

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**MONOGRAFÍA MÉDICA  
AFLATOXINAS COMO FACTOR DE RIESGO CON EL DESARROLLO DEL  
CANCER DE HIGADO.**

**ESTUDIANTE:  
Marcos José Barrios Hernandez  
Carne: 201547780  
201547780@cusam.edu.gt  
Tel. 56330925**

**Asesor:  
Dr. Wilson Manuel López Juárez  
Cirujano oncólogo  
Colegiado:16438**

**Revisora:  
Dra. María Rebeca Bautista Orozco  
Pediatra  
Colegiado: 15224**

**San Marcos febrero de 2024**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

**DIRECTOR:**

**SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:**

**REPRESENTANTE DOCENTES:**

**REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:**

**REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:**

MsC. Juan Carlos López Navarro

Licda. Astrid Fabiola Fuentes M

Ing, Agr. Roy Walter Villcacinda M

Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón

Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA.**

|  |   |
|--|---|
| PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez       | Coordinador Académico   |
| Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales | Coordinador carrera de técnico en producción agrícola e ingeniero agrónomo con orientación en agricultura sostenible. |
| Lic. Antonio Ethiel Ochoa López          | Coordinador carrera de pedagogía y ciencias de la educación.  |
| Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz     | Coordinadora carrera de trabajo social, técnico y licenciatura.   |
| Ing. Víctor Manuel Fuentes López         | Coordinador carrera de administración de empresas, técnico y licenciatura.  |
| Licda. María Daniela Paiz Godínez        | Coordinadora carrera de abogado y notario y licenciatura en ciencias jurídicas y sociales.                            |
| Dr. Byron Geovany García Orozco          | Coordinadora carrera de médico y cirujano.  |
| Lic. Nelson de Jesús Bautista López      | Coordinador pedagogía extensión San Marcos.   |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Licda. Julia Maritza Gándara González | Coordinadora extensión Malacatán.   |
| Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez | Coordinadora extensión Tejutla.   |
| Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista   | Coordinador extensión Tacaná.   |
| Lic. Robert Enrique Orozco Sánchez    | Coordinador instituto de investigación  |
| Lic. Mario René Requena               | Coordinador de área de extensión  |
| Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel       | Coordinador carrera de ingeniería   |
| Lic. Carlos Edlmar Velázquez González | Coordinador carrera de contaduría pública y auditoría.                            |
| Ing. Miguel Amílcar López López       | Coordinador extensión ixchiguan.  |
| Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo     | Coordinador carrera de profesorado bilingüe.                                      |
| Lic. Yovani Alberto Cux Chan          | Coordinador carreras sociología, ciencias políticas y relaciones internacionales. |

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
Gonzalez  
BÁSICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN**

Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
CLÍNICAS**

Dra. María Elena Solórzano de León

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

**PRESIDENTE**

Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez

**SECRETARIA**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**SECRETARIO**

Ing. Genner Alexander Orozco González

Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz

Dra. María Elena Solórzano

Dra. María Rebeca Bautista Orozco

Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez

Dra. María de los Ángeles Navarro

Almengor

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez

Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| <b>DIRECTOR</b>  | MsC. Juan Carlos López Navarro     |
| <b>COORDINADOR ACADÉMICO</b>                                   | PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez |
| <b>COORDINADORA DE LA<br/>CARRERA DE MÉDICO Y<br/>CIRUJANO</b> | Dr. Byron Geovany García Orozco    |
| <b>ASESOR</b>  | Dr. Wilson Manuel López Juárez     |
| <b>REVISOR</b>   | Dra. María Rebeca Bautista Orozco  |

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Quien es el que me ayudo en todo momento y a quien le debo todo lo que soy y lo que he logrado, este logro ha sido gracias a su amor inagotable y a su misericordia, y sin él nada podría ser, por lo que esta tesis es por y para Dios.

### **A MIS PADRES**

A la mujer fuerte y luchadora, la persona que ha estado en todos los pasos que he dado, tanto en los aciertos como en los errores, brindándome su apoyo y consejo, esto es el fruto de todo lo que ha sembrado en mí, te amo mamá. A mi padre, un pilar importante en mi vida, quien ha sacrificado muchas cosas por darnos lo mejor, gracias papá.

### **A MIS HERMANOS**

Por ser los mejores amigos que Dios me haya podido dar, por apoyarme en momentos difíciles y creer en mí, aun cuando yo no lo hacía, gracias también por ser el motor para querer seguir adelante y llegar a finalizar este proyecto.

### **A MI FAMILIA**

Porque todos de alguna u otra forma me han apoyado desde el inicio de este camino, gracias abuelos, tíos y primos.

### **A MIS AMIGOS**

A esas personas que he conocido durante la carrera, y a esas personas que, a pesar de no ver siempre, he llegado a apreciar y considerar buenos amigos.

### **A MI ASESOR Y REVISOR**

Quienes han invertido tiempo y han sido parte importante en esta etapa, muchísimas gracias por todo. Dr. Wilson Manuel López Juárez y Dra. María Rebeca Bautista Orozco.

### **A MI CASA DE ESTUDIOS**

Universidad San Carlos de Guatemala y en especial a la Facultad de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos, y a cada catedrático por ser parte de mi formación como profesional.



## Índice General

| Contenido.  | No. |
|---|-----|
| I. TITULO .....   | 12  |
| II. RESUMEN .....   | 13  |
| III. INTRODUCCIÓN .....   | 15  |
| IV. NOMBRE DEL PROBLEMA.....  | 16  |
| V. ARBOL DE PROBLEMAS .....   | 17  |
| Figura no. 1 Arbol de problemas del punto de tesis .....              | 17  |
| VI. OBJETIVOS .....   | 18  |
| 6.1 GENERAL.....  | 18  |
| 6.2 ESPECIFICOS .....   | 18  |
| VII. CUERPO DE LA MONOGRAFIA.....                                     | 19  |
| 7.1 CAPITULO 1 GENERALIDADES DEL HIGADO .....                         | 19  |
| 7.1.1 Anatomía .....  | 19  |
| 7.1.2 Embriología .....   | 24  |
| 7.1.3 Histología.....   | 26  |
| 7.1.4 Fisiología.....   | 28  |
| 7.1.5 Metabolismo de los Xenobióticos .....                           | 31  |
| 7.2 CAPITULO 2 HONGOS, ASPERGILLUS FLAVUS, PARASITICUS Y NOMIUS ..... | 33  |
| 7.2.1 Características .....   | 33  |
| 7.2.2 Patogenia.....  | 37  |
| 7.2.3 Manifestaciones clínicas .....                                  | 39  |
| 7.2.4 Diagnostico.....  | 40  |
| 7.2.5 Tratamiento.....  | 43  |
| 7.3 CAPITULO 3 MICOTOXINAS .....                                      | 47  |
| 7.3.1 Generalidades de las micotoxinas.....                           | 47  |
| 7.3.2 Hongos que producen toxinas .....                               | 50  |
| 7.3.3 Tipos y descripción de las micotoxinas. ....                    | 53  |
| 7.3.5 Prevención.....   | 58  |
| 7.4 CAPITULO 4 AFLATOXINAS .....                                      | 62  |
| 7.4.1 Origen.....   | 62  |
| 7.4.2 Características químicas .....                                  | 64  |

|  |     |
|--|-----|
| 7.4.3 Efectos tóxicos.....   | 66  |
| 7.4.4 Toxicocinética.....  | 67  |
| 7.4.5 Mecanismo de carcinogenicidad.....                                       | 69  |
| 7.4.6 Papel de las aflatoxinas en la etiología de cáncer hepático celular..... | 74  |
| 7.5 CAPITULO 5 HEPATOCARCINOMA.....  | 76  |
| 7.5.1 Epidemiología.....   | 77  |
| 7.5.2 Vigilancia.....  | 79  |
| 7.5.3 Factores de riesgo.....  | 81  |
| 7.4.4 Cuadro Clínico.....  | 85  |
| 7.5.5 Diagnostico.....   | 86  |
| 7.5.6 Biomarcadores.....   | 90  |
| 7.5.7 Tratamiento.....   | 95  |
| VIII. CONCLUSIONES GENERALES.....  | 98  |
| IX. RECOMENDACIONES GENERALES.....   | 99  |
| X. CRONOGRAMA.....   | 100 |
| XI. BIBLIOGRAFIA.....  | 101 |
| XII. Anexos.....   | 107 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

| <b>Contenido</b>   | <b>Número de páginas</b> |
|--|--------------------------|
| Figura no. 1 Arbol de problemas de monografía medica.....  | 17                       |
| Figura no. 2 Hgado .....   | 19                       |
| Figura no. 3 Lobulos hepaticos.....  | 20                       |
| Figura no. 4 Venas hepaticas.....  | 22                       |
| Figura no. 5 flujo sanguíneo y el metabolismo hepático. ....   | 23                       |
| Figura no. 6 embriología hepática.....   | 25                       |
| Figura no. 7 funciones metabólicas.....  | 31                       |
| Figura no. 8 reacciones. ....  | 31                       |
| Figura no. 9 Hongos que producen toxinas. ....   | 51                       |
| Figura no. 10 Imagen microscópica de Fusarium verticillioides. ....  | 52                       |
| Figura no. 11 formación de aductos aflatoxina B1-DNA.....  | 68                       |
| Figura no. 12 activación y Reacción de Aflatoxina B1 con el ADN .....  | 70                       |
| Figura no. 13 formación aducto aflatoxina –DNA y compuesto utilizado como biomarcador de exposición en orina. .... | 73                       |

## ÍNDICE DE TABLAS

| <b>Contenido</b>  | <b>Número de páginas</b> |
|---|--------------------------|
| Tabla no. 1 tratamiento Aspergilosis. ....  | 46                       |
| Tabla no. 2 Generalidades de las micotoxinas.....   | 50                       |
| Tabla no. 3 Tipos y descripción de las micotoxinas.....   | 57                       |
| Tabla no. 5 análisis de peligros y puntos críticos de control para combatir las micotoxinas en cereales ..... | 60                       |

## **I. TITULO**

Aflatoxinas como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de hígado.

## II. RESUMEN

El cáncer de hígado, también conocido como carcinoma hepatocelular, es un tipo de cáncer que se origina en las células del hígado. Es una enfermedad grave que puede ser difícil de tratar, especialmente si no se detecta en sus etapas tempranas. El cáncer de hígado, específicamente el carcinoma hepatocelular, se encuentra dentro de las primeras 5 causas de muerte por cáncer alrededor del mundo. De acuerdo con algunas estimaciones por agencias internacionales, este cáncer afecta considerablemente a Guatemala, país al cual se le calcula una de las tasas más altas de incidencia en el hemisferio occidental.

Las razones detrás de esta alta incidencia, aunque no se conocen de lleno, se presume que son debido en gran parte a la alta prevalencia de múltiples factores de riesgo, incluyendo enfermedades metabólicas y exposición a toxinas producidas por hongos (aflatoxinas) consumidos en alimentos. Su desarrollo depende de factores ambientales, de las prácticas post cosecha y de los sistemas de almacenamiento. Es importante identificar la incidencia y las condiciones que contribuyen a la presencia debido a que son considerados carcinógenos humanos.

Los principales hongos productores de micotoxinas corresponden a los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*. Cada uno de estos géneros puede generar diferentes tipos de micotoxina que se desarrollan en los productos agrícolas tales como granos, harinas, alimentos procesados, etc. Las aflatoxinas son metabolitos secundarios producidos por hongos del género *Aspergillus*, principalmente las subespecies *flavus*, *parasiticus* y *nomius*, y su proliferación es común en ambientes cálidos y húmedos. *Aspergillus flavus* se encuentra principalmente en suelos tropicales y subtropicales, contaminando alimentos como maíz, arroz y maní, especialmente cuando no se almacenan adecuadamente.

La aflatoxina B1 es la más prevalente y tóxica. Se ha relacionado con diversas enfermedades, sobre todo el cáncer de hígado en adultos, debido a su capacidad para inducir aductos de ADN en las células hepáticas, lo que puede conducir a cambios genéticos y cáncer. En Guatemala, se han realizado estudios que revelan altos niveles de aflatoxina B1 en la sangre de la población, especialmente en áreas rurales e indígenas. Se ha observado que el consumo de tortillas se asocia con concentraciones más altas de aflatoxinas en sangre. Además, se ha encontrado contaminación por aflatoxina B1 en productos de maíz en un porcentaje significativo de muestras analizadas.

Estos hallazgos sugieren que las aflatoxinas podrían desempeñar un papel importante en la alta incidencia de cáncer de hígado en Guatemala, lo que representa una preocupación significativa debido a la contaminación de alimentos básicos en la dieta del país.

Palabras claves: Cáncer de hígado, xenobióticos, micotoxinas, *aspergillus Flavus*, *aspergillus paraciticus*, *aspergillus nonius*, micotoxinas, aflatoxinas.

## Summary

Liver cancer, also known as hepatocellular carcinoma, is a type of cancer that begins in the cells of the liver. It is a serious disease that can be difficult to treat, especially if it is not detected in its early stages. Liver cancer, specifically hepatocellular carcinoma, is among the top 5 causes of cancer death around the world. According to some estimates by international agencies, this cancer considerably affects Guatemala, a country which is estimated to have one of the highest incidence rates in the Western Hemisphere.

The reasons behind this high incidence, although not fully known, are presumed to be due in large part to the high prevalence of multiple risk factors, including metabolic diseases and exposure to toxins produced by fungi (aflatoxins) consumed in foods. Its development depends on environmental factors, post-harvest practices and storage systems. It is important to identify the incidence and conditions that contribute to their presence because they are considered human carcinogens.

The main mycotoxin-producing fungi correspond to the genera *Aspergillus*, *Penicillium* and *Fusarium*. Each of these genera can generate different types of mycotoxin that develop in agricultural products such as grains, flour, processed foods, etc. Aflatoxins are secondary metabolites produced by fungi of the genus *Aspergillus*, mainly the subspecies *flavus*, *parasiticus* and *nomius*, and their proliferation is common in warm and humid environments. *Aspergillus flavus* is found mainly in tropical and subtropical soils, contaminating foods such as corn, rice and peanuts, especially when not stored properly.

Aflatoxin B1 is the most prevalent and toxic. It has been linked to various diseases, most notably liver cancer in adults, due to its ability to induce DNA adducts in liver cells, which can lead to genetic changes and cancer. In Guatemala, studies have been carried out that reveal high levels of aflatoxin B1 in the blood of the population, especially in rural and indigenous areas. It has been observed that the consumption of tortillas is associated with higher concentrations of aflatoxins in the blood. Additionally, aflatoxin B1 contamination has been found in corn products in a significant percentage of samples analyzed.

These findings suggest that aflatoxins could play an important role in the high incidence of liver cancer in Guatemala, which represents a significant concern due to the contamination of staple foods in the country's diet.

Keywords: Liver cancer, xenobiotics, mycotoxins, *aspergillus flavus*, *aspergillus paraciticus*, *aspergillus nonius*, mycotoxins, aflatoxins.

### III. INTRODUCCIÓN

La investigación científica es un proceso fundamental en el aprendizaje de las ciencias biomédicas y como parte del pensum de la carrera de médico y cirujano del centro universitario de San Marcos se encuentra la realización de la misma, con el objetivo de fortalecer y desarrollar el pensamiento médico científico, por lo que la siguiente investigación se basa en enriquecer el conocimiento de las aflatoxinas y su asociación con el cáncer de hígado ya que a nivel mundial, el cáncer de hígado es la tercera causa de muertes de cáncer. Se estima que 830,180 personas en todo el mundo murieron de la enfermedad en 2020.

Las aflatoxinas pertenecen a la familia de las micotoxinas, que son sustancias químicas producidas por cepas toxigénicas de hongos, principalmente *Aspergillus flavus*, *Aspergillus Nomius* y *Aspergillus parasiticus*. Las aflatoxinas son frecuentemente aisladas de alimentos como maíz, arroz, maní y otros, que han tenido un mal manejo durante y posterior a la cosecha de dichos granos. La aflatoxina B1 es el factor que más obstaculiza el desarrollo fetal como también con mayor capacidad de provocar y acelerar el cáncer, y además es el tipo de aflatoxina que provoca mayores cambios repentinos y permanentes en los genes, entre estos, puede inducir una mutación específica en el codón 249 del gen supresor P53, relacionado con la génesis de tumores.<sup>1</sup>

La exposición en la dieta a carcinógenos y mutágenos depende de los hábitos individuales de consumo, los cuales varían con la edad, la disponibilidad de alimentos y el estilo de vida. Los individuos se exponen a veces a un agente particular de una forma intermitente o discontinua y en otras ocasiones de forma continua. La exposición humana a micotoxinas por consumo de alimentos contaminados es un tema de salud pública en el mundo ya que la contaminación de los alimentos puede ocurrir en el campo antes o después de la cosecha o durante el transporte y almacenamiento del producto.

La exposición aguda a aflatoxinas en la dieta, llamada aflatoxicosis aguda, puede causar necrosis hepática, hemorragia, falla hepática aguda y edema. En cuanto a la exposición crónica en la dieta a niveles bajos se ha asociado con trastornos en la digestión, la absorción y/o el metabolismo de los nutrientes, con cirrosis y con el desarrollo de cáncer de hígado, el cual es el cáncer primario más importante. Estudios epidemiológicos han permitido establecer que la asociación entre la exposición a aflatoxinas y el desarrollo de hepatocarcinoma es un fenómeno común en poblaciones de países con ingresos bajos o medianos.

El cáncer de hígado es un problema de salud pública por su frecuencia y mortalidad, por lo que se ha surgido la necesidad de contar con métodos eficaces para la detección temprana, diagnóstico, estadiaje y tratamiento, así como para la adecuada evaluación de la respuesta a las medidas terapéuticas. Durante los últimos años se han logrado avances en el diagnóstico temprano y el manejo del Hepatocarcinoma, particularmente en el tratamiento médico, así como la apertura de los criterios para la cirugía y el trasplante hepático, considerados estos últimos como los únicos curativos ya que para el 43% de las personas que reciben un diagnóstico en un estadio temprano, la tasa de supervivencia a 5 años es del 35%. Si el cáncer de hígado se ha diseminado hacia los tejidos o los órganos circundantes o los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 12%.<sup>6</sup>

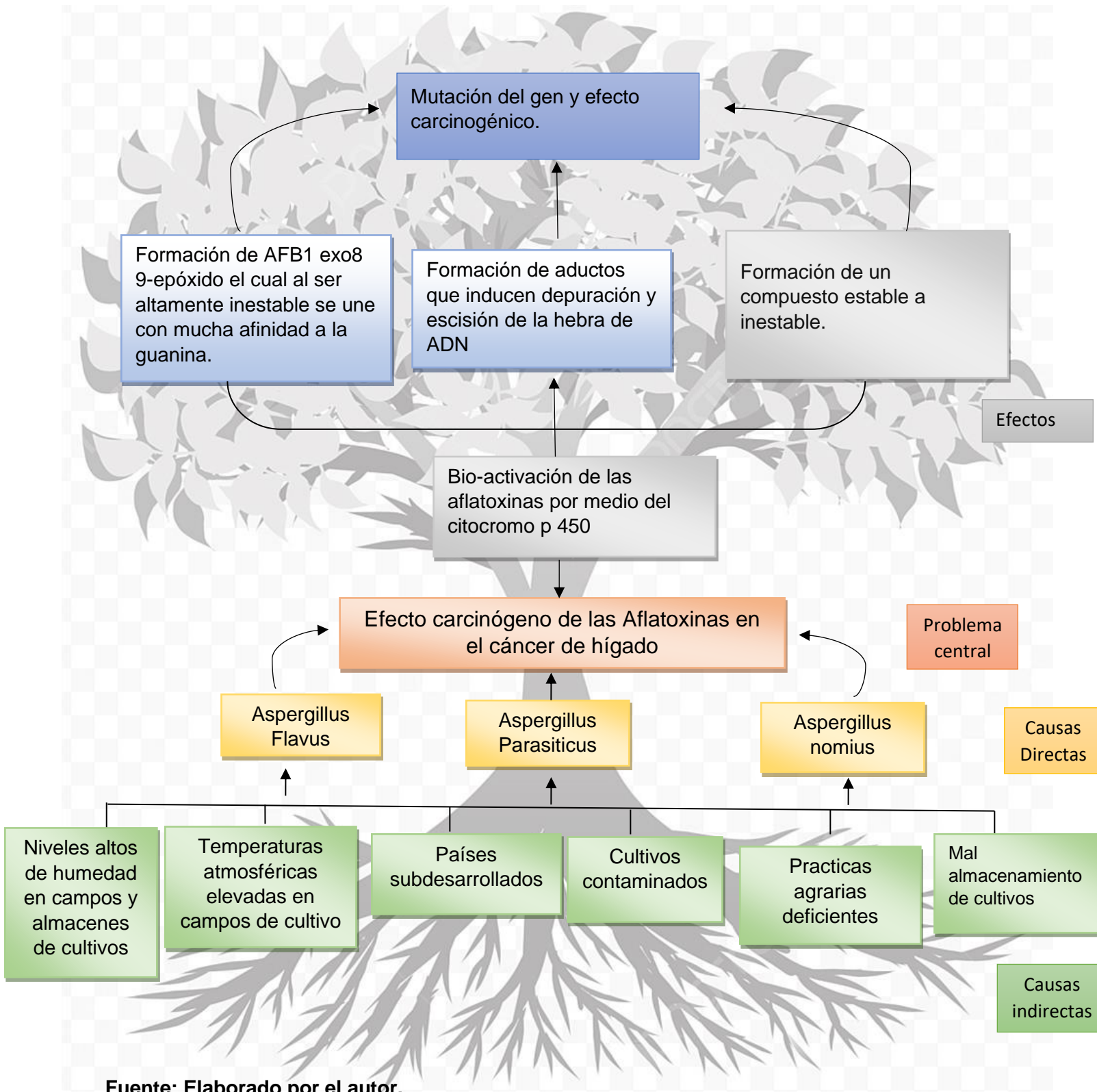
#### **IV. NOMBRE DEL PROBLEMA**

Efecto carcinógeno de las Aflatoxinas en el cáncer de hígado



## V. ARBOL DE PROBLEMAS

Figura no. 1 Arbol de problemas de la monografía medica



Fuente: Elaborado por el autor.

## **VI. OBJETIVOS**

### **6.1 GENERAL**

Establecer las principales aflatoxinas relacionadas a la mutagenicidad y desarrollo del cáncer de hígado.

### **6.2 ESPECIFICOS**

1. Conocer las principales medidas encaminadas a la prevención del desarrollo del cáncer de hígado asociada a aflatoxinas.
2. Determinar los principales factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de hongos productores de aflatoxinas en los alimentos de productos agrarios.
3. Describir la toxicocinética de las aflatoxinas y su biotransformación a nivel hepático.
4. Examinar los factores pronósticos y la supervivencia de los pacientes con cáncer de hígado, incluyendo la etapa de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la presencia de comorbilidades.

## VII. CUERPO DE LA MONOGRAFIA

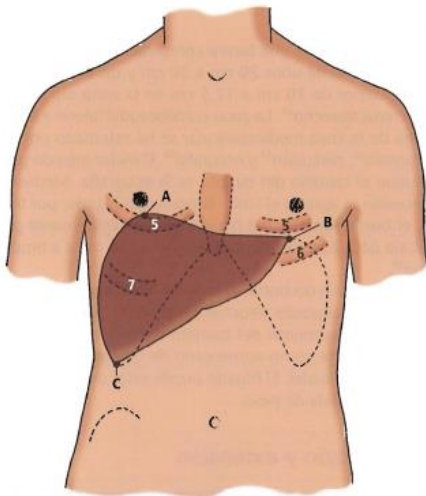
### 7.1 CAPITULO 1 GENERALIDADES DEL HIGADO

#### 7.1.1 Anatomía

El hígado, que es la segunda estructura más grande del cuerpo después de la piel y también la mayor glándula, pesa aproximadamente 1,500 gramos, lo que equivale a alrededor del 2.5% del peso total del cuerpo en adultos. Durante el período de desarrollo fetal, cumple la función de producir células sanguíneas y tiene un tamaño aproximadamente el doble de grande, representando alrededor del 5% del peso corporal. Se localiza principalmente en la parte superior derecha del abdomen, protegido por las costillas y el diafragma.

En situaciones normales, el hígado se localiza debajo de las costillas del séptimo al décimo primer espacio en el lado derecho y se extiende hacia el centro del cuerpo hasta el pezón izquierdo. Ocupa la mayor parte del área del abdomen superior derecho y del epigastrio, llegando incluso al abdomen superior izquierdo. El hígado tiene dos caras distintas: la cara diafragmática, que es convexa y se encuentra en la parte anterior, superior y ligeramente posterior, y la cara visceral, que es relativamente plana o incluso cóncava y está en la parte posteroinferior. Estas dos caras están separadas por un borde inferior agudo que sigue el contorno de las costillas del lado derecho, por debajo del diafragma.<sup>11</sup>

**Figura no. 2 Hígado**



Fuente: Rohen, 2021

La superficie superior del hígado, que es lisa y tiene forma de cúpula donde se encuentra en contacto con la curvatura de la cara inferior del diafragma, está recubierta por el peritoneo visceral, excepto en el área conocida como "desnuda" del hígado, donde entra en contacto directo con el diafragma. Esta región desnuda está definida por la reflexión del peritoneo desde el diafragma hasta ella, creando las porciones anterior (superior) y posterior (inferior) del ligamento coronario.

