopción de métodos de procesamiento seguros para minimizar la exposición a aflatoxinas B1 en la dieta diaria.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca posdoctoral otorgada a la doctora Anai Zavala Franco (CVU 509892).

© **Raúl Chiquito**. *Zapotecas, Tecajete y Sierra Nevada*. Primera bajada de la Virgen de los Remedios a Tlaxcalancingo.

R E F E R E N C I A S

WHO (2004). *Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Vol. 61). World Health Organization.

Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C *et al*. (2022). II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. Parte I: Epidemiología y diagnóstico. *Revista de Gastroenterología de México* 87:216-234.

Dhandayuthapani S, Chidamabaram A, Thekkumalai M and Batra J. (2022). A narrative review on etiology and mechanism of aflatoxin B1 in the induction of hepatocellular carcinoma. *Journal of Pharmaceutical Negative Results* Vol. 13.

Diaz de Leon-Martinez L, Rodríguez-Aguilar M, Wong-Arce A *et al*. (2020). Evaluation of acute and chronic exposure to aflatoxin B1 in indigenous women of the Huasteca Potosina, Mexico. *Environmental Science and Pollution Research* 27:30583-30591.

Elias-Orozco R, Castellanos-Nava A, Gaytan-Martinez M *et al*. (2002). Comparison of nixtamalization and extrusion processes for a reduction in aflatoxin content. *Food Additives & Contaminants* 19:878-885.

INEGI (2024). *Estadísticas de defunciones registradas (EDR) 2023. Comunicado de prensa número 661/24*. Recuperado de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Dtivas.pdf.

Monge A, Romero M, Groopman JD *et al*. (2023). Aflatoxin exposure in adults in southern and eastern Mexico in 2018: A descriptive study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 253:114249.

Rushing BR and Selim MI. (2019). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology* 124:81-100.

Sandoval IG, Wesseling S and Rietjens CM. (2019). Aflatoxin B1 in nixtamalized maize in Mexico; occurrence and accompanying risk assessment. *Toxicology Reports* 6:1135-1142.

Zavala-Franco A, Arámbula-Villa G, Ramírez-Noguera P *et al*. (2020). Aflatoxin detoxification in tortillas using an infrared radiation thermo-alkaline process: Cytotoxic and genotoxic evaluation. *Food Control* 112:107084.

Anai Zavala Franco
Marcela Gaytán Martínez
Facultad de Química
Universidad Autónoma de Querétaro
anai.zavala.f@gmail.com