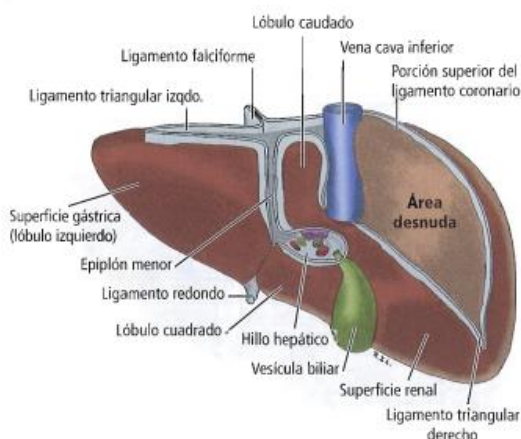
Estas porciones se unen en el lado derecho para formar el ligamento triangular derecho y se separan hacia la izquierda para rodear el área desnuda en forma de triángulo.

La parte interna del hígado, cubierta por peritoneo excepto en ciertas áreas, muestra surcos e impresiones debidas al contacto con otros órganos. Hay dos surcos principales orientados verticalmente que, conectados por el porta hepatis, forman una figura en forma de H en la superficie interna. El surco principal del portal (vertical derecho) está marcado en la parte delantera por la depresión de la vesícula biliar y en la parte posterior por la muesca de la vena cava inferior. El surco umbilical (vertical izquierdo) está formado en la parte delantera por el surco del ligamento redondo y en la parte posterior por el surco del ligamento venoso.

El ligamento redondo del hígado es una estructura fibrosa que representa el vestigio de la vena umbilical, la cual solía transportar sangre rica en oxígeno y nutrientes desde la placenta hasta el feto. Este ligamento, junto con venas pequeñas paraumbilicales, recorre el borde libre del ligamento falciforme. Por otro lado, el omento menor rodea la tríada portal, compuesta por la vena porta hepática, la arteria hepática propia y el conducto biliar.

Se extiende desde el hígado hacia la curvatura menor del estómago y los primeros 2 cm de la porción superior del duodeno. La parte engrosada del omento menor, situada entre el porta hepático y el duodeno, se conoce como el ligamento hepatoduodenal, y encierra las estructuras que atraviesan el porta hepático. El componente laminar restante del omento menor, llamado ligamento hepatogástrico, se extiende entre el surco del ligamento venoso y la curvatura menor del estómago.

### Figura no. 3 Lobulos hepaticos



Fuente: Rohen, 2021

Externamente, el hígado se divide en dos lóbulos principales y dos lóbulos secundarios debido a las reflexiones formadas por el peritoneo en su superficie, las fisuras resultantes de estas reflexiones y los vasos que irrigan tanto el hígado como la vesícula biliar. Estos lóbulos superficiales no corresponden exactamente a la definición típica de lóbulos cuando se habla de glándulas, ya que están relacionados de manera secundaria con la estructura interna del hígado.

El plano determinado por la inserción del ligamento falciforme y la fisura sagital izquierda (umbilical), ubicado casi en la línea media, separa el lóbulo derecho más grande del lóbulo izquierdo, que es considerablemente más pequeño.

En la superficie inclinada del hígado que mira hacia adentro, las fisuras del portal principal y umbilical se extienden a ambos lados de dos lóbulos adicionales (que forman parte del lóbulo anatómico derecho) separados por el porta hepático: el lóbulo cuadrado (ubicado anterior e inferiormente) y el lóbulo caudado (ubicado posterior y superiormente). La designación "caudado" del lóbulo no se debe a su posición caudal, sino más bien a menudo se extiende como una cola en forma de proceso papilar alargado. Los lóbulos caudado y derecho están unidos por un proceso caudado que se extiende hacia la derecha, entre la vena cava inferior y el porta hepático.

Aunque internamente, donde el tejido hepático es continuo, no hay una delimitación clara, existen dos partes o "hígados" (llamados porciones o lóbulos portales) que funcionan de manera independiente: el derecho y el izquierdo. Estas partes hepáticas derecha e izquierda tienen un equilibrio más parejo en cuanto a su masa en comparación con los lóbulos anatómicos, aunque la parte derecha sigue siendo ligeramente más grande. Cada parte hepática tiene sus propias ramificaciones primarias de la arteria hepática y de la vena porta, así como su propio sistema de drenaje biliar.

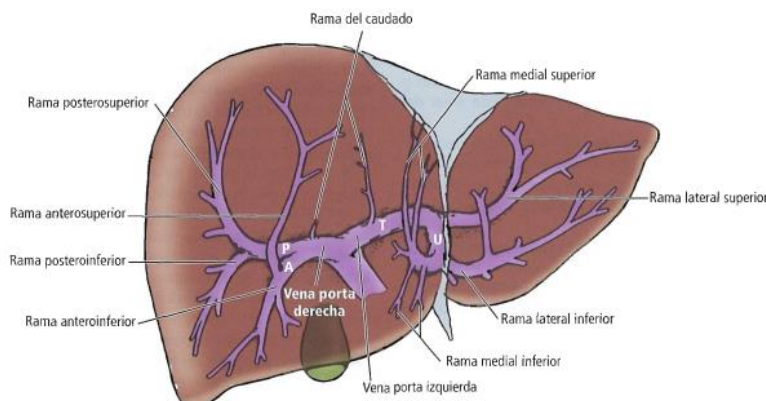
El lóbulo caudado podría ser considerado como una tercera sección; su suministro sanguíneo es independiente de la bifurcación de la tríada portal (recibe vasos de ambos grupos) y drena a través de una o dos pequeñas venas hepáticas que desembocan directamente en la vena cava inferior, después de las venas hepáticas principales. Además, el hígado puede dividirse en cuatro divisiones, y estas a su vez en ocho segmentos hepáticos que pueden ser resecados quirúrgicamente, cada uno de los cuales es irrigado de forma independiente por una rama secundaria o terciaria, respectivamente, de la tríada portal.

El hígado, al igual que los pulmones, es abastecido por dos fuentes de sangre: una principal, venosa, y otra secundaria, arterial. La mayoría, aproximadamente del 75 % al 80 %, de la sangre que llega al hígado lo hace a través de la vena porta hepática. Esta sangre portal contiene alrededor de un 40 % más de oxígeno que la sangre que retorna al corazón a través del sistema circulatorio general, y es la que nutre el tejido hepático, es decir, las células hepáticas o hepatocitos. La vena porta hepática lleva prácticamente todos los nutrientes absorbidos en el tracto digestivo hasta los sinusoides del hígado. La excepción son los lípidos, que son absorbidos por el sistema linfático y no pasan a través del hígado. Por otro lado, la sangre arterial proveniente de la arteria hepática propia, que representa solo el 20 % al 25 % del suministro sanguíneo total del hígado, se distribuye inicialmente por las estructuras fuera del parénquima hepático, especialmente por los conductos biliares intrahepáticos. La vena porta hepática, corta y ancha, se forma a partir de las venas mesentérica superior y esplénica posteriormente al cuello del páncreas, ascendiendo anteriormente a la vena cava en el ligamento hepatoduodenal como parte de la tríada portal.

El tronco celíaco, a través de la arteria hepática común, se divide en la arteria gastroduodenal y su rama, la arteria pancreaticoduodenal superior, que irrigan el duodeno proximal. Cerca del porta hepático, la arteria hepática propia y la vena porta hepática se dividen en ramas derecha e izquierda; estas ramas primarias suministran sangre a las partes derecha e izquierda del hígado, respectivamente. Dentro de cada parte, las ramificaciones secundarias simultáneas de la vena porta hepática y la arteria hepática propia irrigan las subdivisiones mediales y laterales de las partes derecha e izquierda del hígado; tres de las cuatro ramas secundarias experimentan una nueva subdivisión terciaria para irrigar independientemente siete de los ocho segmentos hepáticos. Entre los segmentos se encuentran las venas hepáticas derecha, intermedia e izquierda, que tienen una función y distribución intersegmentaria y drenan partes de los segmentos adyacentes.

Las venas hepáticas se componen de la convergencia de venas colectoras que, a su vez, drenan en las venas centrales del tejido hepático y desembocan en la Vena Cava Inferior justo debajo del diafragma. Esta conexión de las venas hepáticas con la vena cava inferior contribuye a sostener el hígado en su lugar.

**Figura no. 4 Venas hepaticas.**



Fuente: Rohen, 2021

El hígado desempeña un papel importante en la producción de linfa; aproximadamente entre una cuarta parte y la mitad de la linfa que circula por el conducto torácico proviene del hígado. Los vasos linfáticos del hígado se presentan como vasos superficiales en la cápsula fibrosa subperitoneal del hígado (cápsula de Glisson), que forma su superficie externa, y como vasos profundos en el tejido conectivo, que acompañan a las ramificaciones de la tríada portal y de las venas hepáticas. La mayor parte de la linfa se produce en los espacios perisinusoidales (de Disse) y drena hacia los vasos linfáticos profundos de las tríadas portales intralobulillares adyacentes.

Los vasos linfáticos que se encuentran en la superficie externa de las caras diafragmática y visceral del hígado, junto con los vasos linfáticos más internos que acompañan a las tríadas portales, se unen en la región del porta hepático. Los linfáticos superficiales se dirigen hacia los nódulos linfáticos hepáticos distribuidos a lo largo de los vasos y conductos hepáticos en el omento menor.



Los vasos linfáticos que se originan en estos nódulos linfáticos drenan en los nódulos linfáticos celíacos, los cuales a su vez drenan en la cisterna del quilo, una estructura dilatada localizada en la parte inferior del conducto torácico.

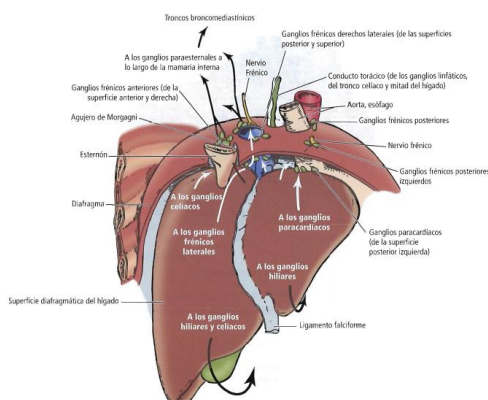
Los vasos linfáticos que se encuentran en la superficie posterior de las caras diafragmática y visceral del hígado drenan hacia el área desnuda del hígado. Allí se conectan con los nódulos linfáticos frénicos o se unen a los vasos linfáticos profundos que han seguido el curso de las venas hepáticas hacia la vena cava inferior.

El hígado y el sistema biliar reciben inervación simpática y parasimpática del plexo hepático anterior, ubicado alrededor de la arteria hepática, y del plexo hepático posterior, situado en la vena porta. Las fibras simpáticas se originan en la médula espinal en los segmentos medulares 7 a 10. Las fibras parasimpáticas salen de los troncos anterior y posterior del nervio vago. Algunas fibras parecen proceder del nervio frénico y otras de las venas hepáticas. Las fibras derivadas de C3, C4 y C5 del nervio frénico son responsables del dolor referido en el hombro durante un cólico biliar. El nervio hepático más evidente es la división hepática del nervio vago anterior, que puede estar compuesta por una única estructura o por múltiples ramificaciones que atraviesan el epiplón.

Después de atravesar el ligamento hepatogástrico cerca de la fisura del ligamento venoso, esta división del nervio forma ramificaciones que se unen a los conductos biliares. Galeno mencionó la división hepática de la rama anterior del nervio vago y especuló sobre la inervación del hígado, considerándolo un órgano sin movimiento ni sensibilidad.

La rama hepática del nervio vago posterior atraviesa parcialmente el plexo celiaco y sus ramificaciones acompañan a la arteria hepática. La inervación autónoma controla el flujo sanguíneo y el metabolismo del hígado. Las fibras aferentes establecen conexiones con quimiorreceptores, osmorreceptores y barorreceptores, y participan en la regulación vasomotora y en la función metabólica del hígado.<sup>54</sup>

**Figura no. 5 flujo sanguíneo y el metabolismo hepático.**



Fuente: Rohen, 2021

### 7.1.2 Embriología

El primordio hepático aparece en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario, alrededor del día 22. Se localiza en la región superior del intestino portal, cerca de la parte caudal y ventral del corazón. Para el día 24, el divertículo hepático se está formando en el tabique transversal, que en esta etapa contiene la vena vitelina y la vena umbilical. La diferenciación de los distintos componentes del hígado comienza incluso antes de que el primordio hepático sea claramente discernible.

Cuando se forma la yema hepática, el mesénquima cardíaco y hepático empiezan a divergir. La segunda y tercera etapas del desarrollo ocurren cuando el tejido hepático inicial motiva a las células de los cordones de endodermo a diferenciarse y convertirse en hepatocitos, y al mismo tiempo, los hepatocitos endodérmicos incitan al mesénquima a formar células endoteliales de los sinusoides hepáticos.

Durante el comienzo de la quinta semana, la yema hepática experimenta una proliferación celular. Estas células se infiltran en el tabique transversal a través de las prolongaciones de sus células endodérmicas. El tabique transversal es una estructura embrionaria mesodérmica mesenquimal ubicada entre la cavidad pericárdica y el saco vitelino. El futuro estroma hepático, las células de Kupffer del sistema hematopoyético y los vasos sanguíneos tienen su origen en el mesénquima.

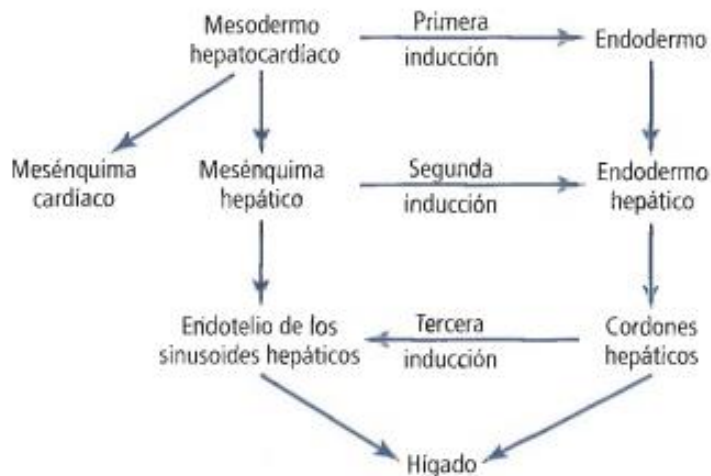
Alrededor de la novena semana de gestación, se observa un notable aumento en el tamaño del hígado derecho, que alcanza aproximadamente el 10% del peso total del feto. Este crecimiento hepático se debe a la expansión de múltiples sinusoides y a la actividad hematopoyética del hígado en desarrollo. Al momento del nacimiento, el hígado representa aproximadamente el 5% del peso total del recién nacido. Además, durante esta semana, el mesodermo del saco vitelino constituye el primer indicio de la circulación sanguínea embrionaria. Grupos de células madre se organizan en islotes sanguíneos, dando origen a estructuras celulares que eventualmente se convertirán en eritrocitos primitivos, los cuales comienzan a producir hemoglobina y pierden sus núcleos. Estas células madre migran al hígado y se multiplican. Entre la novena y la vigesimocuarta semana de gestación, el hígado fetal es el sitio principal de producción de eritrocitos maduros, granulocitos y plaquetas.

La producción de células sanguíneas por parte del hígado disminuye a medida que el esqueleto óseo y la médula ósea se desarrollan, y la actividad hematopoyética del hígado cesa al momento del nacimiento. Sin embargo, la capacidad de producir células sanguíneas permanece a lo largo de la vida adulta, manifestándose en casos en los que la médula ósea no puede cumplir con su función. Galeno fue el primero en mencionar la capacidad del hígado para generar componentes sanguíneos.



Alrededor del día 32 del desarrollo embrionario, la circulación venosa en la vena umbilical está mayormente restringida por el tejido hepático que rodea los canales venosos. Estos canales se transformarán en los sinusoides hepáticos. Durante la sexta semana, la vena umbilical derecha se reduce en tamaño. La vena umbilical izquierda asume la responsabilidad de llevar el flujo sanguíneo desde la placenta al feto hasta el momento del nacimiento.

**Figura no. 6 embriología hepática.**



Fuente: Carlson, 2019

La parte embrionaria restante de la vena umbilical da origen al ligamento redondo, que se encuentra en el borde del ligamento falciforme. A medida que el hígado crece, atraviesa el septum transversum y se convierte en un órgano abdominal que se ubica en el mesenterio ventral. La zona desnuda del hígado en contacto con el diafragma es evidencia de su origen en el septum transversum. A medida que el órgano se desarrolla, adquiere una forma más asimétrica. Los conductos intrahepáticos biliares se desarrollan por extensión de los extrahepáticos.

Hoy en día, se sostiene la teoría de que los conductos se originan a partir de células hepáticas y, posteriormente, forman el sistema ductal extrahepático. Estos conductos se inician en el hilio y se extienden hacia la periferia durante su desarrollo. La producción de bilis puede comenzar aproximadamente en el tercer mes de desarrollo, y es común encontrarla en el intestino a partir del quinto mes.

Inicialmente, el lóbulo derecho es más pequeño que el izquierdo. Entre el nacimiento y la vida adulta, incrementa su tamaño a expensas del izquierdo, que sufre cierto grado de degeneración periférica. Las alteraciones en el tamaño de los lóbulos izquierdo y derecho van acompañados de cambios en la orientación y el tamaño de las arterias abdominales superiores. Hay que destacar que la arteria hepática es la de mayor calibre en el recién nacido. En adultos, la arteria esplénica es de mayor calibre que la hepática. En el desarrollo posterior, se reduce la masa del hígado y el

hígado derecho tiene un tamaño más grande; esto da lugar a una disminución del tamaño de la arteria hepática y a la orientación izquierda-derecha de la arteria hepática en el tronco celíaco.<sup>55</sup>

### 7.1.3 Histología

El hígado presenta una estructura compleja en tres dimensiones compuesta por elementos epiteliales y mesenquimales que se organizan en unidades microscópicas repetitivas. Esta organización tanto estructural como funcional permite la evaluación de procesos patológicos difusos en pequeñas muestras de biopsias representativas. La estructura microscópica puede ser concebida de diversas formas, siendo las más comunes el acino y el lóbulo. El acino es una unidad que incluye un pequeño espacio porta en su centro y vénulas hepáticas terminales en su periferia. Es la unidad funcional más pequeña y se subdivide en tres zonas; la zona 1 rodea el espacio porta y la zona 3 rodea a la vénula hepática. La sangre fluye desde el espacio porta a través de estas zonas hasta llegar a la vénula, con un gradiente decreciente de oxígeno y nutrientes. Alternativamente, se puede utilizar el concepto tradicional de lóbulo, en el cual la estructura central es la vénula hepática terminal y la periferia está definida por los espacios porta.

Los espacios porta son conductos que se originan en el hilio hepático y se ramifican a través del hígado. Contienen conductos biliares, ramificaciones de la arteria hepática, ramificaciones de la vena porta, vasos linfáticos, fibras nerviosas y algunas células inflamatorias. El tejido conectivo de soporte normalmente está compuesto principalmente de colágeno tipo 1, el cual se tiñe de azul con la tinción tricrómica.

Los hepatocitos suelen estar dispuestos en forma de cordones de una o dos células de grosor, separados por sinusoides. La presencia de cordones más gruesos puede indicar actividad regenerativa, aunque también podría sugerir neoplasia en el contexto de una lesión. Aquellos hepatocitos que bordean los espacios porta forman una capa similar a una cubierta denominada "placa limitante". La alteración de esta capa en situaciones inflamatorias señala hepatitis activa. Los hepatocitos tienen una forma poligonal, con dimensiones que oscilan entre 25 y 40  $\mu\text{m}$ , y presentan un citoplasma abundante y eosinofílico con un núcleo central. Su núcleo puede ser redondo u ovalado y a veces contiene glucógeno, lo cual es más común en personas jóvenes y en ciertas condiciones específicas como la diabetes o la enfermedad de Wilson. La membrana celular, parcialmente expuesta a los sinusoides, forma canalículos biliares cuando el hepatocito adyacente presenta una porción adyacente al canalículo que se conecta con el hepatocito vecino a través de uniones especializadas.

El citoplasma contiene una cantidad significativa de retículo endoplasmático y glucógeno, siendo este último visible mediante la tinción del ácido periódico de Schiff. En ocasiones, se puede observar una pequeña cantidad de hierro, que suele detectarse únicamente con una tinción específica de hierro. Cuando la cantidad de

hierro aumenta, aparecen gránulos marrones refractarios, similares a los de cobre. En el caso de la hemocromatosis, la acumulación de hierro comienza en los hepatocitos de la zona 1 y se propaga gradualmente hacia la zona 3. Por otro lado, en la sobrecarga secundaria de hierro, la distribución afecta principalmente a las células de Kupffer. En contraste, la lipofuscina tiende a acumularse principalmente en la zona 3 en forma de un pigmento granular de color pardo-amarillento. Normalmente, la bilis no es visible en el citoplasma, pero cuando está presente, suele tener un tono verde-amarillento y una apariencia menos granular que el hierro o la lipofuscina.

En casos de colestasis, es más común detectar bilis en los canalículos biliares de la zona 3 y en los conductos y conductillos portales. Los canalículos se desembocan en los ductos del espacio porta mediante los canales de Hering, los cuales no son visibles con la microscopía convencional. Los sinusoides son canales por los cuales fluye la sangre desde los espacios porta hasta las vénulas hepáticas. Estos canales están revestidos por células endoteliales y células de Kupffer, que constituyen una población especializada perteneciente al sistema fagocítico; estas células de Kupffer se asientan sobre una capa de reticulina que puede identificarse fácilmente con una tinción de reticulina. El revestimiento endotelial forma una especie de lámina fenestrada que facilita el intercambio entre la sangre y los hepatocitos a través del espacio de Disse.

En contraste, las células de Kupffer tienen una forma irregular y proyectan extensiones citoplasmáticas que favorecen su capacidad fagocítica. Junto a los sinusoides hepáticos, se encuentran los linfocitos asociados al hígado, que interactúan con las células endoteliales y las células de Kupffer. Estas células también residen en el espacio de Disse, y su fenotipo puede ser tanto de linfocito T como de célula tipo natural killer.

El espacio de Disse representa una región anatómica ubicada entre las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y los hepatocitos, donde ocurre el intercambio entre la sangre y las células hepáticas. Este espacio contiene plasma, tejido conectivo compuesto principalmente por colágeno tipo 3 que forma una estructura reticular, y células estrelladas hepáticas. Estas células, pertenecientes a la familia de los miofibroblastos y estrechamente relacionadas con las terminaciones nerviosas, desempeñan un papel crucial en la regulación del flujo sanguíneo en los sinusoides, la producción de tejido fibroso y el almacenamiento de vitamina A.

Los conductos biliares están situados en los espacios porta y están revestidos por un epitelio cuboideo o columnar que se une a una membrana basal. En los espacios porta más pequeños, se encuentran uno o varios ductos biliares, típicamente acompañados de una arteria y una vena, con un diámetro similar al de la arteria. Los ductos se localizan en la periferia de los espacios porta y transportan la bilis desde los canales de Hering hasta el conducto principal. A menudo, estos ductos proliferan en respuesta al daño hepático, especialmente en condiciones que afectan el flujo biliar. Los conductos biliares en los espacios porta se conectan para formar conductos más grandes, que finalmente se convierten en los conductos hepáticos derecho e izquierdo en el hilio. Los conductos reciben suministro sanguíneo de un plexo circundante derivado de la arteria hepática.

El suministro sanguíneo de la arteria hepática llega a los pequeños espacios porta en forma de arteriolas hepáticas terminales, que forman plexos alrededor de la vena porta y el conducto biliar. Por su parte, la vena porta termina como vénulas portales terminales. La sangre arterial y venosa de los espacios porta fluye a través de la placa limitante y los sinusoides antes de drenar en la vénula hepática terminal. Estas vénulas, revestidas de endotelio y rodeadas por una delgada capa de colágeno y fibras elásticas, se combinan para formar venas hepáticas segmentarias y lobares de mayor tamaño que finalmente desembocan en la vena cava inferior.

En cuanto al drenaje linfático en el hígado, sigue varias vías diferentes. La linfa se forma en el espacio de Disse y luego fluye hacia los vasos linfáticos portales. Estos vasos forman plexos que acompañan a la arteria, la vena y los conductos biliares, y salen a nivel del hilio hepático para drenar en los ganglios linfáticos de la arteria hepática y el tronco celíaco. Además, el drenaje linfático también ocurre en forma de plexo alrededor de las venas hepáticas y en la cápsula del hígado. Estos plexos están interconectados dentro del hígado y siguen múltiples vías de drenaje, lo que convierte al hígado en el principal sitio de origen de la linfa en el organismo.<sup>59</sup>

#### **7.1.4 Fisiología**

La alimentación humana, con su patrón característico, implica ciclos diarios de abundancia y escasez de nutrientes. Estos ciclos podrían ser perjudiciales para la salud si no hubiera un equilibrio entre ambos. El hígado, en colaboración con otros tejidos como el músculo y la grasa, desempeña un papel crucial en proporcionar energía a los tejidos que no pueden producirla durante el ayuno, como el cerebro y los glóbulos rojos, y puede almacenar el exceso de energía de la ingesta. Así, el hígado actúa como un mediador esencial en los ciclos de alimentación y ayuno, trabajando en conjunto con otros tejidos. Por lo tanto, su posición anatómica y fisiológica es crucial en la regulación de la energía, ya que puede almacenar, producir, intercambiar y distribuir unidades energéticas.

Después de ingerir una dieta variada que incluye carbohidratos, grasas y proteínas, el hígado recibe glucosa a través de la vena porta, derivada de los carbohidratos, y aminoácidos de las proteínas, los cuales se transfieren directamente desde el enterocito al hepatocito. Sin embargo, la grasa, en forma de quilomicrones, sigue una ruta más compleja: desde el enterocito hacia la linfa y luego, a través del conducto torácico, alcanza la vena subclavia, evitando la acumulación en gotas de grasa debido al flujo lento del sistema linfático y a uno más rápido en los vasos sanguíneos. En consecuencia, la grasa llega al hepatocito a través de la sangre, aunque no de manera directa.

Además de glucosa y aminoácidos, la sangre portal también contiene cantidades significativas de insulina secretada por el páncreas. Por lo tanto, los hepatocitos son los primeros en tener acceso a la glucosa. Suponiendo que la cantidad de glucosa que llega al hígado es de 100 g, aproximadamente 60 g son convertidos por el

hepatocito en glucógeno a través del proceso de gluconeogénesis, lo que representa una forma de almacenamiento de glucosa y una manifestación de la actividad metabólica del hígado en esta etapa.

Una porción de los 60 g de glucosa experimenta un proceso de conversión a piruvato a través de la glucólisis, generando una cantidad mínima de energía (ATP) que apenas cubre el gasto energético necesario para el proceso de la glucólisis en sí. Afortunadamente, el piruvato resultante es posteriormente oxidado a acetil CoA o a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O mediante el complejo ciclo de los ácidos tricarbónicos.

Es importante destacar que, dado que el hepatocito es una célula oxigenada con mitocondrias, no produce lactato a partir de la glucólisis. De hecho, utiliza el lactato que proviene de otros tejidos para obtener energía, pero no durante el proceso de ingestión de alimentos. Por lo tanto, la mayor parte de estos 60 g de glucosa retenidos por el hígado se almacenan como glucógeno para períodos de escasez energética.

La grasa, en forma de quilomicrones, abandona el enterocito hacia la linfa. Desde el conducto torácico drena en la vena subclavia y a través del sistema venoso llega al hepatocito. Anteriormente, en los capilares del tejido adiposo, los quilomicrones y también las lipoproteínas de muy baja densidad, van a sufrir la acción de las lipoproteinlipasas, que liberan los ácidos grasos de los triacilglicérols. En estado de ingestión el hígado no necesita o necesita muy poca energía desde los ácidos grasos, y tampoco los almacena. Sólo utilizará los precisos para reponer las estructuras hidrofóbicas de sus compartimientos celulares.

La oferta de los aminoácidos absorbidos tras una comida normal que llega al hepatocito es elevada. Algunos serán utilizados para la síntesis de estructuras proteicas celulares que deben ser renovadas, o para sistemas enzimáticos; y otros será y se oxidarán completamente a dióxido de carbono y agua o se convertirán en glucosa, grasa, cuerpos cetónicos y urea. La mayoría de los aminoácidos no son retenidos en el hígado, siendo utilizados por otros tejidos para la síntesis de proteínas. Se puede resumir que el hígado, inmediatamente después de la ingestión, se comporta como: glucogénico, lipogénico, algo glucolítico y nada neoglucogénico. Todo ello en relación con la elevada proporción insulina-glucagón de esta fase. El hígado colabora en la homeostasis vitamínica, sirviendo de lugar de almacenamiento o de catabolismo de las vitaminas o utilizándolas como colaboración para la síntesis de algún producto específico.

Dentro del citosol del hepatocito se encuentran polipéptidos precursores de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K, como los factores II, VII, IX y X. Además, también se encuentran en el hepatocito otros precursores dependientes de la vitamina K, como la proteína C. Estos precursores requieren la acción de una carboxilasa microsomal para transformarse en factores inicialmente inactivos, pero que tienen la capacidad de activarse mediante la acción proteolítica de otros factores de coagulación activados, para los cuales sirven como sustrato. La función de la vitamina K en estos polipéptidos precursores implica la

carboxilación del ácido glutámico, que es el aminoácido terminal de su cadena polipeptídica, convirtiéndolo en carboxiglutámico.

La mayor parte de la vitamina D3 que llega al hígado proviene de la síntesis cutánea, mientras que una cantidad mucho menor proviene de la dieta y se excreta al plasma para ser hidroxilada en posición 1, formando así la 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 en el riñón. En la piel, la exposición a la luz ultravioleta transforma el precursor de la vitamina D3, el 7-deshidrocolesterol, en colecalciferol o vitamina D3, que luego en el hígado es hidroxilada para formar 25-(OH) D3. Posteriormente, se une a una 2-globulina sintetizada específicamente en el hígado, conocida como proteína transportadora de vitamina D3.

El hígado desempeña un papel crucial en la captación, almacenamiento y liberación controlada de vitamina A, ajustando los niveles en la sangre de acuerdo a las demandas de los tejidos que la necesitan para sus funciones. Esta vitamina es captada por el hígado desde los quilomicrones, donde puede ser hidrolizada o esterificada según las necesidades del organismo. La esterificación permite que la vitamina A se almacene en el hepatocito, y la retinol isomerasa facilita su conversión de trans-retinol a 11-cis-retinol, la forma en la que la vitamina A se une a los pigmentos visuales.

La vitamina B12 no es producida por ninguna célula del cuerpo humano, siendo exclusivamente almacenada en el hígado y los riñones, donde actúa como reserva para mantener su equilibrio en el organismo. El hígado almacena aproximadamente de 2 a 3 miligramos de vitamina B12, lo que es suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo durante un período de 3 a 4 años. Esta vitamina llega al hepatocito a través de la circulación enterohepática y puede ser excretada tanto a través de la bilis como de la sangre. En el plasma, la vitamina B12 se transporta principalmente mediante una glucoproteína, aunque también en menor medida por una betaglobulina, ambas sintetizadas específicamente por el hígado.

El hígado tiene la capacidad de influir en la respuesta inmunitaria del cuerpo. Las células de Kupffer, que representan el 15% del sistema mononuclear fagocítico del organismo y se encuentran en abundancia en el hígado, desempeñan un papel fundamental en esta función. Funcionan como un filtro, eliminando antígenos y complejos antígeno-anticuerpo que llegan desde el intestino a través de la sangre portal. La actividad de estas células es especialmente significativa cuando los complejos están implicados con el complemento. Además de esta función de filtro, el hígado también excreta a la bilis ciertos elementos del sistema inmunitario, como la IgA polimérica y los complejos antígeno-IgA polimérica producidos en los enterocitos. Por último, el hígado sintetiza elementos clave del complemento, como la fracción C3, que desempeñan un papel fundamental en las vías de activación del sistema inmunitario. Por lo tanto, cualquier alteración en la síntesis de estos elementos, como ocurre en enfermedades hepáticas crónicas o trasplantes de hígado, puede tener un impacto significativo en la respuesta inmunitaria del organismo.<sup>56</sup>



## Figura no. 7 funciones metabólicas.

1. Homeostasis calórica:
  - a) Metabolismo de glúcidos.
  - b) Metabolismo de lípidos.
  - c) Metabolismo de aminoácidos.
2. Síntesis de proteínas.
3. Catabolismo hormonal: insulina, glucagón, somatomedinas, esteroides sexuales, glucocorticoides, hormona tiroidea, prolactina y hormona de crecimiento (probable).
4. Catabolismo y almacenamiento de vitaminas: vitamina D<sub>3</sub>, vitamina A, vitamina K, ácido fólico y vitamina B<sub>6</sub> (posibles).
5. Metabolismo de colesterol y lipoproteínas.
6. Metabolismo de bilirrubina y ácidos biliares.
7. Función de aclaramiento de fármacos y tóxicos.
8. Función de almacenamiento de metales (ferritina, cobre).
9. Función inmunológica (sistema mononuclear fagocítico).

Fuente: Guyton & Hall, 2021

### 7.1.5 Metabolismo de los Xenobióticos

La biotransformación de los xenobióticos implica la conversión de sustancias lipofílicas, que son solubles en lípidos y han sido absorbidas, en sustancias hidrofílicas, que son solubles en agua, facilitando así su excreción a través de la orina y la bilis. El propósito principal de este proceso es evitar la acumulación de xenobióticos a niveles tóxicos en el organismo. Esta biotransformación es mediada por diversos sistemas enzimáticos o enzimas individuales que pueden mostrar flexibilidad y poca especificidad en su acción. Los xenobióticos se biotransforman a través de varios sistemas enzimáticos, que se clasifican en cuatro categorías según la reacción que catalizan.

## Figura no. 8 reacciones.

- |                |        |
|----------------|--------|
| 1- Hidrolisis  | Fase 1 |
| 2- Reducción   |        |
| 3- Oxidación   |        |
| 4- Conjugación | Fase 2 |

Fuente: Ramos, 2020

Durante los procesos de hidrólisis, reducción y oxidación, se introduce un grupo funcional que tiene la capacidad de formar un conjugado soluble en agua. Para que

este grupo añadido pueda formar un conjugado, debe presentar una naturaleza específica, siendo nucleofílico en casos como la glucuronidación, sulfonación, metilación, acetilación y conjugación con glicina o taurina. Alternativamente, puede ser electrofílico, como se observa en la glutathionilación.

Estos procesos son esenciales para la eliminación de xenobióticos, ya que convierten las sustancias lipofílicas en formas hidrosolubles que pueden ser excretadas fácilmente a través de la orina y la bilis. La formación de estos conjugados solubles en agua es crucial para evitar la acumulación de xenobióticos en el organismo, lo que podría llevar a niveles tóxicos y provocar daños a la salud.

Los xenobióticos que experimentan transformaciones y degradaciones se consideran biodegradables. Sin embargo, existen compuestos que no experimentan degradación y se convierten en sustancias persistentes, lo que significa que el xenobiótico permanece sin cambios en su estructura y actividad. Esto puede llevar a la acumulación de estos compuestos en el organismo o en el medio ambiente, un fenómeno conocido como bioacumulación. Cuando los niveles de xenobióticos en un organismo son mayores que los presentes en el medio ambiente, se denomina bioconcentración. Por otro lado, si la concentración de xenobióticos acumulados en un organismo aumenta a medida que se avanza en la cadena alimentaria, se conoce como biomagnificación.<sup>1</sup>

La biotransformación tiene la capacidad de modificar las características de un xenobiótico, pudiendo reducir su toxicidad (detoxificación) o, en ciertos casos, aumentarla (activación). Por ejemplo, la oxidación del etanol a acetaldehído representa una activación, mientras que la oxidación del acetaldehído a ácido acético constituye un proceso de detoxificación. Esta transformación puede conducir a la pérdida de la actividad tóxica, mantener la misma actividad o incluso incrementarla. Cuando la molécula inicial es activa y su metabolismo se reduce, puede resultar en una respuesta tóxica excesiva. Por otro lado, si es el metabolito de la molécula el que posee actividad tóxica y su formación se reduce, es posible que no se observe una respuesta tóxica.

La toxicidad y potencial carcinogenicidad producida por los metabolitos electrofílicos formados por reacciones enzimáticas a partir de CYP y otras enzimas biotransformadoras de xenobióticos se reduce y elimina generalmente por conjugación con GSH. Puede ser una reacción enzimática o no enzimática. Sin embargo, en algunos casos produce metabolitos DNA reactivos. La depleción de GSH o la deficiencia genética de GST puede predisponer a ciertas intoxicaciones.

La biotransformación tiene la notable capacidad de alterar las propiedades de un xenobiótico, lo que puede resultar en una disminución de su toxicidad, conocida como detoxificación, o en ocasiones, en un aumento de la misma, denominado activación. Por ejemplo, la conversión del etanol a acetaldehído mediante oxidación representa un proceso de activación, mientras que la posterior oxidación del acetaldehído a ácido acético constituye un proceso de detoxificación. Esta metamorfosis metabólica puede llevar a la pérdida de la actividad tóxica inicial, a mantenerla inalterada o incluso a potenciarla. Si la molécula original es activa y su



metabolismo se reduce, podría desencadenar una respuesta tóxica exagerada. Por otro lado, si es el metabolito de la molécula el que posee la actividad tóxica y su formación se reduce, es probable que no se manifieste una respuesta tóxica.

La interacción entre la activación y la detoxificación mediante las enzimas de biotransformación de xenobióticos es fundamental para determinar la toxicidad de una sustancia, lo que conduce a variaciones en la toxicidad entre diferentes órganos y especies. Un ejemplo claro de este fenómeno es la aflatoxina, la cual es metabolizada por el CYP microsomal hepático para formar un epóxido reactivo. Este epóxido es responsable tanto de la hepatotoxicidad como del efecto carcinogénico asociado con esta micotoxina en el hígado. Debido a que esta transformación específica tiene lugar principalmente en el hígado, la toxicidad de la aflatoxina es particularmente selectiva para este órgano.

La principal vía de exposición a xenobióticos es a través de la ingesta oral, lo que significa que el intestino delgado y el hígado se encuentran expuestos a altas concentraciones de estas sustancias. Estos órganos están diseñados para limitar la entrada sistémica de xenobióticos al cuerpo, lo cual se logra mediante la acción de enzimas que convierten los xenobióticos en metabolitos tóxicos o reactivos, un proceso conocido como eliminación de primer paso o eliminación presistémica. Los enterocitos, células del intestino delgado, expresan glicoproteína P y BCRP para restringir la absorción de xenobióticos, además de contar con niveles elevados de enzimas CYP y UGT, que transforman diversos tipos de xenobióticos. Por otro lado, el hígado dispone de una amplia variedad de transportadores que eliminan activamente los xenobióticos de la sangre, ya sea dirigiéndolos al canalículo biliar para su excreción a través de la bilis, o liberándolos a través de la membrana sinusoidal para que retornen a la sangre y sean posteriormente excretados en la orina. Además, el hígado contiene la mayor concentración de enzimas biotransformadoras de xenobióticos.<sup>11</sup>

## **7.2 CAPITULO 2 HONGOS, ASPERGILLUS FLAVUS, PARASITICUS Y NOMIUS**

### **7.2.1 Características**

Las aflatoxinas son toxinas producidas por hongos del género *Aspergillus* que tienen la capacidad de causar cáncer y se encuentran en una amplia variedad de alimentos en todo el mundo. Entre estas toxinas, la aflatoxina B1 (AFB1) es la más potente y se ha comprobado que puede provocar cáncer de hígado tanto en humanos como en animales.

*Aspergillus flavus* es un hongo filamentoso hialino, saprofito, perteneciente al filo Ascomycota. Se encuentra formado por hifas hialinas septadas y puede tener reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de ascas) y asexual (con formación de conidios) el cual es capaz de producir cuatro compuestos pertenecientes a las aflatoxinas: la aflatoxina B1 (AFB1), que se destaca por ser

especialmente dañina para el desarrollo fetal y poseer un fuerte potencial cancerígeno; la aflatoxina B2 (AFB2), que es similar a la B1 pero menos tóxica y menos común; así como las aflatoxinas G1 (AFG1) y G2 (AFG2). Estos compuestos son metabolitos secundarios del hongo que pueden contaminar alimentos como granos, frutos secos y especias, lo que representa un riesgo para la salud humana y animal. Debido a sus efectos perjudiciales, se aplican regulaciones estrictas para limitar la presencia de aflatoxinas en los alimentos destinados al consumo humano y animal.

*A. flavus* forma colonias de crecimiento rápido, de 3 a 5 días; comienzan con una tonalidad blanco-amarillenta, algodonosas; con el tiempo se tornan pulverulentas y con tonalidades verdosas o verde-amarillentas. Una característica única de las especies de *Aspergillus* es su capacidad para producir estas toxinas. Las aflatoxinas son compuestos químicos altamente tóxicos que tienen una estructura molecular distintiva que incluye un anillo dihidro-difurano o tetrahidro-difurano unido a una cumarina con cinco o seis átomos de carbono. Esta estructura única les confiere propiedades biológicas específicas que les permiten interactuar con los sistemas biológicos de los organismos expuestos, lo que puede tener efectos adversos significativos en la salud humana y animal. <sup>5</sup>

El genoma de *Aspergillus flavus* consta de aproximadamente 37 Mb distribuidos en ocho cromosomas, y contiene más de 12 mil genes funcionales. A pesar de que el tamaño del genoma de *A. flavus* es ligeramente mayor que el de otras especies de *Aspergillus*, todas ellas comparten la característica de tener ocho cromosomas. Tanto *A. flavus* como *A. oryzae* poseen copias adicionales de genes específicos que generalmente se encuentran en bloques no sinténicos, lo que puede tener implicaciones significativas en términos de variabilidad genética y adaptabilidad a diferentes entornos.

La transmisión se produce principalmente por medio de las esporas o conidios que se encuentran presentes en el ambiente de trabajo en forma de bioaerosoles y penetran al organismo por vía respiratoria. También es posible la transmisión por contaminación de heridas o mucosas y algunas especies pueden producir efectos tóxicos por la ingestión de alimentos contaminados. Son responsables de casos de enfermedad nosocomial. No se produce transmisión de persona a persona, ni de los animales a las personas.

*Aspergillus flavus* prospera en temperaturas relativamente cálidas. La temperatura óptima para su crecimiento se sitúa entre los 25°C y los 37°C. A estas temperaturas, el hongo puede crecer y reproducirse rápidamente, lo que aumenta el riesgo de contaminación por aflatoxinas en los alimentos y otros sustratos. El hongo prefiere condiciones húmedas para desarrollarse adecuadamente. La humedad relativa ideal para su crecimiento puede variar, pero en general, un rango de humedad relativa entre el 80% y el 90% es óptimo para la proliferación de este hongo.

La contaminación por *Aspergillus flavus* y la producción de aflatoxinas son problemas significativos en la agricultura y la industria alimentaria en regiones tropicales y subtropicales. Los cultivos como el maíz, el maní, los cereales y las semillas oleaginosas son especialmente susceptibles a la contaminación por

aflatoxinas si se cultivan y almacenan en condiciones que favorecen el crecimiento de *Aspergillus flavus*.

La aflatoxina B1 (AFB1), producida por las especies de hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, es considerada la más peligrosa y tóxica de todas las aflatoxinas. Su potencial carcinogénico ha sido ampliamente estudiado y se ha demostrado que puede provocar cáncer de hígado tanto en humanos como en animales. La AFB1 es especialmente preocupante debido a su presencia común en una variedad de alimentos, incluyendo granos, nueces, especias y otros productos agrícolas, lo que representa un riesgo significativo para la salud pública en todo el mundo.

Por otro lado, las aflatoxinas G1 y G2 son producidas por *Aspergillus parasiticus* y *Aspergillus nonius*. Aunque no son tan comunes como la AFB1, estas aflatoxinas también son consideradas peligrosas debido a su potencial tóxico. La presencia de estas aflatoxinas en alimentos también puede representar un riesgo para la salud humana y animal, por lo que su detección y control son importantes para garantizar la seguridad alimentaria.<sup>11</sup>

*Aspergillus parasiticus* es un hongo filamentoso con una morfología típica del género *Aspergillus*. Sus hifas son septadas y ramificadas, y produce conidios (esporas asexuales) en estructuras llamadas conidióforos. Las colonias de *Aspergillus parasiticus* pueden variar en color, pero típicamente muestran tonos que van desde el amarillo al marrón o verde. *Aspergillus parasiticus* puede contaminar una amplia variedad de productos agrícolas, incluyendo granos, semillas oleaginosas, nueces y productos secos. Los alimentos contaminados con aflatoxinas representan un grave riesgo para la salud pública, ya que las aflatoxinas son resistentes al calor y no se degradan fácilmente durante el procesamiento y la cocción.

Aunque los genomas de *A. parasiticus* y *A. sojae* aún no han sido completamente secuenciados, estudios cariotípicos sugieren que tienen un tamaño similar al de *A. flavus*. Esta similitud en el tamaño del genoma entre estas especies de *Aspergillus* podría indicar cierta conservación genómica y funcional entre ellas, a pesar de las diferencias en su capacidad para producir aflatoxinas y otras características biológicas. *Aspergillus parasiticus* produce aflatoxinas a través de una serie de pasos biosintéticos que involucran la acción de varios genes. Estos genes codifican enzimas que catalizan las reacciones químicas necesarias para la síntesis de aflatoxinas, incluidas las etapas de activación del anillo bencilpirona y la formación de enlaces éster. La comprensión de estas vías de biosíntesis es crucial para el desarrollo de enfoques de control de aflatoxinas.

La contaminación por *Aspergillus parasiticus* y aflatoxinas está influenciada por una variedad de factores, incluyendo condiciones climáticas favorables, como altas temperaturas y humedad, así como prácticas agrícolas y de almacenamiento inadecuadas. Los cultivos que han sido dañados por insectos, condiciones de almacenamiento deficientes y la presencia de micotoxinas anteriores en el suelo también pueden aumentar el riesgo de contaminación.

Las aflatoxinas presentan una baja solubilidad en agua, pero son solubles en cloroformo, así como en soluciones acuosas de metanol, acetonitrilo o acetona. Sin embargo, son propensas a la degradación cuando se exponen a la luz y al aire en su estado puro, y también son susceptibles a la hidrólisis alcalina. Además, reaccionan con el amoníaco o el hipoclorito de sodio a un pH superior a 10.5. Aunque son resistentes al calor y estables en un rango de pH entre 3 y 10, su presencia en los alimentos puede resultar problemática debido a su falta de olor, color y sabor, así como a su estabilidad química, lo que dificulta su eliminación una vez que están presentes.

Debido a estas propiedades físicas y químicas, las aflatoxinas representan un desafío significativo para la seguridad alimentaria. Su estabilidad y resistencia a las condiciones ambientales y de procesamiento hacen que sean difíciles de controlar y eliminar en los productos alimenticios, lo que subraya la importancia de medidas preventivas y de control efectivas en la producción, almacenamiento y distribución de alimentos para minimizar la exposición humana y animal a estas toxinas.<sup>5</sup>

*Aspergillus nomius* es un hongo filamentoso que forma colonias con características típicas del género *Aspergillus*. Sus hifas son septadas y ramificadas, y produce conidióforos que sostienen conidios en su parte superior. Estos conidios son las estructuras reproductivas asexuales del hongo. Las colonias de *Aspergillus nomius* pueden variar en color dependiendo del medio de cultivo y las condiciones de crecimiento. Pueden presentar tonos que van desde el amarillo al marrón o verde. Se encuentra comúnmente en el suelo, granos, semillas, nueces y otros productos agrícolas. Prefiere ambientes cálidos y húmedos para su crecimiento y es especialmente prevalente en regiones tropicales y subtropicales.

Se ha observado que *Aspergillus nomius* tiene cierta capacidad de tolerancia a la salinidad en comparación con otras especies de hongos. Esta tolerancia puede permitirle colonizar y crecer en condiciones ambientales desafiantes, lo que aumenta su potencial de contaminación en diversas áreas. Puede competir con otros microorganismos por recursos y nichos ecológicos, y puede formar asociaciones simbióticas o antagonistas con otros organismos, dependiendo de las condiciones ambientales y los factores específicos del ecosistema.

Es capaz de producir aflatoxinas, aunque en menor medida en comparación con otras especies de *Aspergillus* como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Las aflatoxinas producidas por *Aspergillus nomius* incluyen aflatoxina B1, B2, G1 y G2. Además de las aflatoxinas, *Aspergillus nomius* también puede producir otros metabolitos secundarios. Estos incluyen compuestos como aspergilomicina, aspernomina y asperpentenol. Algunos de estos metabolitos pueden tener efectos biológicos y toxicológicos, aunque su significado exacto en la ecología del hongo no siempre está claro.

## 7.2.2 Patogenia

*Aspergillus flavus* puede causar infecciones pulmonares en individuos inmunocomprometidos, como aquellos con sistemas inmunitarios debilitados debido a enfermedades subyacentes, tratamientos inmunosupresores o condiciones como fibrosis quística. Las esporas de *Aspergillus flavus* pueden inhalarse y establecerse en los pulmones, dando lugar a una enfermedad conocida como aspergilosis pulmonar. En casos graves, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, *Aspergillus flavus* puede invadir tejidos y órganos, lo que resulta en aspergilosis invasiva. Esto puede ocurrir cuando el hongo se disemina desde los pulmones a otras partes del cuerpo, como el cerebro, los riñones, el hígado o el corazón, a través del torrente sanguíneo. *Aspergillus flavus* puede colonizar una variedad de tejidos y superficies. En entornos hospitalarios, puede crecer en equipos médicos, sistemas de ventilación y en los alrededores de los pacientes. Esto puede conducir a infecciones nosocomiales, especialmente en personas con sistemas inmunitarios comprometidos.

Además de las infecciones invasivas, *Aspergillus flavus* es conocido por producir aflatoxinas, que son metabolitos tóxicos y carcinogénicos. Las aflatoxinas pueden contaminar alimentos y piensos y, cuando se ingieren en cantidades suficientes, pueden causar daño hepático agudo y crónico e incrementar el riesgo de cáncer, particularmente cáncer hepático. La respuesta del sistema inmunitario a la presencia de *Aspergillus flavus* puede desempeñar un papel importante en la patogenia de las infecciones fúngicas. En pacientes inmunocompetentes, el sistema inmunitario puede desencadenar una respuesta inflamatoria para combatir la infección. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos, esta respuesta puede ser insuficiente para controlar la propagación del hongo.<sup>7</sup>

*Aspergillus parasiticus* es conocido principalmente por su capacidad para producir aflatoxinas, sin embargo, al igual que otras especies del género *Aspergillus*, puede causar infecciones fúngicas en humanos y animales, especialmente en individuos inmunocomprometidos. La enfermedad resultante se conoce como aspergilosis y puede afectar los pulmones, la piel, los senos paranasales y otros tejidos. La principal implicación de *Aspergillus parasiticus* en la salud humana y animal radica en su capacidad para producir aflatoxinas. Estas toxinas son metabolitos secundarios altamente tóxicos y carcinogénicos que pueden contaminar los alimentos y piensos, causando daño hepático agudo y crónico, y aumentando el riesgo de cáncer, especialmente cáncer de hígado, en aquellos que las consumen.

*Aspergillus parasiticus*, al igual que otras especies del género *Aspergillus*, utiliza una variedad de mecanismos de patogenicidad para establecer y mantener la infección. Estos pueden incluir la producción de enzimas que degradan tejidos, factores de adhesión que facilitan la colonización de las superficies celulares del hospedador, y la supresión o evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador.

Entre los factores de virulencia de *Aspergillus parasiticus* se incluyen enzimas como proteasas, fosfolipasas y catalasas, que pueden desempeñar un papel en la

invasión de tejidos y la degradación de componentes celulares del hospedador. Además, el hongo puede producir micotoxinas como las aflatoxinas, que pueden dañar las células del hospedador y promover la progresión de la infección.

Las esporas de *Aspergillus parasiticus* pueden ser inhaladas y colonizar los pulmones, lo que puede conducir a aspergilosis pulmonar en individuos susceptibles. Además, las aflatoxinas producidas por el hongo pueden ser ingeridas a través de alimentos y piensos contaminados, lo que lleva a la exposición sistémica a estas toxinas y sus efectos adversos en la salud. Aunque menos comunes que las infecciones por *Aspergillus fumigatus*, las infecciones invasivas por *Aspergillus parasiticus* pueden ocurrir en individuos inmunocomprometidos. Estas infecciones pueden involucrar la diseminación del hongo desde el sitio de colonización inicial, como los pulmones, a otros órganos y tejidos del cuerpo. *Aspergillus parasiticus* puede causar infecciones cutáneas, especialmente en personas con heridas abiertas, quemaduras u otras lesiones en la piel. Estas infecciones pueden manifestarse como lesiones cutáneas invasivas, abscesos, o incluso como dermatitis de contacto en respuesta a la exposición a las esporas del hongo.

La patogenia de *Aspergillus nomius*, al igual que otras especies de hongos del género *Aspergillus*, está relacionada principalmente con su capacidad para producir metabolitos tóxicos, así como con su capacidad de colonizar tejidos y causar infecciones en ciertas condiciones. *Aspergillus nomius* tiene la capacidad de producir una variedad de metabolitos secundarios, incluyendo aflatoxinas, aunque en menor medida en comparación con especies como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. *Aspergillus nomius* exhibe una variabilidad genética significativa, lo que puede influir en su capacidad para producir aflatoxinas y otras toxinas. Esta diversidad genética también puede afectar su virulencia y su adaptabilidad a diferentes ambientes y condiciones de crecimiento.

*Aspergillus nomius* participa en interacciones ecológicas complejas con otros microorganismos en su entorno natural. Estas interacciones pueden influir en la producción de toxinas, la colonización de sustratos y la competencia por recursos. *Aspergillus nomius* participa en interacciones ecológicas complejas con otros microorganismos en su entorno natural. Estas interacciones pueden influir en la producción de toxinas, la colonización de sustratos y la competencia por recursos. Puede contaminar una variedad de alimentos y piensos, especialmente granos, semillas, nueces y productos agrícolas almacenados en condiciones cálidas y húmedas. La ingestión de alimentos contaminados con aflatoxinas producidas por *Aspergillus nomius* puede representar un riesgo para la salud humana

Los factores de riesgo para la infección por *Aspergillus nomius* incluyen la inmunosupresión, la presencia de enfermedades pulmonares crónicas, el tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores, y la exposición a alimentos contaminados con aflatoxinas.

Además de la contaminación de alimentos, la exposición a las esporas de *Aspergillus nomius* puede desencadenar reacciones alérgicas en personas



sensibles. En individuos inmunocomprometidos, especialmente aquellos con enfermedades pulmonares crónicas, *Aspergillus nomius* también puede causar infecciones fúngicas invasivas, como la aspergilosis pulmonar.

Debido a su importancia en la salud pública y la seguridad alimentaria, *Aspergillus nomius* es objeto de investigación continua. Se realizan estudios para comprender mejor su biología, ecología, genética y patogenia, así como para desarrollar métodos de detección y control de la contaminación por aflatoxinas.<sup>10</sup>

### 7.2.3 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Aspergillus flavus* pueden variar según la ubicación y la gravedad de la infección, así como la condición inmunológica del paciente. Las infecciones por *Aspergillus* pueden presentarse de manera diversa, desde formas leves en individuos sanos hasta casos graves y potencialmente letales en personas con sistemas inmunológicos comprometidos. Los distintos tipos de *Aspergillus* pueden dar lugar a una variedad de síntomas clínicos.

#### *Aspergillus flavus*

- La aspergilosis pulmonar: Esta es una de las manifestaciones más frecuentes. Puede presentarse como una simple colonización de las vías respiratorias, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, o puede progresar a una enfermedad pulmonar invasiva, que puede ser grave en personas inmunocomprometidas.
- El aspergiloma: También conocido como "hongo en bola", es una masa fúngica que se desarrolla en cavidades pulmonares preexistentes, como consecuencia de infecciones pulmonares previas, como tuberculosis o bronquiectasias. Estas masas pueden contener hifas fúngicas y material necrótico.
- La sinusitis crónica: *aspergillus flavus* puede colonizar los senos paranasales, lo que puede causar sinusitis fúngica crónica. Los pacientes pueden presentar congestión nasal, secreción nasal, dolor facial y cefalea.
- Aspergilosis diseminada: En individuos inmunocomprometidos, especialmente aquellos con neutropenia severa, trasplantes de médula ósea o tratamiento con corticosteroides, *Aspergillus flavus* puede diseminarse a otros órganos y sistemas, como el cerebro, los riñones, el corazón y la piel, causando infecciones invasivas potencialmente mortales.
- Infecciones en heridas quirúrgicas, úlceras por quemaduras y lesiones cutáneas, así como complicaciones en pacientes con enfermedades subyacentes como la fibrosis quística.

Aspergillus parasiticus causa:

- Toxicidad hepática aguda: La exposición repentina a niveles elevados de aflatoxinas puede resultar en daño hepático agudo, caracterizado por síntomas como dolor en el abdomen, náuseas, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos debido a un exceso de bilirrubina) y, en situaciones graves, insuficiencia hepática aguda.
- Toxicidad hepática crónica: La prolongada exposición a aflatoxinas, incluso en concentraciones mínimas, puede provocar daño hepático persistente, lo cual puede presentarse en forma de cirrosis hepática y aumentar la probabilidad de padecer cáncer de hígado.
- Cáncer de hígado: Las aflatoxinas son agentes carcinógenos reconocidos y han sido vinculadas con un incremento en la probabilidad de contraer cáncer de hígado en seres humanos.
- Supresión del sistema inmunológico: La presencia de aflatoxinas puede afectar el funcionamiento del sistema inmunológico, lo que podría incrementar la vulnerabilidad a infecciones y enfermedades.

Aspergillus Nomius causa:

- Aspergilosis Pulmonar: puede presentarse como una simple colonización de las vías respiratorias o progresar a una enfermedad pulmonar invasiva en individuos inmunocomprometidos.
- Aspergiloma: La formación de aspergilomas, o "hongos en bola", en cavidades preexistentes en los pulmones puede ser una manifestación clínica de la infección por Aspergillus nomius en pacientes con antecedentes de enfermedades pulmonares crónicas o infecciones previas.
- Sinusitis Fúngica: Colonizar los senos paranasales y causar sinusitis fúngica crónica, lo que puede manifestarse con síntomas como congestión nasal, secreción nasal, dolor facial y cefalea.
- Reacciones Alérgicas: Algunas personas pueden experimentar reacciones alérgicas a las esporas de Aspergillus nomius, que pueden manifestarse como rinitis alérgica, conjuntivitis, asma o dermatitis de contacto.

En términos generales, las infecciones por Aspergillus pueden manifestarse con síntomas respiratorios como tos, dificultad para respirar, fiebre y producción de esputo. En casos más graves, especialmente en personas con sistemas inmunológicos debilitados, las infecciones por Aspergillus pueden extenderse a otros órganos y causar síntomas más graves según el órgano afectado.<sup>8</sup>

#### **7.2.4 Diagnostico**

El diagnóstico de hongos como Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus y Aspergillus nomius se realiza mediante la observación de sus características macro y micromorfológicas en varios medios de cultivo y condiciones de incubación. Dado que estos hongos tienen la capacidad de producir micotoxinas peligrosas en



alimentos y productos agrícolas, es esencial identificarlos con precisión para orientar la búsqueda y el análisis de estas sustancias. Además de los métodos convencionales de cultivo, se han desarrollado técnicas inmunológicas rápidas que permiten detectar de manera ágil la presencia de estos hongos en granos y otros productos vegetales. También se emplean técnicas moleculares que se basan en el análisis del ADN nuclear y mitocondrial, como el AFLP, RFLP y RAPD, que posibilitan realizar estudios detallados a nivel intra e inter-específico, lo que resulta fundamental para comprender la diversidad genética de estos hongos y su distribución en distintos entornos.

La mayoría de las especies de *Aspergillus* crecen en medios como Czapek-Levadura, pero los aspergilos osmófilos, especialmente los pertenecientes a las secciones *Aspergilli* y *Restricti*, se desarrollan mejor en Czapek-20% Sacarosa. La temperatura de incubación típica es de 25°C, aunque para ciertos miembros de la sección *Nomius* se recomienda una temperatura de 37°C. La ornamentación de los conidios varía con la edad, y al cabo de unas dos semanas, las esporas alcanzan su plena madurez.

El aislamiento de hongos como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus nomius* se lleva a cabo utilizando medios selectivos que contienen agentes inhibidores del crecimiento bacteriano y de otros mohos no deseados, como la Rosa de Bengala o una combinación de Rosa de Bengala y Diclorán. Estos medios permiten que todas las esporas presentes puedan desarrollarse en colonias, aunque estas pueden ser limitadas, siempre y cuando el número de esporas no sea excesivo. Para identificar específicamente la presencia de *A. flavus* y *A. nomius*, se utiliza el medio AFAP, diseñado para ser selectivo para estas especies. Para la identificación general de *Aspergillus*, las muestras se suelen sembrar en placas de medios como Malta-Glucosa, Czapek-Levadura, Czapek-Glicerol o Czapek-20% Sacarosa, y luego se incuban a diferentes temperaturas (5, 25 y 37°C). Durante este proceso, se registran las características macroscópicas y microscópicas de las colonias para facilitar su identificación.

El tamaño del volumen de medio depositado en la placa de Petri afecta el diámetro de las colonias y otras características visibles a simple vista. Por ejemplo, en el caso del medio Czapek-Levadura, una mayor cantidad de medio puede conducir a una mayor producción de esclerocios por parte de *A. flavus* y a un reverso de la colonia más oscuro. Para verificar si los medios utilizados son adecuados para observar la velocidad de crecimiento y las características macro y microscópicas, es recomendable sembrar cepas provenientes de una colección de referencia.

La degeneración de las cepas, también conocida como pleomorfismo, es un problema común en varios hongos, incluyendo aquellos pertenecientes al género *Aspergillus*. Este fenómeno se caracteriza por cambios en la morfología de las colonias, como la aparición de aspecto algodonoso, una disminución en la producción de esporas y alteraciones en las estructuras de reproducción, como los conidióforos. Estos cambios suelen estar relacionados con la pérdida de la capacidad de producir toxinas cuando las cepas se mantienen durante períodos prolongados y se someten a subcultivos repetidos. Para restaurar las características

originales de estas cepas, se sugiere cultivarlas en trozos de calabaza u otros frutos estériles. La temperatura a la que se transporta y se almacena el material contaminado antes de su análisis puede afectar la flora fúngica aislada posteriormente. Por ejemplo, si los granos con alta humedad se mantienen a 12°C, se favorecerá el aislamiento de hongos del género *Penicillium*, incluso si previamente predominaban los *Aspergillus*. Por otro lado, en materiales con baja actividad de agua, es más probable que se aislen especies de *Aspergillus*.

Es importante considerar este fenómeno de degeneración de cepas en los estudios microbiológicos, ya que puede impactar en la consistencia de los resultados y en la capacidad de los hongos para producir toxinas u otros compuestos de interés.

La omnipresencia de los aspergilos se debe a su habilidad para crecer a diversas temperaturas en sustratos con distintos niveles de humedad. Durante el almacenamiento, la colonización de granos por *Aspergillus* y otros mohos ocurre de manera rápida cuando la humedad relativa entre los granos supera el 70%, incluso antes de que comience el proceso de brotación.

La temperatura óptima para el crecimiento de la mayoría de las especies de *Aspergillus* oscila entre 30-33°C, aunque varía desde 0-5°C para *A. nomius* hasta 50-55°C para *A. fumigatus*. Si los granos con un contenido de humedad del 15% no fueron afectados por *Aspergillus* durante un año, esto sugiere que la temperatura de almacenamiento se mantuvo por debajo de 5-10°C.

*Aspergillus flavus* es reconocido por su habilidad para prosperar en cultivos mixtos con otros hongos, como *Penicillium oxalicum*, y se ha observado que esta interacción puede influir en la relación G1/B1 en el caso de *A. parasiticus*. Por otro lado, *A. flavus* también puede impactar la capacidad de otras especies de *Aspergillus*, como *A. ochraceus* o *A. versicolor*, para producir toxinas. Estos descubrimientos sugieren que la presencia de *A. flavus* en un entorno microbiano complejo puede tener consecuencias importantes en la producción de toxinas por parte de otras especies fúngicas presentes en el mismo entorno.

También se ha notado que los *Aspergillus* pueden suprimir la producción de toxinas por parte de otros géneros de hongos en cultivos mixtos. Por ejemplo, se ha observado que *Trichoderma viride* tiene la capacidad de prevenir la formación de aflatoxinas, lo que sugiere que ciertas interacciones entre hongos pueden tener un impacto significativo en la producción de toxinas en el entorno. Estos descubrimientos resaltan la complejidad de las relaciones microbianas en los ecosistemas naturales y la importancia de comprender cómo estas interacciones pueden afectar tanto la salud humana como la animal.

Un procedimiento bastante directo para detectar toxinas fúngicas, como las producidas por especies de *Aspergillus*, es el Ensayo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), conocido por sus siglas en inglés. Este ensayo se lleva a cabo en una placa de microtitulación cuyos pocillos están cubiertos con un anticuerpo específico para la toxina que se quiere detectar, el cual está adherido a la superficie de la placa. La toxina se extrae de la muestra utilizando una mezcla de

metanol y agua, y en algunos casos, hexano. Una vez obtenida la muestra, se combina con una solución de toxina unida a una enzima, comúnmente peroxidasa. Al agregar esta mezcla a los pocillos cubiertos con el anticuerpo, tanto la toxina libre como la unida a la enzima compiten por unirse al anticuerpo. Solo una parte de estas moléculas logra unirse efectivamente al anticuerpo.

Después de eso, se realiza un lavado en la placa para eliminar cualquier exceso de reactivos, y se añade una solución que contiene el sustrato para la enzima unida. La actividad enzimática sobre este sustrato genera un cambio de color que se mide mediante la densidad óptica en un lector de placas. La intensidad del color está inversamente relacionada con la cantidad de toxina presente en la muestra o el estándar utilizado como referencia. Finalmente, se interrumpe la reacción enzimática, se registran las lecturas de densidad óptica de los pocillos que contienen la muestra, así como los controles positivos y negativos, y se calcula la concentración de la toxina en la muestra utilizando una curva estándar previamente generada con muestras de concentración conocida. Este método es muy utilizado debido a su alta sensibilidad y especificidad, así como a su relativa facilidad de implementación en comparación con otros métodos de detección de toxinas.

Además, la cromatografía de afinidad empleando una columna que contiene anticuerpos monoclonales posibilita la obtención de un eluato que contiene la toxina purificada, lo que facilita la determinación mediante fluorometría o espectrofotometría. Posteriormente, la toxina se combina con un compuesto fluorescente para confirmar su identidad.

Las aflatoxinas son consideradas carcinógenos para el hígado humano, siendo la toxina B1 la más potente, mientras que la M1 es aproximadamente diez veces menos potente. Estas toxinas tienen una interacción sinérgica con el virus de la hepatitis B, lo que significa que reducir la exposición a ellas puede disminuir la incidencia de cáncer de hígado en personas infectadas con el virus. Se encontraron aflatoxinas en el 38% de las muestras de sangre de cordón umbilical de neonatos con ictericia en Nigeria, y se han documentado casos de muerte de niños con encefalopatía hepática aguda en Malasia, cuyas muestras postmortem mostraban presencia de estas toxinas.<sup>9</sup>

### **7.2.5 Tratamiento**

El tratamiento de las infecciones por *Aspergillus*, incluidas aquellas causadas por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nomius* y *Aspergillus parasiticus*, puede variar según la gravedad de la infección, la localización anatómica y la condición del paciente.

- Tratamiento de inicio en la aspergilosis

El voriconazol es ampliamente considerado como el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva (AI), habiéndose demostrado su superioridad sobre la anfotericina B convencional en un estudio que mostró una tasa de respuesta del 53% frente al 32%, así como un aumento en la supervivencia a las 12 semanas

(71% frente a 58%). Sin embargo, el uso de voriconazol puede estar limitado en pacientes con daño hepático o aquellos que reciben medicamentos con riesgo de interacción, especialmente agentes calcineurínicos en pacientes trasplantados. La anfotericina B liposomal también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento inicial de AI, con resultados comparables a los obtenidos con voriconazol. Sin embargo, en un estudio se observó que una dosis de 10 mg/kg/día no mejoró la eficacia en comparación con una dosis de 3 mg/kg/día, y además fue peor tolerada, con una eficacia de alrededor del 50% en ambas dosis.

Un estudio que evaluó el uso de caspofungina como tratamiento de primera línea en pacientes neutropénicos de alto riesgo no alcanzó los resultados esperados, mostrando una eficacia del 33%, inferior a la deseada. Sin embargo, la caspofungina fue efectiva y segura en el tratamiento de AI confirmada microbiológicamente. Aunque existen datos limitados, no hay suficiente evidencia contrastada sobre el uso de micafungina, anidulafungina o posaconazol como tratamientos de primera línea para la AI. Estos hallazgos destacan la importancia de la elección cuidadosa del tratamiento antifúngico en función de la situación clínica individual y la necesidad de más investigaciones para establecer la eficacia de estos agentes en el tratamiento de la AI.

- Tratamiento de rescate y combinación en la aspergilosis

En casos refractarios o intolerantes de aspergilosis invasiva (AI), se pueden utilizar tratamientos de rescate como las formulaciones lipídicas de anfotericina B (AmB), voriconazol (si no se ha utilizado como tratamiento de primera línea), caspofungina, posaconazol y micafungina. Estos tratamientos han demostrado tener una frecuencia de respuesta en esta indicación del 40-50%. Aunque el itraconazol ha mostrado experiencias favorables, su uso no se recomienda debido a que su mecanismo de acción es similar al del voriconazol pero con una biodisponibilidad inferior. En general, en el tratamiento de rescate se sugiere cambiar de grupo terapéutico o utilizar una combinación de tratamientos. Se han observado respuestas favorables con la combinación de voriconazol y caspofungina en pacientes oncohematológicos y trasplantados, así como con la combinación de ambisome-caspofungina.

Un estudio prospectivo que compara voriconazol con voriconazol-anidulafungina en el tratamiento inicial de AI en pacientes con neoplasias hematológicas está actualmente en curso. Aunque el uso de combinaciones de tratamientos no está respaldado por estudios clínicos controlados, desde un punto de vista teórico se considera que la combinación de tratamientos puede ser apropiada en el tratamiento de rescate, especialmente en pacientes graves con enfermedad diseminada o afectación del sistema nervioso central (SNC).

No es posible emitir recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento de la aspergilosis invasiva (AI), ya que esta debe individualizarse en cada caso en función de la evolución clínica y radiológica del paciente. Sin embargo, se sugiere

mantener el tratamiento hasta que desaparezcan los signos radiológicos de la enfermedad, lo que generalmente requiere un mínimo de 6 a 12 semanas de tratamiento. En algunos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento con voriconazol oral durante varias semanas adicionales para asegurar la erradicación completa de posibles microfocos residuales de aspergilosis.

Aunque la monitorización de los niveles séricos de galactomanano (GM) puede ser útil para predecir la respuesta inicial al tratamiento, no se considera útil para determinar la duración óptima del tratamiento. Por lo tanto, la decisión de continuar el tratamiento más allá de las 6 a 12 semanas iniciales debe basarse en la evaluación clínica y radiológica del paciente para garantizar la erradicación completa de la infección por *Aspergillus*.

A medida que mejora el pronóstico de la aspergilosis invasiva (AI) con el tratamiento médico, las indicaciones quirúrgicas se han ido reduciendo. Sin embargo, en ciertos casos específicos, se recomienda la resección quirúrgica si la situación hematológica del paciente lo permite, especialmente en situaciones como hemoptisis masiva o secundaria a lesiones cercanas a grandes vasos, enfermedad sinusal, infiltración del pericardio, grandes vasos, hueso, tejido subcutáneo o sistema nervioso central (SNC) durante el tratamiento, siempre y cuando las lesiones sean aisladas. Un estudio limitado con pacientes de AI del SNC tratados con voriconazol mostró una mejor evolución en aquellos que fueron sometidos a cirugía, aunque algunos pacientes respondieron al tratamiento médico sin necesidad de intervención quirúrgica. En situaciones de riesgo de nuevos episodios, como quimioterapia intensiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), se puede considerar la cirugía de lesiones residuales para prevenir complicaciones.

En el caso de la aspergilosis invasiva con endocarditis, debido al pronóstico desfavorable del tratamiento médico solo, se recomienda la cirugía y la sustitución valvular o de los tejidos afectados como parte del manejo de esta forma de enfermedad. La cirugía también puede ser valorada en casos de AI con lesiones pulmonares cavitadas residuales, especialmente si se presentan hemoptisis recurrentes o amenazantes, así como episodios de sobreinfección bacteriana grave. Estas indicaciones quirúrgicas demuestran que, a pesar de la mejora en los tratamientos médicos, la cirugía sigue desempeñando un papel crucial en el manejo de complicaciones graves y específicas de la aspergilosis invasiva.

**Tabla no. 1 tratamiento Aspergilosis.**

| Situaciones clínicas                                      | Procedimiento indicado  |
|---|---|
| Lesiones próximas a grandes vasos y/o pericardio          | Resección de la lesión  |
| Afectación del pericardio                                 | Pericardiectomía  |
| Invasión de la pared torácica por lesión pulmonar         | Resección lesión torácica pulmonar y de pared (posibilidad de reconstrucción posterior)   |
| Empiema   | Drenaje mediante tubo torácico o incluso drenaje quirúrgico y toracotomía (si organizado o infiltrativo)                                |
| Hemoptisis secundaria a lesión cavitada pulmonar única    | Resección de la cavidad versus embolización   |
| Piel y tejidos blandos                                    | Desbridamiento y resección con márgenes amplios   |
| Catéteres vasculares infectados y prótesis                | Retirada de los dispositivos  |
| Endocarditis  | Resección y extirpación de la vegetación y de la válvula infectada  |
| Osteomielitis   | Desbridamiento y limpieza del tejido afecto, con posibilidad de reconstrucción posterior (injertos musculoesqueléticos, injertos óseos) |
| Afectación del sistema nervioso central                   | Resección y extirpación del tejido afecto y de las lesiones ocupantes de espacio  |
| Endoftalmitis/panoftalmitis                               | Vitrectomía, evisceración o enucleación, según los casos  |
| Obstrucción de la vía biliar extrahepática o perihepática | Resección, extirpación y desobstrucción, o bien colocación de drenajes o de <i>stents</i> intraluminales                                |

Fuente: Chiotta MI, 2020

- Tratamiento de aspergilosis en poblaciones especiales

La administración de voriconazol, posaconazol o itraconazol en pacientes con AI debe ser cuidadosamente monitorizada mediante la determinación de los niveles



séricos. Esto se debe a la variabilidad en la absorción y metabolización de estos fármacos, así como a las posibles interacciones medicamentosas que puedan surgir. En pacientes inmunodeprimidos no hematológicos, el tratamiento de la AI puede presentar características distintas. Los triazoles son inhibidores potentes de las isoformas del complejo CYP3A4 en el hígado, lo que puede incrementar significativamente las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus y ciclosporina) y los inhibidores de la enzima m-TOR (por ejemplo, everolimus y sirolimus).

Específicamente, el itraconazol puede aumentar las concentraciones séricas de ciclosporina o tacrolimus entre un 40% y un 83%. En el caso del voriconazol, se recomienda reducir la dosis del inhibidor calcineurínico entre un 50% y un 60%. La coadministración de voriconazol y sirolimus está contraindicada, aunque algunos autores han utilizado esta combinación reduciendo la dosis de sirolimus entre un 75% y un 90%. El posaconazol requiere una disminución de la dosis de tacrolimus o ciclosporina entre un 60% y un 75%. En contraste, las equinocandinas tienen pocas interacciones farmacológicas, siendo la caspofungina la más dependiente de estas interacciones, mientras que la anidulafungina presenta menos interacciones.

La administración de caspofungina puede reducir la concentración de tacrolimus en aproximadamente un 20%, mientras que la ciclosporina puede incrementar en un 35% la concentración de caspofungina. La micafungina es un inhibidor leve del enzima CYP3A, lo que puede aumentar las concentraciones de sirolimus en un 20%. Los estudios farmacocinéticos de anidulafungina han demostrado que no es necesario ajustar su dosis cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores.<sup>13</sup>

## **7.3 CAPITULO 3 MICOTOXINAS**

### **7.3.1 Generalidades de las micotoxinas.**

Los hongos son seres eucariotas cuyo material genético se encuentra dentro de un núcleo. Dependiendo de otros organismos vivos para obtener nutrientes debido a su incapacidad para producir su propio alimento por carecer de clorofila, los hongos pueden aprovecharse de los tejidos vivos de un hospedador. Esta relación puede manifestarse de diversas maneras, desde la absorción de azúcares y aminoácidos hasta la inducción de enfermedades, la producción de toxinas o la destrucción de tejidos mediante enzimas, lo que puede resultar en la muerte del hospedador.

Durante siglos, la humanidad ha sido consciente de los efectos devastadores de las micotoxinas. En la Europa medieval, las epidemias que asolaron la población, cobrando la vida de miles de personas, dejaron una marca indeleble en la historia. Entre estas enfermedades, el ergotismo destacó como una micotoxicosis desencadenada por el moho *Claviceps purpurea*, causando estragos en comunidades enteras y sembrando el terror en la población. La falta de comprensión

sobre la naturaleza de estas toxinas y su origen contribuyó a la propagación del pánico y la desesperación entre las personas afectadas.<sup>46</sup>

Sin embargo, el verdadero alcance de los peligros asociados con las micotoxinas se reveló en los albores de la década de 1960, específicamente en Gran Bretaña, donde una serie de incidentes inesperados capturaron la atención de los científicos y la comunidad médica. Estos eventos, que parecían desafiar las explicaciones convencionales, finalmente llevaron al descubrimiento de las aflatoxinas, un grupo de micotoxinas especialmente peligrosas que se encuentran en ciertos tipos de hongos.

Las micotoxinas, al ser derivadas del metabolismo secundario de los hongos, representan una seria amenaza para la salud pública y la seguridad alimentaria cuando las condiciones ambientales son propicias para su desarrollo. Por consiguiente, resulta fundamental adoptar medidas preventivas eficaces para evitar su formación y propagación. Estos compuestos químicos, originados por hongos filamentosos en entornos caracterizados por una temperatura, humedad y sustrato específicos, plantean un desafío significativo para la industria agrícola y la salud humana debido a sus efectos adversos ya confirmados.

La creciente presencia de micotoxinas en productos agrícolas genera una creciente inquietud, ya que se ha demostrado su capacidad para desencadenar una amplia gama de efectos perjudiciales, que incluyen el desarrollo de cáncer, la oncogénesis, la teratogénesis, la embriotoxicidad, la hepatotoxicidad, y la alteración de los sistemas hormonal, respiratorio e inmunológico.

A pesar de la identificación de hongos con potencial para producir micotoxinas, no se puede asumir automáticamente la presencia de estas sustancias en el sustrato. Los requerimientos fisiológicos y nutricionales asociados con la producción de micotoxinas suelen ser más rigurosos y específicos que los necesarios para el mero crecimiento del hongo. Además, no todos los individuos de numerosas especies poseen la capacidad de sintetizar toxinas; diversos factores ambientales como la temperatura, la humedad y la actividad de diferentes insectos pueden influir en la propagación y el desarrollo del hongo, así como en la generación de micotoxinas.

A pesar de la identificación de hongos con potencial para producir micotoxinas, no se puede asumir automáticamente la presencia de estas sustancias en el sustrato. Los requerimientos fisiológicos y nutricionales asociados con la producción de micotoxinas suelen ser más rigurosos y específicos que los necesarios para el mero crecimiento del hongo. Además, no todos los individuos de numerosas especies poseen la capacidad de sintetizar toxinas; diversos factores ambientales como la temperatura, la humedad y la actividad de diferentes insectos pueden influir en la propagación y el desarrollo del hongo, así como en la generación de micotoxinas.

Los hongos productores de toxinas tienen la capacidad de prosperar en un amplio espectro de temperaturas, que va desde -3 hasta 40 °C, y pueden tolerar un amplio rango de pH, usualmente entre 3 y 8. No obstante, su óptimo de desarrollo tiende a situarse en torno a un pH cercano a 5, junto con una actividad de agua que oscila



entre 0.77 y 0.99, o incluso mayor. Estos parámetros ambientales juegan un papel crucial en la determinación de la producción de micotoxinas, subrayando la complejidad involucrada en la evaluación y gestión de riesgos asociados con la contaminación micotóxica en alimentos y otros sustratos.<sup>49</sup>

Las micotoxinas más significativas en el ámbito agroalimentario incluyen las aflatoxinas, fumonisinas, ocratoxinas, patoina, tricocenteno y zearalenona. Estas son producidas principalmente por especies de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*, siendo estas últimas las más comunes.

En aquel momento, se produjo un brote de una enfermedad poco común cuya causa no se comprendía y que resultó en la muerte de numerosos bovinos, ovinos, pollos y pavos. Debido a que la especie aviar fue la primera en manifestar los síntomas, se le denominó "Enfermedad X de los Pavos". Los científicos de esa época determinaron que la causa estaba vinculada al alimento, específicamente a una harina de maní importada de Brasil. Durante la investigación, se aisló una sustancia que se producía como resultado del crecimiento de un hongo. Al administrarse esta sustancia a animales sanos, se manifestaron síntomas compatibles con la enfermedad desconocida, lo que demostró que la sustancia había sido generada por una cepa de *Aspergillus flavus*. De esta cepa surgió el nombre "Aflatoxinas".

El crecimiento de hongos y la generación de micotoxinas están influidos por una amplia gama de variables, que incluyen la humedad, la temperatura, la disponibilidad de oxígeno, el tiempo que el hongo necesita para desarrollarse, la composición del sustrato, así como las lesiones en los granos ocasionadas por insectos y el daño mecánico o térmico.<sup>46</sup>

Además, la cantidad de esporas fúngicas y la interacción entre distintas cepas de hongos también tienen un impacto significativo en este proceso. A medida que se avanza en la comprensión del problema, se reconoce cada vez más la importancia de las características genéticas en la determinación de la respuesta de los hongos ante las condiciones ambientales y los sustratos disponibles. Esta diversidad de factores pone de relieve la complejidad asociada con el control y la prevención de la proliferación de hongos y la formación de micotoxinas, especialmente en entornos tropicales como los nuestros, donde las condiciones son particularmente propicias para su desarrollo.

Existen numerosos elementos que influyen en el proceso de propagación de hongos y en la contaminación por micotoxinas. Entre los factores principales se incluyen:

**Tabla no. 2 Generalidades de las micotoxinas.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Factores biológicos          | Son aquellas cosechas compatibles y susceptibles al desarrollo de hongos, los cuales son capaces de producir micotoxinas.   |
| Factores físicos             | Tienen influencia en el desarrollo de Micotoxinas como la humedad, temperatura (En general, la producción es máxima entre los 24° C y los 28° C, que corresponden a temperaturas ambiente tropicales) y los daños ocasionados por los insectos y pájaros.   |
| Almacenamiento               | Se deben considerar varios factores como la infraestructura, temperatura ambiental, humedad, ventilación, condensación, presencia de insectos o plagas, limpieza, tiempo de almacenaje, detección y movimiento.   |
| Procesamiento y distribución | Procesos de removimiento de cáscaras y aceites, condiciones de humedad en el proceso de peletizado, empaque adecuado y pruebas de determinación de presencia de Micotoxinas, factor importantísimo para el adecuado control de los niveles de Micotoxinas, es el muestreo en los embarques y el análisis de las muestras, siendo los principales puntos críticos en el proceso de la recepción del grano. |

Fuente: Wild Cp, 2019

### **7.3.2 Hongos que producen toxinas**

- **Fusarium:** El grupo de hongos filamentosos conocido como Fusarium está ampliamente distribuido en el suelo y las plantas. Debido a su capacidad para crecer a 37°C, se les considera oportunistas y pueden causar infecciones sistémicas en pacientes inmunocomprometidos, lo que a menudo resulta en una alta tasa de mortalidad. Algunas de las especies de Fusarium producen toxinas que pueden afectar tanto a los humanos como a los animales. Aunque se han descrito más de 100 especies de Fusarium, solo alrededor de 12 se consideran patógenas para los seres humanos. Entre estas especies, se destacan F. verticillioides, F. solani, F. oxysporum y F. verticilloides, en orden decreciente de frecuencia.<sup>43</sup>

**Figura no. 9 Hongos que producen toxinas.**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>División</b> | <i>Ascomycota</i>  |
| <b>Clase</b>    | <i>Euascmycetes</i>  |
| <b>Orden</b>    | <i>Hypocreales</i>   |
| <b>Familia</b>  | <i>Hypocreaceae</i>  |
| <b>Género</b>   | <i>Fusarium</i>  |
| <b>Especies</b> | <i>F. oxysporum, F. solani, F. verticilloides, F. dimerum, F. chlamydosporum, etc.</i> |

Fuente: AESAN, 2021

- *Fusarium verticillioides*: Es el principal agente patógeno fúngico que afecta la producción global de maíz. Las fumonisinas son las toxinas primarias producidas por este patógeno, ya que sus genes se encuentran en el locus FUM en el cromosoma 1 de *F. verticillioides*, donde codifican las enzimas responsables de su síntesis. Sin embargo, la cantidad de fumonisinas generada varía considerablemente entre las diferentes cepas del hongo. Se han identificado tres vías de infección del *Fusarium* en el maíz, las cuales no son mutuamente excluyentes, ya que en el campo las plantas pueden estar afectadas por más de una vía. Estas rutas comprenden la infección sistémica de las plantas, la infección de la mazorca a través del estigma y la infección de la mazorca y el tallo debido a daños mecánicos.

La infección sistémica ocurre durante la germinación cuando la semilla está contaminada, y el agente infeccioso penetra directamente en el pericarpio y las células de la epidermis de la raíz. Los signos de este tipo de infección pueden variar considerablemente, desde la ausencia de síntomas en las plantas hasta niveles significativos de descomposición y marchitamiento. No obstante, se ha observado que la infección sistémica sin síntomas se caracteriza por la invasión de ciertos tejidos, un crecimiento intercelular limitado de hifas y la proliferación del hongo en un número reducido de células sin extenderse a otras.

Bajo el microscopio, la fiálide se caracteriza generalmente por su delgadez y su forma de botella, pudiendo ser simple o ramificada, corta o larga, y monofialídica (donde emergen esporas de un solo poro de la fiálide) o polifialídica (donde emergen de varios poros). Los macroconidios tienen una forma de medialuna, son hialinos y presentan septos. Para una correcta identificación, resulta crucial considerar el largo, ancho, curvatura, cantidad de septos, agrupaciones mucoides (esporodoquios) y características detalladas de las células de los extremos, como la célula apical y el pie.<sup>50</sup>

**Figura no. 10 Imagen microscópica de *Fusarium verticillioides*.**



Fuente: Gomez, 2021

- *Aspergillus*: El género *Aspergillum*, junto con *Fusarium* y *Penicilium*, forma parte de los hongos que comúnmente infectan el maíz y, a su vez, producen micotoxinas. La mayoría de las especies de *Aspergillum* son hongos filamentosos saprófitos, lo que les confiere una importante función ecológica en la descomposición de materia orgánica. Estos hongos se encuentran ampliamente distribuidos en el suelo y en diversos entornos, y se reproducen mediante conidios, que germinan para formar hifas. Para su crecimiento óptimo, requieren una humedad relativa que oscila entre el 70% y el 90%, así como un contenido de humedad en la semilla que se sitúa entre el 15% y el 20%, junto con un rango de temperatura bastante elevado.

Un enfoque molecular para identificar las distintas especies dentro del género *Aspergillus* consiste en utilizar el gen de la calmodulina (CaM), así como los fragmentos correspondientes a la región de los espaciadores internos de la transcripción (ITS) y el gen regulador de la ruta biosintética de aflatoxinas (aflR).

- *Aspergillus flavus*: Es un hongo común, filamentoso, transparente y saprofito que se encuentra en todo el mundo. Está compuesto por hifas transparentes con septos y puede reproducirse tanto sexualmente, con la formación de ascosporas dentro de ascas, como asexualmente, con la producción de conidios. Sus colonias tienen un rápido crecimiento, normalmente entre 3 y 5 días, y al principio aparecen de color blanco-amarillento con una textura algodonosa, para luego volverse pulverulentas y adquirir tonalidades verdosas o verde-amarillentas.

Aunque *Aspergillus flavus* se considera la especie con la mayor capacidad para producir aflatoxinas, existen cepas de *A. flavus* que no tienen esta capacidad aflatoxigénica, así como otras especies de *Aspergillus* que sí producen aflatoxinas, como *A. parasiticus* y *A. nonius*. Estos hongos generan

micotoxinas como las aflatoxinas y el ácido ciclopiazónico. Las aflatoxinas, cuando se inhalan, ingieren o absorben a través de la piel, muestran una potente actividad hepatotóxica, teratogénica, inmunosupresora y mutagénica.

El periodo de floración es cuando es más susceptible a la entrada de este agente patógeno, especialmente después de la polinización y hasta que los estigmas se marchitan. La presencia de daños por insectos también facilita su aparición.

- *Aspergillus parasiticus*: Es una especie de hongo filamentoso que pertenece al género *Aspergillus*, el cual incluye varias especies reconocidas por su capacidad para generar micotoxinas. Se distingue por tener conidióforos ramificados que forman cabezas conidiales densas y esféricas. Las colonias de este hongo en medios de cultivo suelen mostrar un tono verdiazul o grisáceo, con una textura aterciopelada. Se encuentra comúnmente en el suelo, la vegetación en descomposición y diversos materiales orgánicos. También puede colonizar alimentos y piensos, especialmente granos y nueces. El estrés ambiental puede incrementar la producción de aflatoxina por parte de este hongo, lo cual puede ocurrir cuando crece en plantas dañadas debido a condiciones climáticas adversas, sequías, la presencia de insectos o aves.
- *Aspergillus nomius* y *Aspergillus tamaraii*: Son cepas de *Aspergillus* que presentan características fenotípicas similares a *Aspergillus flavus*. Durante la última década, varios informes de casos han identificado a *A. nomius* y *A. tamaraii* como agentes causales de infecciones en seres humanos. Mediante la secuenciación de genes ITS,  $\beta$ -tubulina y calmodulina, se ha logrado identificar a *Aspergillus nomius* y *Aspergillus tamaraii* como responsables de infecciones humanas en varios informes de casos durante los últimos años. La epidemiología y el espectro clínico de la enfermedad causada por *A. nomius* y *A. tamaraii* son comparables a los observados en infecciones producidas por *A. flavus*.<sup>50</sup>

### 7.3.3 Tipos y descripción de las micotoxinas.

Las toxinas fúngicas más importantes en el ámbito agrícola y alimentario incluyen las Aflatoxinas, Fumonisinias, Ocratoxinas A, Desoxinivalenol, Tricocenteno y Zearalenona. Los géneros de hongos más frecuentemente relacionados son *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*.

- Fumosinas:

En 1998, un grupo de científicos sudafricanos extrajo, aisló y purificó las fumonisinas de cultivos de *F. verticillioides* como parte de sus investigaciones para identificar el agente causal de la leucoencefalomalacia equina, una enfermedad atribuida al consumo de granos de maíz contaminados por moho. Durante ese mismo año, se

logró determinar la estructura química de esta sustancia, y desde entonces se han descubierto alrededor de 60 moléculas diferentes de fumonisinas.

Entre las fumonisinas más significativas se destacan la B1, B2 y B3 por su capacidad para provocar enfermedades graves en los seres humanos. Se ha observado que la fumonisina B1 es la más estudiada, representando el 75% del total de fumonisinas. Además, el pH del entorno influye en la síntesis de fumonisinas, y se observa una producción notable de la toxina en condiciones ácidas, alrededor de pH 4.5.

El nivel de nitrógeno en el medio de cultivo afecta la síntesis de fumonisinas, ya que la presencia de amonio inhibe la producción de esta toxina. Además, cuando la relación carbono:nitrógeno es baja, se reduce la síntesis de fumonisinas. Por otro lado, el tipo de carbohidrato presente también tiene un impacto en la producción de la toxina; por ejemplo, cuando el hongo crece en amilopectina o dextrina, sus concentraciones aumentan, mientras que disminuyen cuando el hongo crece en presencia de amilasa.

Las micotoxinas mencionadas son producidas por varios hongos, incluyendo *Alternaria*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium proliferatum*, y otros, cuando se desarrollan en gramíneas y granos. Entre ellas, las FB1 y FB2 destacan por su importancia desde el punto de vista toxicológico, mientras que las FB3, FB4, FA1 y FA2 se encuentran en niveles muy bajos y son menos tóxicas. Estas toxinas afectan la síntesis de esfingolípidos y han sido vinculadas al cáncer de esófago en seres humanos. En animales, desencadenan una variedad de síndromes, tales como neurotoxicidad (leucoencefalomalacia), nefrotoxicidad, edema pulmonar y cerebral, hepatotoxicidad, y lesiones cardíacas. Los órganos más afectados incluyen el cerebro, los pulmones, el hígado, los riñones, y el corazón.

Se encuentra en proceso una investigación destinada a comprender mejor la relación entre el consumo frecuente de tortillas y la presencia de la micotoxina fumonicina en el maíz. Esta toxina posee la capacidad de inhibir el ácido fólico, lo que potencialmente puede resultar en deficiencias de folatos. Estas deficiencias, a su vez, pueden ocasionar irregularidades en el tubo neural, especialmente espina bífida, lo que resalta la importancia de comprender los riesgos asociados con el consumo de alimentos contaminados con micotoxinas.

En cuanto a las ocratoxinas, son principalmente producidas por *Penicillium viridicatum*, *P. cyclopium* y *Aspergillus ochraceus*. Estas micotoxinas son derivadas del 3-4-dihidrometil-isocumarin, unidas mediante un enlace amido a un grupo amino de la l-b-fenilalanina y se designan como A, B, C y D. La Ocratoxina A (OTA) es la más común, la más tóxica y relativamente estable. Las ocratoxinas son neurotóxicas, nefrotóxicas, inmunotóxicas, carcinogénicas y teratogénicas, y poseen un efecto hemorrágico y congestivo. Además, alteran el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que puede provocar una acumulación de glucógeno en el hígado.<sup>17</sup>

- El deoxinivalenol

El deoxinivalenol es una micotoxina que se produce principalmente por dos hongos pertenecientes al género *Fusarium*: *Fusarium graminearum*, predominante en áreas templadas y húmedas de cultivo con una temperatura óptima de 25°C y humedad relativa superior al 88%, y *Fusarium culmorum*, común en regiones con condiciones ambientales frías y húmedas, con una temperatura óptima de 21°C y humedad relativa superior al 87%. Esta micotoxina se considera una típica "micotoxina de campo" ya que se forma principalmente en el cultivo de cereales, especialmente trigo y maíz, aunque también puede surgir durante la recolección, transporte, almacenamiento y secado debido a prácticas de higiene y manipulación inadecuadas de los cereales.

Las condiciones climáticas durante el crecimiento de las plantas, especialmente durante la floración, ejercen una gran influencia en la producción de micotoxinas por parte de los hongos *Fusarium*. Además, los daños físicos a los cultivos, causados por golpes, ataques de insectos, roedores, aves, entre otros, promueven la proliferación de hongos y la consiguiente producción de micotoxinas, como el deoxinivalenol. Es importante destacar que el deoxinivalenol es una micotoxina termoestable, capaz de persistir durante el procesamiento de los alimentos, incluso a temperaturas de hasta 180°C.<sup>44</sup>

- Zearalenona

La zearalenona es una micotoxina, una toxina generada por hongos que infectan los cereales y los alimentos elaborados a partir de cereales. Su consumo prolongado en alimentos contaminados con altas cantidades de zearalenona puede generar toxicidad crónica en los seres humanos a lo largo del tiempo.

La zearalenona se desarrolla principalmente durante la fase post-cosecha de diversos cereales, principalmente maíz y trigo, aunque también afecta a otros como cebada, avena, arroz, sorgo y soja, debido a prácticas deficientes de higiene y conservación durante el transporte y almacenamiento de los granos. Además, puede originarse debido a condiciones climáticas propicias para la proliferación del hongo. Por lo general, se encuentra en el maíz en compañía de otras micotoxinas, principalmente tricotecenos como el deoxinivalenol.

Las condiciones climáticas durante la cosecha y especialmente durante la post-cosecha ejercen una influencia significativa. Por esta razón, la zearalenona tiene una amplia distribución en países cálidos de América del Norte, pero también se presenta en menor medida en naciones desarrolladas como Japón y en Europa, donde el maíz se cultiva en climas templados y húmedos. Además, los daños físicos en las cosechas, como golpes, ataques de insectos, roedores, aves, entre otros, favorecen la proliferación de hongos y la producción consiguiente de micotoxinas. Esta micotoxina es termoestable y mantiene su presencia incluso a temperaturas de congelación de -15°C. Además, temperaturas por debajo de los 10°C y una humedad inferior al 33% son condiciones óptimas para la estabilidad en la producción de zearalenona.



La zearalenona puede ingresar a la cadena alimentaria y llegar al ser humano mediante el consumo directo de cereales y productos derivados de los cereales. Sin embargo, dado que se metaboliza y elimina rápidamente en los animales, los residuos de zearalenona en alimentos de origen animal como carne, leche, huevos, entre otros, son mínimos y no representan una contribución significativa a la exposición humana a esta micotoxina.

- Aflatoxinas

El término "aflatoxinas" emergió a principios de la década de 1960 cuando se detectaron muertes masivas de pavos, patos y otros animales domésticos a causa de una enfermedad denominada "enfermedad X de los pavos". Esta afección se atribuyó a la presencia de toxinas de *A. flavus* en harina de maní importada de Sudamérica. Los hongos responsables de la producción de aflatoxinas se encuentran ampliamente distribuidos en todo el mundo, abarcando una variedad de climas que van desde templados hasta tropicales. Estos hongos tienen la capacidad de generar aflatoxinas tanto antes como después de la cosecha, afectando diversos alimentos y piensos, especialmente semillas oleaginosas, nueces comestibles y cereales.

Las aflatoxinas, producidas por los hongos *Aspergillus flavus*, *parasiticus* y *nomius*, representan una preocupación significativa en la seguridad alimentaria y la salud pública. Su presencia en los alimentos y piensos plantea riesgos graves para la salud humana y animal, ya que estas toxinas pueden causar enfermedades graves, incluidas enfermedades hepáticas y carcinogenicidad.

La amplia distribución geográfica de los hongos productores de aflatoxinas, junto con su capacidad para prosperar en diversas condiciones climáticas, subraya la importancia de implementar medidas preventivas y de control para reducir la exposición a estas sustancias tóxicas.

Se ha observado que *A. flavus* puede desarrollarse en un rango de temperaturas que va desde los 10 hasta los 43°C. La tasa de crecimiento óptima, alcanzando hasta 25 mm al día, se registra a una temperatura ligeramente superior a los 30°C. En cuanto a la producción de aflatoxinas, *A. flavus* es capaz de generarlas en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 15 hasta los 37°C. No es factible establecer una temperatura óptima precisa para la producción de toxinas, aunque se ha reportado que la producción es significativamente mayor en el rango de 20 a 30°C en comparación con temperaturas más altas o más bajas.

Seis subtipos de aflatoxinas han sido identificados: B1, B2, G1, G2, M1 y M2. La aflatoxina B1 destaca como la más prevalente en condiciones naturales y la más tóxica y carcinogénica, ejerciendo un impacto especialmente nocivo en el hígado. La secuencia de toxicidad y carcinogenicidad de las aflatoxinas sigue el orden B1 > G1 > B2 > G2. En humanos, las aflatoxinas se han asociado con numerosos casos de intoxicaciones masivas, causando hepatitis aguda en diferentes áreas de la India, el Sudeste Asiático y África tropical y ecuatorial. Se cree que también agravan enfermedades relacionadas con la desnutrición, como el kwashiorkor en niños. Es



altamente probable que contribuyan, junto con otros factores, a las elevadas tasas de cáncer de hígado observadas en estas regiones.

Desde 1988, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a la aflatoxina B1 como carcinógeno humano. Las aflatoxinas muestran resistencia a los métodos convencionales de procesamiento de alimentos, y el tostado de frutos secos es el único tratamiento que las destruye parcialmente. La eliminación total de las aflatoxinas requiere medidas extremadamente drásticas, como el uso de amoníaco o hipoclorito, métodos que no son adecuados para alimentos destinados al consumo humano.

Además de lo mencionado anteriormente, la frecuencia se ve impulsada por la infestación de plagas de insectos que prosperan en condiciones particulares, como la fecha y la densidad de siembra, así como una alta presencia de malezas. Durante el almacenamiento, factores como la elevada temperatura y humedad, la ventilación inadecuada y la presencia inicial de esporas del campo también influyen en el aumento de la producción de micotoxinas en los granos de maíz.<sup>17</sup>

**Tabla no. 3 Tipos y descripción de las micotoxinas.**

| <b>Especie de moho</b>                           | <b>Micotoxinas producidas</b>             |
|--|---|
| <b>Aspergillus parasiticus</b>                   | Aflatoxinas B1, B2, G1 y G2               |
| <b>Aspergillus flavus</b>                        | Aflatoxinas B1 y B2                       |
| <b>Fusarium sporotrichioides</b>                 | Toxina T-2                                |
| <b>Fusarium graminearum</b>                      | Desoxinivalenol (o nivalenol) Zearalenona |
| <b>Fusarium moniliforme (F. verticillioides)</b> | Fumonisina B1                             |
| <b>Penicillium verrucosum</b>                    | Ocratoxina A                              |
| <b>Aspergillus ochraceus</b>                     | Ocratoxina A                              |

Fuente: Spencer Smith, 2019

### **7.3.4 Efectos de las micotoxinas en humanos.**

**Tabla no. 4 efectos de las micotoxinas en humanos**

| <b>MICOTOXINAS</b>     | <b>AFECCIONES</b>   |
|------------------------|---|
| <b>Aflatoxinas B1</b>  | Inducción de cáncer hepático, se excretada por leche como aflatoxina M1, pasa al feto.  |
| <b>Aflatoxinas M1</b>  | Inducción de cáncer hepático, excretada en leche materna, pasa al feto.   |
| <b>Desoxinivalenol</b> | Diarrea, náuseas, vomitos, cefalalgia, dolor abdominal, anorexia, escalofríos, convulsiones, vértigo; inmunotoxicidad.            |
| <b>Fumonisinias</b>    | Lesiones precancerosas en esófago.  |
| <b>Ocratoxina A</b>    | Nefropatía endémica de los Balcanes, Túnez y Escandinavia; excreción por leche materna, pasa al feto; tumores en tracto urinario. |

Fuente: Cao W, 2022

### 7.3.5 Prevención

Se han propuesto diversas estrategias para contrarrestar los efectos negativos de estos metabolitos no deseados. Entre estas estrategias se incluyen el uso de agentes inhibidores de hongos, el aumento de los niveles de proteínas, vitaminas y energía en las dietas, la selección genética, así como tratamientos físicos, químicos y biológicos de las materias primas. Estos enfoques han mostrado resultados alentadores en condiciones experimentales, aunque su aplicación en granjas comerciales aún requiere validación.

Recientemente, en esta área, se ha incrementado considerablemente el interés en el uso de sustancias descontaminantes, tanto naturales como sintéticas, denominadas secuestrantes, que tienen la capacidad de bloquear la actividad de estos metabolitos, contrarrestando así su toxicidad. Estos secuestrantes incluyen una variedad de productos como arcillas, zeolitas de origen volcánico, bentonitas, carbón activado, aluminosilicatos y compuestos derivados de la pared celular de levaduras.<sup>24</sup>

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), que ha evaluado las micotoxinas durante varios años, sostiene que la presencia de mohos y micotoxinas puede mitigarse mediante la implementación de diversas medidas preventivas, tanto antes como después de la cosecha. Entre estas medidas se incluyen prácticas apropiadas de control de plagas y enfermedades, así como buenas prácticas durante la cosecha, el secado y el almacenamiento.<sup>30</sup>

Como mencionamos anteriormente, una estrategia para enfrentar los riesgos relacionados con la contaminación de micotoxinas implica la implementación de un

sistema integrado de prevención y control. Los programas de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC), recomendados por la JRCFA, han demostrado ser efectivos para abordar los riesgos vinculados con la posible contaminación de productos alimenticios y sustancias químicas nocivas.

El sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC) es un método que identifica, evalúa y gestiona los peligros significativos para la seguridad alimentaria. Este enfoque estructurado y sistemático se aplica en todas las etapas del proceso de producción de alimentos, desde la producción hasta el consumo final. Requiere un entendimiento profundo de las relaciones causa-efecto para abordar los riesgos de manera proactiva y dinámica, y constituye un componente fundamental de la Gestión de la Calidad Total (GCT). El sistema de APPCC se apoya en la implementación de sólidos sistemas de gestión de calidad, como las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), las Buenas Prácticas de Higiene (BPH), las Buenas Prácticas Agrícolas (BPA) y las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA).<sup>45</sup>

**Tabla no. 5 análisis de peligros y puntos críticos de control para combatir las micotoxinas en cereales**

| Pasos      | Alimentos                                       | Riesgo  | Acción correctiva   |
|------------|---|---|---|
| Precosecha | Granos de cereales, oleaginosas, nueces, frutas | Infección con mohos con subsiguiente formación de micotoxinas | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Utilizar variedades resistentes para el cultivo</li> <li>-Reforzar los programas efectivos contra el control de plagas</li> <li>-Mantener adecuados horarios de riego</li> <li>-Buenas practicas de labranza, rotación de cultivos, etc.</li> </ul> |
| Cosecha    | Granos de cereales, oleaginosas, nueces, frutas | Incremento de la formación de micotoxinas                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tiempos apropiados de cosecha</li> <li>-Mantener bajas temperaturas si es posible</li> <li>-Remover materiales extraños</li> <li>-Secar rápidamente por debajo de 10% de humedad</li> </ul>   |
| Poscosecha | Granos de cereales, oleaginosas, nueces, frutas | Incremento y/o presencia de micotoxinas                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Proteger los productos almacenados de humedad, insectos, factores ambientales, etc.</li> <li>-Almacenar los productos sobre superficies limpias y secas</li> </ul>  |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Poscosecha,<br>procesamiento<br>y<br>manufacturación | Granos de cereales,<br>oleaginosas, nueces,<br>frutas | Contaminación<br>conducida por<br>micotoxinas | -Evaluar todos los<br>ingredientes<br>añadidos<br><br>-Monitorear las<br>operaciones de<br>procesamiento y<br>manufacturación<br>para mantener la alta<br>calidad de los<br>productos<br><br>-Seguir buenas<br>practicas de<br>manufacturación |
|--|---|---|--|

Fuente: Requena F, 2022

## 7.4 CAPITULO 4 AFLATOXINAS

### 7.4.1 Origen

Las aflatoxinas son metabolitos tóxicos producidos por hongos filamentosos, principalmente por cepas de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Estos compuestos, de bajo peso molecular (generalmente 300 a 400 Daltons), son el resultado del metabolismo secundario de estos hongos y pueden tener efectos adversos en la salud humana y animal. Debido a su potencial carcinogénico, hepatotóxico y teratogénico, las aflatoxinas son consideradas peligrosas y su presencia en alimentos y piensos está regulada internacionalmente para proteger la salud pública y animal.

Las aflatoxinas son consideradas contaminantes inevitables de alimentos por la Organización para la Agricultura y la Alimentación de las Naciones Unidas (FAO), debido a la amplia distribución de los hongos productores en todo el mundo. Estos hongos, como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nomius*, *Aspergillus parasiticus*, se dispersan a través del aire, el suelo y los insectos, lo que facilita su presencia en una variedad de alimentos. Su capacidad para crecer en condiciones tropicales y subtropicales, así como en una amplia gama de condiciones ambientales, hace que muchos productos alimenticios sean susceptibles a la contaminación. Los alimentos que pueden ser afectados incluyen maní, semilla de algodón, maíz, sorgo, arroz, trigo, cebada, avena, nueces, almendras e higos, entre otros. <sup>29</sup>

Debido a su potencial toxicidad, es crucial implementar medidas de control y monitoreo para reducir la exposición a las aflatoxinas en los alimentos. Esto incluye prácticas agrícolas adecuadas, almacenamiento adecuado de alimentos y regulaciones que limiten los niveles de aflatoxinas en los productos alimenticios para proteger la salud pública y animal.

La contaminación por aflatoxinas puede ocurrir tanto en el campo antes de la cosecha como durante la cosecha y el almacenamiento de los cultivos. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha establecido una relación causal entre la exposición a las aflatoxinas y el cáncer, especialmente en el caso de la Aflatoxina B1. Esta aflatoxina ha sido clasificada como un carcinógeno de clase 1 debido a su capacidad demostrada para causar cáncer en humanos y animales de experimentación. Se considera el hepatocarcinógeno más potente en base a evidencia epidemiológica y experimental.

Las aflatoxinas, producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, son micotoxinas altamente tóxicas. Estos hongos pueden crecer en una variedad de sustratos, incluyendo el suelo, vegetación en descomposición, heno y cereales. Debido a su capacidad para contaminar una amplia gama de alimentos, las aflatoxinas representan un riesgo significativo para la seguridad alimentaria y la salud pública. Los cultivos más afectados por *Aspergillus* spp. incluyen cereales como maíz, sorgo, trigo y arroz, semillas oleaginosas como soja, cacahuete, girasol y algodón, especias como chile, pimienta negra, coriandro, cúrcuma y jengibre, y nueces de árbol como pistacho, almendra, nuez, coco y nuez del Brasil. Debido a la resistencia de estos hongos y su capacidad para crecer en una variedad de condiciones ambientales, la prevención de la contaminación por aflatoxinas es un desafío importante en la producción y almacenamiento de alimentos.

Las aflatoxinas también pueden aparecer como aflatoxina M1 en la leche de animales que han sido alimentados con comida contaminada. Grandes cantidades de aflatoxinas pueden provocar una toxicidad aguda conocida como aflatoxicosis, que puede ser letal, principalmente debido a daños en el hígado. Se ha comprobado que las aflatoxinas son genotóxicas, es decir, causan daño al ADN, y han demostrado inducir cáncer en diversas especies animales. Además, existen pruebas que sugieren que las aflatoxinas pueden causar cáncer de hígado en los seres humanos.<sup>47</sup>

Las aflatoxinas son metabolitos secundarios, lo que significa que no son necesarios para el crecimiento del hongo que los produce, sino que son productos finales de diversas rutas metabólicas. Pueden actuar como factores reguladores del crecimiento, productos de reserva utilizados en varias rutas metabólicas o incluso como agentes venenosos que protegen al hongo contra la predación y la competencia. Desde el punto de vista químico, las aflatoxinas son estables en los alimentos y resistentes a la degradación bajo procedimientos de cocción normales, lo que hace que sea difícil eliminarlas una vez que están presentes. Su resistencia a la degradación contribuye a su persistencia en los alimentos y representa un desafío significativo en términos de seguridad alimentaria y salud pública.

Las aflatoxinas pertenecen a la familia de las difuranocumarinas y se clasifican en dos grandes grupos según su estructura química. El primer grupo es la serie 1 de difuro-cumaro-ciclo-pentanonas, que incluye AFB1, AFB2, AFB2A, AFM1, AFM2, AFM2A y aflatoxicol. El segundo grupo es la serie 2 de difuro-cumaro-lactonas, que comprende AFG1, AFG2, AFG2A, AFGM1, AFGM2, AFGM2A y AFB3. Sin embargo, las más importantes son B1, B2, G1 y G2, que se distinguen por su color fluorescente bajo la luz ultravioleta (B: "blue", azul y G: "green", verde). La Aflatoxina B1 se sintetiza a través de la ruta metabólica de los policétidos, que implica diversas reacciones como condensación, oxidación, reducción, alquilación y halogenación. Estas reacciones conducen a la formación de una molécula que consta de un anillo cumarín unido a una unidad bishidrofurano y a una ciclopentanona.

Las aflatoxinas B1, B2, G1 y G2 son las más estudiadas y conocidas debido a su importancia en la toxicología alimentaria. La Aflatoxina B1 es la más tóxica y carcinogénica de todas, y se considera responsable de la mayoría de los efectos adversos para la salud asociados con la exposición a las aflatoxinas. Su capacidad para inducir mutaciones en el ADN la convierte en un potente agente cancerígeno, especialmente en el hígado. La Aflatoxina B2, aunque menos tóxica que la B1, también es carcinogénica. Las Aflatoxinas G1 y G2 son menos comunes y menos tóxicas que las B1 y B2, pero también se consideran carcinogénicas. La clasificación de las aflatoxinas según su estructura química y su actividad biológica es crucial para comprender su impacto en la salud y para desarrollar estrategias efectivas de detección y control en la cadena alimentaria.<sup>29</sup>

#### **7.4.2 Características químicas**

La estructura química de las aflatoxinas ha sido determinada como cumarinas sustituidas, que contienen anillos de bifurano y una configuración de tipo lactona. La mayoría de las aflatoxinas son poco solubles en agua, pero pueden extraerse con disolventes orgánicos como el cloroformo o el metanol. Las aflatoxinas purificadas en forma cristalina son bastante termorresistentes, lo que significa que pueden resistir altas temperaturas. También son estables en un rango de pH entre 3 y 10, y sus puntos de fusión son superiores a los 250°C, lo que las hace extremadamente estables en condiciones ambientales naturales. Esta estabilidad hace que sea muy difícil eliminarlas una vez que se han producido, lo que representa un desafío significativo para la seguridad alimentaria y la salud pública.

La estabilidad de las aflatoxinas en condiciones ambientales contribuye a su persistencia en los alimentos y a su capacidad para causar daños a largo plazo. Aunque son termorresistentes y estables en un amplio rango de pH, las aflatoxinas pueden ser degradadas por ciertos procesos de procesamiento y almacenamiento de alimentos, como el tratamiento térmico y la fermentación. Sin embargo, estas técnicas no siempre son efectivas para eliminar por completo las aflatoxinas, lo que subraya la importancia de implementar medidas preventivas en la producción y el procesamiento de alimentos para reducir la contaminación por aflatoxinas.<sup>19</sup>



De manera natural, se sintetizan cuatro tipos principales de aflatoxinas: B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) y G2 (AFG2). Las aflatoxinas del tipo B, que emiten fluorescencia azul, se caracterizan por poseer un anillo de ciclopentanona fusionado al anillo de lactona, mientras que las aflatoxinas del tipo G, que emiten fluorescencia verde, fusionan en su lugar otro anillo de lactona. Además de estas aflatoxinas principales, existen otros metabolitos derivados como AFM, AFP y AFQ, que resultan de la hidroxilación en diferentes puntos de la estructura molecular de las cuatro aflatoxinas principales. Estas hidroxilaciones pueden ser el resultado de la acción del metabolismo animal o microbiano, así como de procesos realizados en laboratorio.

Por otra parte, algunas especies de *Aspergillus* producen precursores de las aflatoxinas, como la esterigmatocistina producida por *A. versicolor* y *A. nidulans*. Estos precursores tienen un carácter tóxico y son útiles como modelos de sistemas fúngicos en los estudios de la regulación de la biosíntesis de aflatoxinas. El conocimiento de la biosíntesis y los metabolitos derivados de las aflatoxinas es fundamental para comprender su toxicidad, su presencia en los alimentos y los métodos para controlar su contaminación en la cadena alimentaria.<sup>31</sup>

Las aflatoxinas son compuestos químicamente estables en los alimentos y resistentes a la degradación bajo procedimientos de cocción normales, lo que hace difícil eliminarlas una vez que están presentes. Estas toxinas son inodoras, insípidas e incoloras. Pertenecen a la familia de las difuranocumarinas y se clasifican en dos grandes grupos según su estructura química: la serie 1 de difuro-cumaro-ciclopentanonas (AFB1, AFB2, AFB2A, AFM1, AFM2, AFM2A y aflatoxicol) y la serie 2 de difuro-cumaro-lactonas (AFG1, AFG2, AFG2A, AFGM1, AFGM2, AFGM2A y AFB3). Las dos principales especies de *Aspergillus* que producen aflatoxinas son *A. flavus*, que origina únicamente aflatoxinas B1 y B2, y *A. parasiticus*, que puede producir aflatoxinas B y G. Sin embargo, las más importantes son B1, B2, G1 y G2, que se distinguen por su color fluorescente bajo la luz ultravioleta (B: "blue", azul y G: "green", verde). El conocimiento detallado de la estructura y clasificación de las aflatoxinas es esencial para comprender su toxicidad y desarrollar estrategias eficaces de detección y control en la cadena alimentaria.

Las aflatoxinas M1 y M2 son productos hidroxilados del metabolismo oxidativo de las aflatoxinas B1 y B2, respectivamente. Estos metabolitos pueden eliminarse en la leche, tanto en humanos como en animales. Por otro lado, las aflatoxinas B2, G1 y G2 son menos frecuentes y su presencia es casi nula en ausencia de AFB1, la aflatoxina B1. La presencia de aflatoxinas en la leche representa un riesgo para la seguridad alimentaria, ya que la leche y los productos lácteos contaminados pueden ser una fuente significativa de exposición a estas toxinas para los seres humanos.

Las aflatoxinas pueden causar tanto toxicidad aguda como crónica en los animales. Los efectos agudos incluyen daño hepático, cirrosis, inducción de tumores y efectos teratogénicos, que han sido documentados en la literatura. Sin embargo, la toxicidad aguda por aflatoxinas en humanos presenta una incidencia muy baja en la actualidad. Los síntomas de la exposición aguda a aflatoxinas pueden incluir fiebre, vómitos e ictericia.

La exposición crónica a aflatoxinas se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas, incluido el cáncer de hígado, así como efectos inmunosupresores y otros problemas de salud a largo plazo.

El daño agudo del hígado causado por aflatoxinas puede ser fatal en casos severos, especialmente en aquellos en los que se produce una exposición significativa a estas toxinas. Las aflatoxinas de la serie 1, como la aflatoxina B1 (AFB1), son generalmente mucho más tóxicas que las de la serie 2. La AFB1 ha sido clasificada en el grupo 1 por la IARC (International Agency for Research on Cancer) como un carcinógeno cuyo órgano blanco es el hígado. Esto significa que se considera que la AFB1 es altamente carcinogénica y tiene el potencial de causar cáncer de hígado en humanos.

Las aflatoxinas se encuentran en una amplia gama de alimentos, especialmente en productos como cacahuetes, maíz, nueces, arroz y cereales, que son comunes en regiones tropicales o subtropicales. La presencia de aflatoxinas en estos alimentos representa un riesgo significativo para la salud pública, ya que la exposición prolongada a estas toxinas puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas, incluido el cáncer de hígado. El control de la contaminación por aflatoxinas en la cadena alimentaria es crucial para garantizar la seguridad alimentaria y prevenir los efectos adversos para la salud asociados con estas toxinas.<sup>19</sup>

#### **7.4.3 Efectos tóxicos**

Las aflatoxinas son compuestos tóxicos que pueden causar daño agudo en dosis altas y daño crónico o a largo plazo por el consumo frecuente de dosis bajas a lo largo del tiempo. La aflatoxina B1 es uno de los hepatocarcinógenos más potentes conocidos, lo que significa que tiene la capacidad de causar cáncer de hígado. Por esta razón, la exposición crónica a largo plazo a cantidades muy pequeñas de esta toxina a través de la dieta puede tener importantes consecuencias para la salud humana.

La capacidad de las aflatoxinas para causar cáncer de hígado ha sido ampliamente estudiada y documentada. La exposición continua a estas toxinas a través de alimentos contaminados puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas graves, incluido el cáncer de hígado.

En las regiones templadas de países desarrollados, la intoxicación aguda por aflatoxinas en animales es muy poco frecuente, y en el caso del ser humano, es prácticamente imposible. Sin embargo, el precedente de la intoxicación de 100,000 pavos y otras aves en el Reino Unido en el año 1960, debido a la presencia de elevadas concentraciones de aflatoxinas en cacahuetes importados para la elaboración de piensos, alertó a las industrias y a los gobiernos sobre los

importantes efectos que la presencia de micotoxinas, particularmente las aflatoxinas, podría acarrear.<sup>32</sup>

Los efectos de una intoxicación aguda por aflatoxinas han sido demostrados en un amplio número de animales, incluyendo mamíferos, peces, aves, conejos, perros y primates. Se ha observado que los patos y pavos son especialmente susceptibles a los efectos tóxicos de las aflatoxinas. El grado de intoxicación puede depender de diversos factores, como la edad, el sexo y el estado nutricional del animal. Se ha observado que los animales jóvenes son particularmente más susceptibles a los efectos tóxicos de las aflatoxinas, y que los machos pueden ser más susceptibles que las hembras.

Las aflatoxinas, metabolitos tóxicos producidos por ciertos hongos, afectan principalmente al hígado, considerado como el órgano diana. Sin embargo, también se ha observado que pueden tener efectos en los pulmones, el miocardio y los riñones, y tienen la capacidad de acumularse en el cerebro. En dosis altas, las aflatoxinas pueden producir efectos teratogénicos en algunas especies. La intoxicación aguda en humanos por aflatoxinas es ocasional y se registra principalmente en países en vías de desarrollo de África y Asia.<sup>48</sup>

Las intoxicaciones por aflatoxinas suelen ser el resultado del consumo de cereales o sus derivados altamente contaminados. Un caso destacado ocurrió en Malasia en 1990, donde aproximadamente 40 personas resultaron afectadas y 13 niños murieron después de consumir "noodles" altamente contaminados con aflatoxinas y ácido bórico. Las autopsias revelaron altas concentraciones de aflatoxinas en órganos como el hígado, los pulmones, los riñones, el corazón, el cerebro y el bazo.

Además, las aflatoxinas también se han asociado con efectos subagudos y crónicos en humanos. Estos efectos incluyen cáncer de hígado, hepatitis crónicas, ictericia, hepatomegalia y cirrosis, que pueden ser el resultado de la ingestión frecuente de pequeñas cantidades de aflatoxinas presentes en los alimentos.

Las aflatoxinas también pueden tener efectos en el sistema inmunológico. La aflatoxina B1, en particular, es conocida por ser un potente mutágeno que causa daños en los cromosomas de una variedad de células en plantas, animales y humanos. El efecto carcinogénico de la aflatoxina B1 ha sido estudiado en al menos 12 especies diferentes.

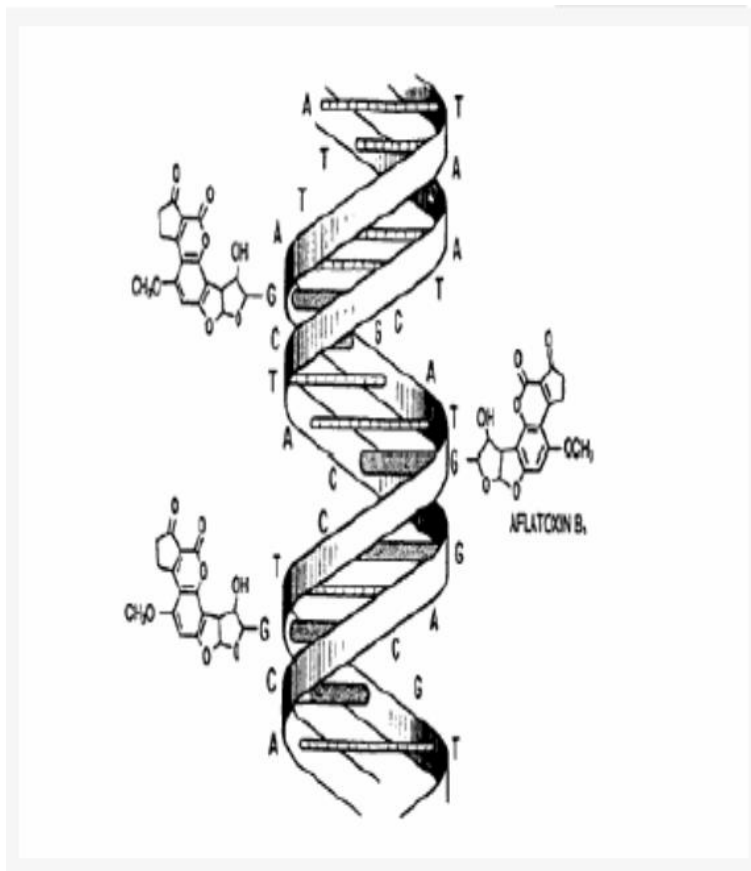
Aunque los estudios sobre las aflatoxinas G1 y M1 no son tan extensos, parece que tienen una toxicología similar a la aflatoxina B1. Son ligeramente menos potentes como carcinógenos hepáticos, pero más potentes como carcinógenos renales. Estos hallazgos sugieren que las aflatoxinas pueden tener efectos significativos en la salud, especialmente en relación con el cáncer y otras enfermedades relacionadas con la toxicidad.<sup>32</sup>

#### **7.4.4 Toxicocinética**

La Aflatoxina B1 (AFB1) se absorbe en el tracto gastrointestinal debido a su alta liposolubilidad. Una vez absorbida, es biotransformada en el hígado por enzimas microsomales de la superfamilia del citocromo P450, entre las que se encuentran CYP1A2, 3A4, 3A5 y 3A7. Las dos enzimas más importantes en este proceso son la CYP3A4, que interviene en la formación de la forma exo-epóxido y el metabolito AFQ1, y la CYP1A2, que principalmente forma la forma endo-epóxido y el metabolito AFM1.

El tiempo de vida media plasmática para la AFB1 es de aproximadamente 36.5 minutos, su volumen de distribución es del 14 por ciento del peso corporal y su aclaramiento renal es de 1,25 l/kg/h. Aproximadamente el 80 por ciento de la dosis total de AFB1 se excreta en una semana, lo que indica que tiene una rápida eliminación del cuerpo una vez metabolizada y excretada. Estos datos son importantes para comprender la cinética y la eliminación de la AFB1 en el cuerpo humano y su potencial impacto en la salud. <sup>32</sup>

**Figura no. 11 formación de aductos aflatoxina B1-DNA.**



Fuente: Zumbado Salazar, 2022

#### 7.4.5 Mecanismo de carcinogenicidad

El papel de la Aflatoxina B1 (AFB1) en el cáncer humano requiere una activación para producir mutaciones. Para que la acción tóxica de la aflatoxina ocurra, es necesario que esta sufra un cambio metabólico, que ocurre cuando la AFB1 llega al hígado de los seres que la ingieren. Este cambio tiene lugar en las células hepáticas, específicamente en la función microsomal citocromo P-450, y participan el O<sub>2</sub>- y las enzimas dependientes del NADPH localizadas en el retículo endoplásmico de las células involucradas en la bioactivación de la aflatoxina B1. <sup>28</sup>

Estos procesos metabólicos son fundamentales para entender cómo la AFB1 puede causar mutaciones y contribuir al desarrollo de cáncer en humanos. La activación en el hígado es un paso crítico en el proceso de toxicidad de la aflatoxina, ya que desencadena eventos moleculares que pueden conducir a cambios genéticos y, en última instancia, al desarrollo de cáncer. <sup>33</sup>

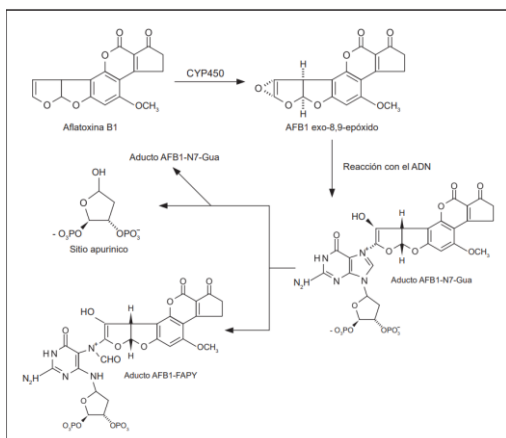
El fenómeno de mutagenicidad de las aflatoxinas puede explicarse por la formación de un compuesto estable. El producto final de la Fase I, la Aflatoxina B1 exo8,9-epóxido, es altamente inestable y se une con gran afinidad a la guanina. Esta unión covalente con el nitrógeno N-7 de los residuos guanil del ADN (o ARN) forma aductos que inducen depurinación y escisión de la hebra, siendo responsables del efecto carcinogénico y mutagénico de las aflatoxinas en las células somáticas.

Estos aductos de ADN resultantes de la unión de la AFB1 exo8,9-epóxido con la guanina pueden causar alteraciones en el ADN, como depurinación y escisión de la hebra, que son eventos críticos en la inducción de mutaciones y el desarrollo de cáncer. Este mecanismo molecular proporciona una base sólida para comprender cómo las aflatoxinas pueden ser carcinogénicas y mutagénicas en las células somáticas. <sup>28</sup>

La formación de aductos persistentes se produce en regiones ricas en guanina. Durante el proceso de replicación del ADN, el complejo formado por la AFB1 exo8,9-epóxido y la guanina se intercala, lo que provoca mutaciones. Este fenómeno ocurre en el codón 249 del gen p53, que está implicado en el control durante la síntesis y reparación del ADN. La mutación resultante inactiva la función controladora del ciclo celular del gen p53, lo que facilita la aparición de tumores.

El aducto más comúnmente identificado es el 8,9 dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroxaflatoxina B1 (AFB1-ADN), que se forma tanto in vitro como in vivo. Este aducto, AFB1-N7-Guanidina, no es eliminado del ADN, pero su anillo imidazol se abre para formar una molécula más estable química y biológicamente, conocida como AFB1-formamidopirimidina (AFB1-FAPY). La presencia de AFB1-FAPY causa errores en las transcripciones subsecuentes del ADN, lo que puede contribuir a la formación de mutaciones y al desarrollo de tumores. Este proceso molecular detalla cómo las aflatoxinas pueden inducir mutaciones genéticas y promover la carcinogénesis.

**Figura no. 12 activación y Reacción de Aflatoxina B1 con el ADN**



Fuente: Zumbado Salazar, 2022

Se ha observado una relación entre el consumo de Aflatoxina B1 (AFB1) y la incidencia de cáncer hepático en humanos en diferentes partes del mundo. Los rangos de ingestión de AFB1 variaban de 3 a 22  $\mu\text{g}$  por kg de peso corporal por día, mientras que los valores de incidencia de cáncer variaban de 2 a 35 casos por cada 100,000 habitantes por año. Los estudios han demostrado una asociación positiva entre la ingestión de aflatoxina y una alta incidencia de cáncer hepático.

En varios de estos estudios, se encontró que la incidencia de cáncer era una función lineal del logaritmo del consumo de aflatoxina. Esto sugiere que cuanto mayor es la ingestión de aflatoxina, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer hepático. Estos hallazgos subrayan la importancia de controlar la exposición a aflatoxinas en la alimentación humana para reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con la toxicidad de estas sustancias.

Las aflatoxinas son absorbidas en el tracto gastrointestinal debido a su alta liposolubilidad. Una vez absorbidas, son biotransformadas en el hígado por enzimas microsomales de la superfamilia del citocromo P450, que incluyen CYP1A2, 3A4, 3A5 y 3A7. Las dos enzimas más importantes en este proceso son la CYP3A4, que interviene en la formación de la forma exo-epóxido y el metabolito AFQ1, y la CYP1A2, que principalmente forma la forma endo-epóxido y el metabolito AFM1. En humanos, también se producen otros metabolitos como aflatoxicol, AFP1, AFB2á y AFB1-2,2 dihidrodiol.

El tiempo de vida media plasmática para la AFB1 es de aproximadamente 36.5 minutos, su volumen de distribución es del 14 por ciento del peso corporal y su aclaramiento renal es de 1,25 l/kg/h. Aproximadamente el 80 por ciento de la dosis total de AFB1 se excreta en una semana. La AFM1 se excreta en las 48 horas siguientes a la ingestión y representa entre el 1-4 por ciento de la AFB1 ingerida.



El primer paso para entender el papel de la Aflatoxina B1 (AFB1) en el cáncer humano es elucidar los mecanismos que conducen a la mutagenicidad, que es el primer evento en la iniciación del tumor. La mutagenicidad de la AFB1 ha sido establecida previamente mediante ensayos con *Salmonella typhimurium* utilizando la prueba de Ames. Los resultados obtenidos para varios tipos de *Salmonella* indican que la AFB1 requiere una activación para producir mutaciones. La ruta de activación implica la conversión de la AFB1 en el metabolito electrofílico AFB1-8,9-epóxido (anteriormente denominado AFB1-2,3 epóxido).

Estos hallazgos son fundamentales para comprender cómo la AFB1 puede causar mutaciones genéticas y, por lo tanto, contribuir al desarrollo de tumores. La identificación de la ruta de activación y el metabolito responsable de la mutagenicidad proporciona una base sólida para investigaciones adicionales sobre los efectos carcinogénicos de la AFB1 y el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento del cáncer relacionado con aflatoxinas.

La formación del epóxido en la Aflatoxina B1 (AFB1) requiere la presencia de un doble enlace entre los carbonos C8-C9. Debido a esta característica, las aflatoxinas B2 y G2 son prácticamente atóxicas en comparación con las aflatoxinas B1 y G1. La Aflatoxina M1 (AFM1), aunque presenta el doble enlace entre los carbonos C8 y C9, es dos órdenes de magnitud menos citotóxica que la AFB1 en términos de carcinogenicidad. Estas diferencias en la estructura química de las aflatoxinas afectan significativamente su toxicidad y su capacidad para causar mutaciones y cáncer.

La AFB1-epóxido, que es el producto activo que interacciona con el ADN para causar mutaciones, presenta dos conformaciones: una endo y una exo. Se ha demostrado que la forma endo posee aproximadamente 500 veces más poder mutagénico que la forma exo. Esta diferencia en la actividad mutagénica entre las dos conformaciones sugiere que la forma endo es la responsable principal de la mutagenicidad de la AFB1.

El fenómeno de mutagenicidad de las aflatoxinas puede explicarse mediante la formación de un compuesto estable que se une covalentemente al nitrógeno N-7 de los residuos guanil del ADN (o ARN), lo que induce depurinación y escisión de la hebra y puede inducir mutaciones en células somáticas. Esta formación de aductos persistentes se lleva a cabo en regiones del ADN ricas en guanina. Durante el proceso de replicación del ADN, el complejo formado se intercala, lo que causa mutaciones: la guanina sufre una transversión a timina. Este proceso ocurre específicamente en el codón 249 del gen p53, que está implicado como punto de control durante la síntesis y reparación del ADN.<sup>33</sup>

Estos mecanismos moleculares detallan cómo las aflatoxinas pueden interactuar con el ADN y causar mutaciones, lo que tiene implicaciones significativas para el desarrollo de cáncer. La formación de aductos persistentes en regiones específicas del ADN y la inducción de mutaciones en genes importantes, como el p53, son eventos clave en la carcinogénesis inducida por aflatoxinas.

La ocurrencia de este tipo de alteración se ha determinado como carcinoma hepatocelular en pacientes de China y África. Después de la formación de la Aflatoxina B1-epóxido, pueden formarse dihidrodiolos (8,9-dihidro-8,9-dihidroxi-aflatoxina B1), que son metabolitos de la AFB1 que se unen a proteínas celulares mediante la formación de bases de Schiff, induciendo daño celular y eventualmente muerte celular. Es importante resaltar que la AFB1-epóxido también puede formar aductos con los residuos de lisina de la albúmina y otras proteínas celulares. Cerca del 5 por ciento de la dosis ingerida de AFB1 se une a la albúmina.

Estos hallazgos son relevantes para comprender cómo la AFB1 puede causar daño celular y contribuir al desarrollo de cáncer hepático. La formación de metabolitos reactivos y su unión a proteínas celulares juegan un papel clave en los procesos patológicos asociados con la exposición a aflatoxinas, lo que subraya la importancia de limitar la exposición a estas toxinas en la dieta humana.

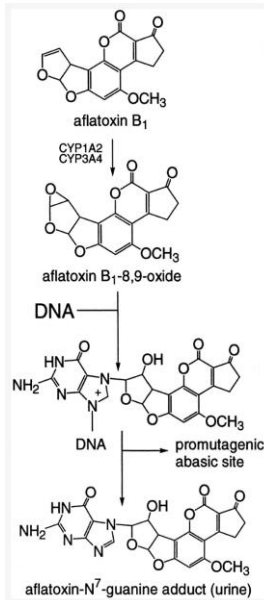
La Aflatoxina B1-epóxido puede reaccionar con glutatión mediante un mecanismo mediado por una glutatión-S-transferasa; esta conjugación de tipo competitivo representa el paso de detoxificación más importante con respecto a otros tipos de biotransformación en la obtención de metabolitos menos tóxicos de AFB1, incluyendo entre ellos aflatoxicol y otros derivados como la M1, P1 y Q. Esta vía de detoxificación es crucial para reducir la toxicidad de la AFB1 en el organismo y puede explicar por qué algunos individuos pueden tolerar mejor la exposición a aflatoxinas que otros. La capacidad del organismo para metabolizar y eliminar eficientemente la AFB1-epóxido puede influir en la susceptibilidad a los efectos tóxicos y carcinogénicos de estas toxinas.

La comparación entre la activación y detoxificación de la AFB1-epóxido en diferentes especies animales proporciona la base para entender por qué las especies varían en su sensibilidad a los efectos tóxicos y carcinogénicos inducidos por la AFB1. Estas diferencias en la capacidad de metabolización y detoxificación pueden explicar las variaciones en la susceptibilidad a los efectos adversos de las aflatoxinas entre diferentes especies y también entre individuos dentro de una misma especie.

En contraste con experimentos en roedores, se ha evidenciado que en los humanos la CYP3A4 tiene una menor afinidad por la AFB1, mientras que la enzima CYP1A2 posee una alta afinidad. La CYP1A2 se conoce por su capacidad para bioactivar muchos procarcinógenos a su forma carcinogénica activa. Estas diferencias en la actividad enzimática entre humanos y roedores pueden influir en la respuesta biológica a la exposición a aflatoxinas y en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades relacionadas.<sup>32</sup>



**Figura no. 13 formación aducto aflatoxina –DNA y compuesto utilizado como biomarcador de exposición en orina.**



Fuente: Zumbado Salazar, 2022

Las modificaciones del gen p53 se han demostrado en una variedad de carcinomas humanos. La proteína p53 es un polipéptido con un peso molecular de 53,000 daltons. Su importancia como arma antitumoral se evidencia en el hecho de que casi el 50 por ciento de todos los cánceres humanos contienen células con mutaciones puntuales o supresiones en ambas copias del gen p53. Estas neoplasias tienden a ser más invasivas y provocan metástasis con mayor frecuencia, lo que se correlaciona con una menor tasa de supervivencia. La proteína p53 desempeña un papel crucial en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, y las mutaciones en este gen pueden alterar su función normal, lo que contribuye al desarrollo y progresión del cáncer. El papel central de p53 en la supresión de tumores hace que sea un objetivo importante para el desarrollo de terapias contra el cáncer dirigidas a restaurar su función normal o a inhibir las vías de señalización que promueven la supervivencia celular y la proliferación descontrolada.

El espectro de mutación de p53 en el carcinoma hepatocelular humano muestra una incidencia casi igual de transiciones y transversiones, con una alta frecuencia de mutaciones. Las mutaciones preferencialmente ocurren en dos puntos específicos: el dominio IV, que abarca el codón 234-258, y el dominio V, que involucra el codón 270-286. Este patrón de mutación es consistente con la evidencia de que la guanina sufre una transversión a timina en la tercera base del codón 249, un rasgo específico de la Aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) como inductora de carcinoma hepatocelular humano. Dado que la AFB<sub>1</sub> puede alterar el codón 249 del p53, esta vía puede llevar a la inactivación o pérdida de su función controladora del ciclo celular y facilitar la aparición de tumores. Sin embargo, es importante destacar que este codón también puede ser mutado por otros factores, como la hepatitis B, lo que sugiere que la

carcinogénesis hepática puede ser multifactorial y que la interacción de diferentes agentes carcinógenos puede contribuir al desarrollo de cáncer en el hígado.

Uno de los inconvenientes para la comprobación científica sobre el papel de las aflatoxinas en la etiología del cáncer hepático en humanos radica en que la mayoría de los estudios epidemiológicos se han realizado en áreas donde la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) es endémica y también se correlaciona con la incidencia de carcinoma hepatocelular. De hecho, la infección por hepatitis B es considerada el principal factor de riesgo para el cáncer hepático. En países como Taiwán, donde existe una alta incidencia de carcinoma hepatocelular, se ha observado una correlación significativa entre la presencia del HBV y el desarrollo de cáncer de hígado. Se han encontrado secuencias del virus HBV integradas en los genomas de hepatocitos con carcinoma hepatocelular; sin embargo, esta integración no es un componente obligatorio para el desarrollo de cáncer hepático o hepatitis crónica. La relación entre la hepatitis B crónica y el carcinoma hepatocelular se ha basado en la presencia de ADN viral en células hepáticas tumorales, y el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en un portador crónico de hepatitis B es 300 veces mayor que en un no portador.

Estos hallazgos subrayan la complejidad de la carcinogénesis hepática, que puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la infección por hepatitis B y la exposición a aflatoxinas. La interacción entre estos factores y sus efectos combinados en el desarrollo del cáncer hepático requiere una comprensión más profunda para desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.<sup>33</sup>

#### **7.4.6 Papel de las aflatoxinas en la etiología de cáncer hepático celular.**

Las aflatoxinas son toxinas producidas por ciertas especies de hongos, especialmente *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nonius*, *Aspergillus parasiticus*, que pueden contaminar alimentos como granos, nueces y semillas. Estas toxinas son carcinógenas y se han relacionado con varios tipos de cáncer, incluido el carcinoma hepatocelular. La contaminación por aflatoxinas es un problema grave en la seguridad alimentaria, especialmente en regiones donde las condiciones de almacenamiento y procesamiento de alimentos son subóptimas, lo que favorece el crecimiento de hongos productores de aflatoxinas.

El cáncer hepatocelular es un tipo de cáncer que se origina en las células del hígado. Las aflatoxinas pueden causar daño hepático al metabolizarse en el hígado. Se ha demostrado que las aflatoxinas causan mutaciones en el ADN, lo que puede llevar al desarrollo de cáncer hepatocelular. La exposición a aflatoxinas suele estar asociada con la ingesta de alimentos contaminados, especialmente en regiones donde las condiciones de almacenamiento de alimentos son deficientes o donde las prácticas agrícolas favorecen el crecimiento de hongos productores de aflatoxinas.

Es importante destacar que la relación entre las aflatoxinas y el cáncer hepático celular es compleja y está influenciada por factores genéticos, ambientales y de

estilo de vida. La prevención y el control de la contaminación por aflatoxinas son importantes para reducir el riesgo de cáncer hepático celular relacionado con estas toxinas.<sup>26</sup>

La exposición a la aflatoxina se ha vinculado con cánceres de hígado tanto en humanos como en numerosas especies animales. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha evaluado repetidamente la carcinogenicidad de las aflatoxinas, comenzando en 1972 con el Volumen 1 de las Monografías de la IARC sobre la Evaluación de los Riesgos Carcinogénicos para Humanos. A lo largo del tiempo, numerosos estudios en humanos y animales de laboratorio han contribuido con información adicional, y las mezclas de aflatoxinas de origen natural ahora se clasifican como Grupo 1, que incluye a los carcinógenos para los humanos (IARC, 1993). Además, como se describe más adelante, la exposición simultánea a la aflatoxina y al virus de la hepatitis B (VHB) es común en los países en desarrollo, lo que aumenta significativamente el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC). Las personas expuestas a ambos carcinógenos tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC en comparación con aquellas expuestas solo a la aflatoxina. El CHC representa el 5,6% de todos los casos de cáncer reportados y es el sexto cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo. La incidencia mundial de cáncer de hígado varía enormemente, siendo mucho mayor la carga de esta enfermedad, casi siempre mortal, en los países menos desarrollados de Asia y África subsahariana. En total, se estima que cada año se presentan más de 780.000 nuevos casos de cáncer de hígado y más de 745.000 muertes.

A diferencia de la mayoría de los cánceres comunes en los países desarrollados, donde más del 90% de los casos se diagnostican en personas de 45 años o más, en las regiones de alto riesgo, el cáncer de hígado comienza a aparecer en hombres y mujeres a partir de los 20 años, alcanzando su punto máximo en el grupo de edad de 40 a 49 años en hombres y de 50 a 59 años en mujeres. Esta diferencia en la edad de aparición del CHC puede atribuirse a exposiciones significativas y continuas a lo largo de la vida. También se han observado diferencias entre hombres y mujeres en la incidencia de cáncer de hígado; la tasa de incidencia anual estandarizada por edad (población mundial) es del 15,3 por 100.000 en hombres y del 5,4 por 100.000 en mujeres. Estos hallazgos epidemiológicos también concuerdan con los datos obtenidos en estudios con animales de laboratorio sobre la aflatoxina: la aparición temprana del cáncer es mayor en las ratas macho que en las ratas hembra. Durante más de 50 años, la relación entre la exposición a la aflatoxina y el cáncer de hígado en los humanos ha sido abordada mediante estudios ecológicos, transversales, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes prospectivas en poblaciones expuestas.

Los primeros estudios demostraron que era posible detectar en la orina un metabolito oxidativo de la aflatoxina, que podía servir como marcador de la dosis ingerida. Estudios posteriores reportaron la presencia de aductos de la aflatoxina B1 (AFB1) y de ADN (aductos AFB1-ADN) en muestras de orina humana. Trabajos ulteriores realizados en China y Gambia (África Occidental), regiones con alta incidencia de CHC, examinaron tanto la ingesta alimentaria de aflatoxinas como los

niveles de biomarcadores urinarios de la aflatoxina. Los estudios que utilizaron como marcadores las tasas de aductos AFB1-ADN y de aflatoxina M1 (AFM1) presentes en la orina mostraron una relación dosis-dependiente entre la ingesta y la excreción de aflatoxina. También se observaron variaciones en los niveles de AF-alb en el suero, y se encontró una asociación altamente significativa entre la ingesta de aflatoxinas y el nivel de aductos. Numerosos estudios caso-control publicados han explorado la relación entre la exposición a la aflatoxina y el CHC, contribuyendo a la comprensión de los mecanismos subyacentes y las implicaciones para la prevención y el control de esta enfermedad.

Guatemala tiene la tasa de incidencia de cáncer hepático más alta en toda las Américas, con una tasa de 15.6 casos por cada 100,000 habitantes, superando el promedio de América del Sur (4.3) y Centro América (6.3). Además, es el cuarto tipo de cáncer más incidente en el país. En términos de sexo, es el segundo tipo de cáncer más incidente en hombres y el tercero en mujeres, siendo superado solo por el cáncer de próstata en hombres y por el cáncer de mama y cérvix en mujeres.

En cuanto a la mortalidad por esta enfermedad, Guatemala también registra la tasa más alta en la región. La tasa promedio de mortalidad por cáncer hepático en América del Sur y Centro América es de 4.1 y 5.9 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente. En contraste, la tasa de Guatemala es casi el triple (14.9), convirtiendo al cáncer hepático en el tipo de cáncer con la tasa de mortalidad más alta en el país en ambos sexos. Esta tasa se triplica en la población mayor de 40 años (45.5). Los departamentos donde se concentran la mayoría de las muertes por cáncer hepático son Guatemala, Alta Verapaz, Huehuetenango y San Marcos. Estas cifras destacan la gravedad de la situación del cáncer hepático en Guatemala.

El Centro de Investigación del INCAP para la Prevención de las Enfermedades Crónicas (CIPEC) es reconocido internacionalmente por sus investigaciones en el campo de la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. Desde 2017, se han publicado al menos cinco estudios sobre factores de riesgo de cáncer hepático, realizados en colaboración con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el Instituto Nacional del Cáncer, la Universidad de Johns Hopkins en Estados Unidos y la Universidad de San Carlos de Guatemala, entre otros. Estos estudios han identificado bajas tasas de infección por virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) en adultos, pero altas prevalencias de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y aflatoxina B1 (AFB1). Se encontraron concentraciones más altas de AFB1 entre adultos con enfermedad hepática crónica.

27

## **7.5 CAPITULO 5 HEPATOCARCINOMA**

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la neoplasia primaria maligna más común que afecta al hígado, caracterizada por su agresividad y alta mortalidad. A pesar de los avances en la comprensión de su historia natural y patogénesis, el HCC sigue siendo un desafío clínico significativo. Su incidencia mundial está en aumento, con

ciertas áreas geográficas mostrando una mayor prevalencia. Se estima que aproximadamente un millón de nuevos casos de HCC se diagnostican cada año en todo el mundo. La etiología principal del HCC está estrechamente asociada a la infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC), con la cirrosis hepática como un importante precursor, desarrollándose a lo largo de una evolución prolongada de la enfermedad hepática crónica.

El mecanismo exacto de desarrollo del HCC aún no se comprende completamente, aunque se sabe que varios factores, incluyendo la presencia de cirrosis hepática y el consumo excesivo de alcohol en pacientes con hepatitis, pueden acelerar su aparición. El riesgo de desarrollar HCC después del diagnóstico de hepatitis B se sitúa en torno al 0,5% - 1% por año, mientras que en casos de hepatitis C, esta cifra aumenta hasta aproximadamente el 5% por año. En áreas con alta prevalencia de infección por virus de hepatitis, los programas de seguimiento rigurosos que incluyen la monitorización de marcadores tumorales y pruebas de imagen radiológica permiten una detección más temprana del HCC, lo que puede mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que el HCC puede presentarse de diversas formas clínicas y no siempre está asociado con antecedentes de infección viral hepática o cirrosis, lo que complica su diagnóstico precoz y tratamiento.<sup>22</sup>

### **7.5.1 Epidemiología.**

El hepatocarcinoma (HCC) es el cáncer primario del hígado más común, con una incidencia mundial ajustada por edad de 9.5 casos por 100,000 personas-año y una alta carga de morbilidad y mortalidad. En 2020, se diagnosticaron aproximadamente 905,677 casos de HCC y resultaron en 830,180 muertes en todo el mundo. A nivel global, el HCC ocupa el sexto lugar en términos de frecuencia y el tercero en número de muertes por cáncer. Las regiones con las tasas más altas de HCC se encuentran principalmente en Asia y África. En Argentina, el HCC es la novena causa de muerte por cáncer en hombres y la décima en mujeres, con tasas ajustadas entre 2007-2011 de 4.3 y 2.3, respectivamente.

La gran mayoría de los casos de HCC (aproximadamente el 90%) se desarrollan sobre una enfermedad hepática subyacente, siendo las hepatitis virales (VHB o VHC) y el consumo de alcohol los factores de riesgo más significativos. La implementación de la vacunación universal contra el VHB y de antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC está empezando a modificar el panorama epidemiológico del HCC a nivel mundial, aunque el aumento de afecciones metabólicas y la obesidad también están contribuyendo a su incidencia.

A diferencia de muchos otros tipos de cáncer con opciones terapéuticas bien establecidas, el hepatocarcinoma (HCC) enfrenta una limitación en cuanto a la evidencia científica disponible sobre sus tratamientos. La mayoría de las investigaciones se basan en estudios de cohortes, lo que deja un vacío en términos

de evidencia científica sólida. Sin embargo, se ha observado que las mejores opciones para mejorar la supervivencia a largo plazo son los enfoques quirúrgicos como el trasplante hepático, la resección hepática y la ablación por radiofrecuencia. Además, tratamientos no curativos como la quimioembolización transarterial (TACE) y la terapia sistémica con sorafenib también han demostrado mejorar la supervivencia, aunque recientes estudios buscan comparar la eficacia de otras drogas como el atezolizumab y el bevacizumab con sorafenib.<sup>34</sup>

En términos epidemiológicos, obtener datos confiables sobre la incidencia del HCC a nivel mundial sigue siendo un desafío, ya que una gran parte de la población mundial no está cubierta por registros nacionales de cáncer. En Latinoamérica, la información sobre la prevalencia, incidencia y factores de riesgo del HCC es limitada. En el caso específico de Argentina, la falta de datos firmes sobre la incidencia, factores de riesgo y la asociación del HCC con nuevas terapias contra el virus de la hepatitis C basadas en antivirales de acción directa (AAD), así como la aplicabilidad de los tratamientos y la supervivencia de los pacientes, representa un desafío para la gestión efectiva de esta enfermedad.

El hepatocarcinoma (HCC) representa una carga significativa para la salud a nivel mundial, siendo la quinta neoplasia más común y la tercera causa de muerte por cáncer. Su incidencia anual varía considerablemente, estimándose entre 250,000 a 1,200,000 nuevos casos. Las áreas de alta incidencia, con más de 15 casos por cada 100,000 personas por año, se encuentran principalmente en el Sudeste Asiático, África Subsahariana y ciertas regiones de China. Por otro lado, áreas con baja incidencia, con menos de 3 casos por cada 100,000 personas por año, incluyen países del norte de Europa, Estados Unidos, Australia y ciertas regiones de Oriente Medio. Entre tanto, áreas con incidencia intermedia, entre 3 y 15 casos por cada 100,000 personas por año, comprenden países del sur de Europa, Tailandia, Indonesia, Nueva Zelanda y Alaska. Los patrones de mortalidad por cáncer de hígado reflejan estos niveles de incidencia, destacando diferencias significativas entre grupos étnicos, como los asiáticos/isleños del Pacífico, hispanos, raza negra, indios nativos americanos/de Alaska y blancos de Estados Unidos, con tasas de mortalidad que varían desde 3.5 hasta 8.9 por cada 100,000 habitantes por año en diferentes regiones del mundo.<sup>35</sup>

La infección por el virus de hepatitis B (VHB) es el principal factor etiológico asociado con el desarrollo del hepatocarcinoma (HCC), con hasta el 90% de los casos relacionados con esta infección. Esta asociación confiere al VHB un poder oncogénico significativo, lo que explica la alta incidencia de HCC en áreas endémicas del virus B, como Asia oriental y África Subsahariana. En el Perú, se ha observado que en áreas hiperendémicas de VHB, como lo evidencian estudios como el Abancay y el Huanta realizados entre 1956-1986 y 1960-1982 respectivamente, alrededor del 6% y 7% de todos los fallecimientos están asociados a enfermedades hepáticas relacionadas con esta infección, tales como cirrosis hepática y HCC.



Las tasas de mortalidad por cáncer de hígado y hepatitis B aguda en la región de Apurímac se estiman en 2.85 y 0.82 por cada 100,000 habitantes por año entre 1995 y 2000. Por otro lado, la cirrosis hepática es un problema de salud importante a nivel mundial debido a su alta morbilidad y mortalidad. En países como Moldavia y Hungría, las tasas de defunción por cirrosis son particularmente altas, alcanzando 91 por cada 100,000 habitantes y 85 por cada 100,000 habitantes respectivamente, mientras que en algunos países latinoamericanos como México y Colombia estas tasas son más bajas, oscilando entre 20.3 y 32.1 por cada 100,000 habitantes por año.

En el contexto peruano, la cirrosis es la principal causa de mortalidad por enfermedades hepáticas, con una tasa de 9.48 por cada 100,000 habitantes, y presenta una distribución geográfica variada dentro del país. En particular, la región de Apurímac exhibe una tasa de mortalidad por cirrosis de 13.28 por cada 100,000 habitantes por año. A pesar de que estas enfermedades son consideradas problemas de salud pública en la región, actualmente existe una falta de información suficiente sobre sus características epidemiológicas. Por esta razón, se considera relevante presentar esta publicación con el objetivo de ofrecer un análisis epidemiológico actualizado sobre la mortalidad por cirrosis hepática, hepatocarcinoma y hepatitis B aguda en la región.<sup>34</sup>

### **7.5.2 Vigilancia.**

Un Programa de Vigilancia (PV) es una estrategia organizada que implica la realización periódica de pruebas de screening o tamizaje en una población específica, siguiendo una metodología y frecuencia predefinidas. El propósito principal de este programa es detectar una enfermedad, como el hepatocarcinoma, en una etapa temprana de su desarrollo, lo que facilita la implementación de tratamientos que puedan reducir la mortalidad asociada. En el contexto del hepatocarcinoma, el tamizaje incluye pruebas diagnósticas realizadas en individuos que, aunque no presenten síntomas que sugieran la presencia de la enfermedad, tienen un riesgo elevado de desarrollarla.

La implementación efectiva de un Programa de Vigilancia (PV) en la práctica clínica se ve influenciada por una serie de factores determinantes. Entre ellos se encuentran la incidencia de la enfermedad en la población objetivo, la disponibilidad de pruebas diagnósticas eficaces y económicas, la aceptabilidad por parte de los individuos participantes y la viabilidad de acceso a terapias curativas en caso de detección temprana. La frecuencia de los controles periódicos se adapta según la progresión de la enfermedad bajo estudio y la capacidad de detectarla en sus etapas iniciales.

En el caso del hepatocarcinoma (HCC), existe un consenso generalizado sobre la necesidad de implementar Programas de Vigilancia en individuos con factores de riesgo para su desarrollo. Se recomienda realizar estudios semestrales utilizando

ecografía abdominal (EA), dado que se estima que el HCC duplica su tamaño en aproximadamente seis meses. La EA ofrece un nivel aceptable de certeza diagnóstica, con una sensibilidad que oscila entre el 58% y el 94%, y una especificidad en torno al 90%. Sin embargo, su sensibilidad para la detección de HCC en etapas tempranas se sitúa alrededor del 60%.<sup>20</sup>

El uso combinado de la alfa fetoproteína (AFP) junto con la ecografía abdominal (EA) en el programa de vigilancia (PV) del hepatocarcinoma (HCC) ha sido objeto de debate debido a sus implicaciones en la detección y los costos asociados. Se ha observado que la adición de AFP a la EA puede identificar entre un 6% y un 8% de casos que no son detectados por la EA sola. Sin embargo, esta mejora en la detección viene acompañada de un aumento significativo en los costos debido al elevado número de falsos positivos. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) desaconsejan el uso de AFP en el PV, considerándola subóptima para este propósito. En contraste, la Asociación de Asia y el Pacífico (APASL) recomienda la inclusión de AFP en los estudios semestrales junto con la EA.

La recomendación de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) de no incluir la alfa fetoproteína (AFP) en el programa de vigilancia (PV) del hepatocarcinoma (HCC) se sustenta en dos argumentos principales. En primer lugar, se destaca la variabilidad de los niveles de AFP en pacientes con cirrosis, los cuales pueden fluctuar debido a factores como la reactivación de la infección viral, el avance de la enfermedad hepática o la progresión hacia el HCC, lo que dificulta su interpretación clínica precisa y su valor como marcador confiable de detección temprana. En segundo lugar, se señala que solo un porcentaje reducido de tumores pequeños, aproximadamente entre el 10% y el 20%, muestran elevaciones significativas en los niveles de AFP, lo que limita su eficacia como herramienta de detección precoz en todos los casos de HCC.

En el programa de vigilancia (PV) para la detección del hepatocarcinoma (HCC), se recomienda incluir a ciertos grupos de pacientes considerados de alto riesgo. Esto incluye a los individuos con cirrosis de cualquier etiología en estadios Child-Pugh A y B, así como a aquellos en estadio Child-Pugh C que están en lista de espera para trasplante hepático. También se deben incluir en el PV a pacientes con hepatitis B activa y antecedentes familiares de HCC, así como a aquellos con hepatitis crónica C y fibrosis avanzada (estadio F3 según la clasificación METAVIR), dado que la transición de la fibrosis avanzada a la cirrosis no puede ser definida con certeza. Además, se recomienda invitar a participar en el PV a pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis por hepatitis C (HCV) que han logrado la erradicación viral con tratamiento, así como a aquellos con hepatitis B (HBV) con supresión sostenida del ADN del VHB o seroconversión del HBeAg, ya que aunque su riesgo de HCC disminuye significativamente, no se elimina por completo.<sup>36</sup>

Un estudio prospectivo realizado en Shanghai, China, hace algunos años, proporciona evidencia del impacto positivo de los programas de vigilancia en la



reducción de la mortalidad por HCC. El estudio incluyó a 18,816 pacientes con hepatitis crónica B divididos en dos grupos, uno sometido a un seguimiento bianual con ecografía abdominal y AFP como parte del PV y otro sin seguimiento específico. Los resultados mostraron que en el grupo incluido en el PV, a pesar de una adherencia al programa de solo el 58%, se logró una reducción del 37% en la mortalidad relacionada con el HCC durante un seguimiento de 5 años. Esto destaca la importancia y eficacia de implementar programas de vigilancia para la detección temprana de HCC en poblaciones de alto riesgo.

En un estudio reciente, se observó que la detección de hepatocarcinoma (HCC) en fase subclínica fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sometidos a vigilancia, alcanzando un 60.5%. Además, se encontró que el 46.5% de estos pacientes en vigilancia pudieron someterse a resección quirúrgica, en comparación con solo un 7.5% en el grupo de control que no estaba bajo vigilancia. Esta diferencia en la detección temprana del HCC se tradujo en una notable diferencia en la supervivencia a los 5 años, siendo del 46.5% en el grupo de vigilancia y del 0% en el grupo de control. Estos hallazgos resaltan la importancia de la vigilancia regular para la detección temprana del HCC, con el objetivo ideal de detectarlo en estadios muy precoces, con un tamaño igual o menor a 2 cm. Además, para lograr resultados exitosos, es esencial contar con un algoritmo que inicie de manera inmediata después de la detección de cualquier anomalía en los estudios de tamizaje.<sup>20</sup>

Cuando se detecta una lesión o nódulo de 2 cm en un paciente, se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) con contraste intravenoso para una evaluación más detallada. La sensibilidad de la biopsia hepática en nódulos de 1 a 2 cm varía entre el 70% y el 90%, pero es importante tener en cuenta que un resultado negativo no excluye el diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC). Sin embargo, existe un riesgo de siembra tumoral después de una biopsia hepática, que se estima en aproximadamente el 2.7% después de 17 meses. Idealmente, en un programa de vigilancia (PV), se debe realizar un diagnóstico preciso de las lesiones y nódulos para determinar el curso de tratamiento adecuado.

La definición precisa de la extensión del HCC es fundamental para determinar el enfoque terapéutico. Aunque la TC o RM con contraste son las imágenes más sensibles para detectar lesiones mayores de 2 cm, aproximadamente el 25-30% de los casos pueden subestimar la extensión de la lesión. Además, es importante incluir una centellografía ósea total para investigar la presencia de metástasis en la estadificación del HCC. El sistema de clasificación Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) es ampliamente utilizado para la estadificación del HCC, dividiendo a los pacientes en cinco grupos basados en variables terapéuticas y pronósticas específicas para cada uno.<sup>36</sup>

### **7.5.3 Factores de riesgo.**

La literatura ha identificado varias causas principales del hepatocarcinoma:

A. Incidencia según el sexo.

El cáncer de hígado primario es más prevalente en hombres que en mujeres, posiblemente debido a conductas relacionadas con factores de riesgo específicos mencionados posteriormente. Sin embargo, el subtipo fibrolamelar de este cáncer se encuentra con mayor frecuencia en mujeres.

B. Raza/grupo étnico.

En los Estados Unidos, las personas de ascendencia asiática y los isleños del Pacífico muestran las tasas más elevadas de cáncer hepático, seguidos por hispanos/latinos, nativos americanos/alaskenses y afroamericanos.

C. Hepatitis viral crónica

A nivel mundial, la principal causa de cáncer de hígado es la infección crónica con el virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC). Estas infecciones conducen a la cirrosis hepática y son responsables de que el cáncer de hígado sea el tipo más común en muchas partes del mundo.

En los Estados Unidos, la hepatitis C es la causa más frecuente de carcinoma hepatocelular, mientras que en Asia y en países en desarrollo, la hepatitis B es más prevalente. Las personas infectadas con ambos virus tienen un alto riesgo de desarrollar hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado, particularmente si consumen grandes cantidades de alcohol (al menos seis bebidas al día).

La transmisión del VHB y el VHC puede ocurrir a través del intercambio de agujas contaminadas (entre usuarios de drogas), relaciones sexuales sin protección o durante el parto. Aunque la transmisión a través de transfusiones sanguíneas es rara en los Estados Unidos debido a las pruebas de detección de virus en los productos sanguíneos, en países en desarrollo, los niños a veces contraen hepatitis B por contacto prolongado con familiares infectados.

El VHB suele causar síntomas como síntomas similares a la gripe e ictericia, pero la mayoría de las personas se recuperan completamente en pocos meses. Solo un pequeño porcentaje de adultos se convierte en portadores crónicos, lo que aumenta el riesgo de cáncer de hígado. Los niños infectados tienen un mayor riesgo de convertirse en portadores crónicos.

El VHC, por otro lado, tiende a ser menos sintomático, pero la mayoría de las personas desarrollan infecciones crónicas que pueden causar daño hepático y, en algunos casos, cáncer. Otros virus como el VHA y el VHE también pueden causar hepatitis, pero no conducen a la hepatitis crónica, cirrosis ni aumentan el riesgo de cáncer de hígado.<sup>37</sup>

D. Cirrosis

La cirrosis es una condición en la que las células hepáticas se lesionan y son sustituidas por tejido cicatricial. Las personas con cirrosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de hígado. La mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer hepático ya presentan algún grado de cirrosis, aunque no todas.

Hay diversas causas posibles de la cirrosis. En los Estados Unidos, la mayoría de los casos se relacionan con el consumo excesivo de alcohol o con infecciones crónicas por virus de la hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC).

#### E. Hígado graso que no se debe al consumo de alcohol

La esteatosis hepática no alcohólica, una enfermedad hepática grasa que no está relacionada con el consumo de alcohol, es frecuente en individuos con sobrepeso u obesidad. Aquellos afectados por un subtipo específico de esta condición, denominado esteatohepatitis no alcohólica (NASH), pueden desarrollar cirrosis.

#### F. Cirrosis biliar primaria

Ciertas enfermedades autoinmunes que impactan en el hígado también pueden inducir cirrosis. Por ejemplo, en la cirrosis biliar primaria (PBC), los conductos biliares en el hígado se ven afectados e incluso pueden ser dañados, lo que conduce al desarrollo de cirrosis. Aquellas personas con PBC en una etapa avanzada enfrentan un riesgo elevado de padecer cáncer de hígado.

#### G. Enfermedades metabólicas hereditarias

Ciertas enfermedades autoinmunes que impactan en el hígado también pueden inducir cirrosis. Por ejemplo, en la cirrosis biliar primaria (PBC), los conductos biliares en el hígado se ven afectados e incluso pueden ser dañados, lo que conduce al desarrollo de cirrosis. Aquellas personas con PBC en una etapa avanzada enfrentan un riesgo elevado de padecer cáncer de hígado.

#### H. Consumo excesivo de alcohol

El abuso de alcohol es una de las principales razones de la cirrosis en los Estados Unidos, lo cual está vinculado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado.

#### I. Tabaco

El tabaquismo incrementa la probabilidad de contraer cáncer hepático. Aquellos que han abandonado el hábito tienen un riesgo menor en comparación con los fumadores activos, aunque ambos grupos presentan un riesgo superior al de las personas que nunca han fumado.

#### J. Obesidad

Un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer de hígado. Esta asociación se debe posiblemente al hecho de que el exceso de peso corporal puede provocar enfermedad hepática grasa y cirrosis.

## K. Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se ha relacionado con un incremento en el riesgo de cáncer de hígado, especialmente en individuos que presentan otros factores de riesgo como el consumo excesivo de alcohol, hepatitis crónica viral, o ambos. Esta probabilidad podría ser aún mayor debido a que las personas con diabetes tipo 2 tienden a tener sobrepeso u obesidad, lo que a su vez puede generar complicaciones hepáticas.

## L. Algunas enfermedades que no son frecuentes

Existen diversas condiciones médicas que pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de hígado, como la tirosinemia, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, la porfiria cutánea tarda, los trastornos del almacenamiento de glucógeno y la enfermedad de Wilson. Estas enfermedades pueden predisponer al individuo a desarrollar esta forma de cáncer hepático.

## M. Aflatoxinas

Estas sustancias cancerígenas son generadas por un tipo de hongo que puede contaminar productos como maní, trigo, soja, nueces, maíz y arroz. La proliferación de este hongo puede ocurrir al almacenar estos alimentos en ambientes cálidos y húmedos. Aunque este problema puede presentarse en cualquier parte del mundo, es más frecuente en regiones tropicales y calurosas. En países desarrollados como Estados Unidos y en Europa, se llevan a cabo pruebas en los alimentos para detectar y controlar los niveles de aflatoxinas.

La exposición prolongada a estas sustancias es un factor de riesgo principal para el cáncer de hígado. El riesgo aumenta aún más en las personas con infecciones por hepatitis B o C.

## N. Cloruro de vinilo y dióxido de torio (Thorotrast)

La exposición a estos compuestos químicos incrementa el riesgo de desarrollar angiosarcoma hepático. También se asocian con un riesgo elevado, aunque en menor medida, de colangiocarcinoma y cáncer hepatocelular. El cloruro de vinilo es un producto químico utilizado en la fabricación de ciertos tipos de plástico, mientras que el thorotrast solía administrarse a pacientes como parte de ciertas pruebas radiológicas en el pasado.

## O. Esteroides anabólicos

Los esteroides anabólicos son hormonas masculinas que ciertos deportistas emplean para potenciar su fuerza y masa muscular. El uso prolongado de estos esteroides podría incrementar ligeramente la probabilidad de desarrollar cáncer hepatocelular. Sin embargo, los esteroides similares a la cortisona, como la hidrocortisona, la prednisona y la dexametasona, no presentan este riesgo asociado.<sup>15</sup>

#### 7.4.4 Cuadro Clínico.

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el tipo más común de tumor hepático primario en adultos, mientras que otras neoplasias primarias son mucho menos frecuentes. Su aparición es frecuente en pacientes con cirrosis hepática de cualquier causa. De hecho, se estima que la probabilidad de que un paciente cirrótico desarrolle un CHC en un lapso de 5 años de seguimiento es del 20%. El pronóstico y la presentación clínica del CHC varían dependiendo tanto de la función hepática residual como del estadio de avance del tumor. Aquellos pacientes con una buena función hepática y CHC asintomático pueden tener una supervivencia prolongada de varios años, incluso sin intervención terapéutica. En contraste, aquellos diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad hepática o en etapas avanzadas del tumor, tienen un pronóstico sombrío, con un desenlace fatal en cuestión de semanas.

El manejo del carcinoma hepatocelular también varía según la etapa de la enfermedad y la función hepática del paciente. Para los casos en etapas tempranas y pacientes con una función hepática adecuada, las opciones terapéuticas pueden incluir la resección quirúrgica, el trasplante hepático o técnicas de ablación local. Sin embargo, en casos avanzados o cuando la función hepática está severamente comprometida, el tratamiento se orienta principalmente hacia la mejora de la calidad de vida y el control de los síntomas.<sup>32</sup>

Los síntomas clínicos asociados con el carcinoma hepatocelular (CHC), como la astenia, anorexia, pérdida de peso y descompensación hepática, suelen manifestarse en etapas avanzadas del tumor. Además, las anomalías analíticas características del CHC, como la inversión del cociente GOT/GPT y el aumento de la FA/GGT, también son más evidentes en fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas y analíticas tienen limitada utilidad en el diagnóstico temprano del CHC. De hecho, la detección del CHC después de la aparición de los síntomas se asocia con un pronóstico desfavorable, con tasas de supervivencia a los 5 años que oscilan entre el 0% y el 10%. En contraste, los CHC pequeños pueden ser tratados con éxito en una proporción significativa de casos. Tanto la resección quirúrgica como el trasplante hepático han demostrado ser efectivos en la cura del CHC en algunos pacientes, con tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 50% en algunos estudios publicados.

Es altamente probable que la vigilancia periódica disminuya la mortalidad en pacientes con riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC). Dado que las posibilidades de tratamiento en etapas avanzadas son menores, resulta crucial detectar la enfermedad en sus fases iniciales. Por estas razones y con el objetivo de detectar el CHC precozmente, se recomienda llevar a cabo programas de vigilancia o pruebas de cribado en pacientes considerados de riesgo.

Es fundamental diferenciar entre aquellos pacientes que se someten a vigilancia de rutina, es decir, aquellos que, aunque se reconocen como de alto riesgo, no

presentan indicios claros de CHC, y aquellos en quienes las pruebas de vigilancia arrojan resultados anormales, lo que sugiere la presencia posible de CHC. En consecuencia, las pruebas a realizar variarán dependiendo de si se busca la vigilancia y detección precoz o el diagnóstico del CHC.<sup>38</sup>

### **7.5.5 Diagnóstico.**

En los pacientes afectados de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo de nueva aparición detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm<sup>81</sup>. Por tanto, si el nódulo detectado alcanza o supera este límite, es recomendable proseguir los estudios para llegar a un diagnóstico definitivo. El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial (neovascularización), así como una disminución progresiva de radicales portales a medida que avanza el proceso de hepatocarcinogénesis, a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal.

Este proceso establece el patrón vascular característico del CHC, que se evidencia por una fuerte captación de contraste en la fase arterial tardía, seguida de un lavado de la lesión en las fases venosas. En las imágenes, esto se traduce en una mayor densidad o intensidad de señal de la lesión en la fase dinámica arterial tardía (washin), seguida de una menor densidad o intensidad de señal en comparación con el tejido hepático circundante en la fase portal y/o tardía. Este patrón distintivo, favorecido por la alta probabilidad preexistente de CHC en pacientes con enfermedad hepática crónica, ha demostrado una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico de CHC cuando se ha correlacionado con la evaluación anatomopatológica de muestras de tejido. Sin embargo, este patrón vascular se ve limitado por una sensibilidad del 60-70% en lesiones de menor tamaño, y se ha observado que alrededor del 15% de los CHC pequeños carecen de vascularización adecuada, lo que no necesariamente indica un comportamiento menos agresivo de estas lesiones.<sup>39</sup>

Desde la primera propuesta de diagnóstico no invasivo del CHC en la conferencia de consenso de la EASL celebrada en 2000 en Barcelona, los criterios diagnósticos se han refinado continuamente, centrándose en el tamaño y las características de imagen de la lesión con el objetivo de mejorar la sensibilidad mientras se mantiene una alta especificidad. Según estos criterios, como se sugirió en la última versión de las guías clínicas de la AEEH, es factible establecer el diagnóstico de CHC sin confirmación patológica cuando se observa en un estudio dinámico de imagen (TC o RM) que un nódulo de 1 cm de tamaño o más, detectado en un paciente con enfermedad hepática crónica, presenta una captación intensa de contraste en fase arterial seguida de lavado en fase portal (y/o venosa si se trata de una TC o RM con contraste extracelular). Se han llevado a cabo numerosos estudios y metaanálisis en los últimos años para evaluar la eficacia diagnóstica de la TC y la RM en el diagnóstico del CHC de pequeño tamaño en pacientes en riesgo, con resultados variados. En general, estos estudios sugieren una tendencia hacia una mayor



eficacia diagnóstica de la RM en comparación con la TC, aunque no se han identificado diferencias significativas que permitan recomendar formalmente una técnica sobre la otra.

El ácido gadoxético es un agente de contraste utilizado en resonancia magnética (RM) que combina un componente extracelular para estudios dinámicos y un componente hepatobiliar que permite la captación del contraste por parte de los hepatocitos normo funcionantes en una fase retardada. Este contraste es rápidamente captado por las células, lo que significa que las imágenes obtenidas después de la fase dinámica portal no deben ser interpretadas como fases venosas tardías, sino más bien como fases transicionales con una combinación de componentes extracelulares y hepatobiliares.

Existe una amplia cantidad de literatura que sugiere una mayor sensibilidad de la resonancia magnética (RM) con ácido gadoxético en comparación con la tomografía computarizada (TC) y la RM con contraste extracelular, aunque no se proporcionan datos específicos sobre su especificidad. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones importantes, como su diseño retrospectivo, que conlleva sesgos de selección, y la utilización de criterios de imagen no validados para la confirmación definitiva del diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC). Además, la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en Asia, donde el CHC es más común en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), lo que podría influir en el rendimiento de la prueba de imagen cuando se aplica en una población con cirrosis hepática menos establecida.

Los estudios prospectivos publicados hasta la fecha que han evaluado la eficacia diagnóstica de la RM con contrastes extracelulares y la RM con ácido gadoxético han revelado que la RM con contraste específico para órganos no proporcionó una sensibilidad ni precisión diagnóstica superiores a las de la RM con contraste extracelular.

Actualmente, no existen datos derivados de estudios prospectivos en pacientes con cirrosis hepática establecida debido al abuso de alcohol o a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que estén incluidos en programas de detección para carcinoma hepatocelular (CHC) de tamaño igual o inferior a 2 cm, lo que impide determinar el rendimiento de la resonancia magnética (RM) con ácido gadoxético en este grupo específico de pacientes. Sin embargo, el uso de ácido gadoxético en los estudios de RM ha sido validado y aceptado en la última actualización de las directrices para el manejo del CHC por parte de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD).

Ambas sociedades científicas consideran como un criterio de diagnóstico no invasivo del CHC un patrón vascular que implica una captación arterial seguida de un lavado en la fase portal, mientras que las características de la lesión en las fases transicionales y hepatobiliares no se tienen en cuenta, ya que estas fases son mixtas o exclusivamente hepatobiliares y la falta de señal de la lesión en ellas no se debe a la ausencia de vasos portales en el CHC, sino a la disminución o ausencia

de la expresión de OATP8, un transportador responsable de la captación celular del contraste, que suele estar ausente en el CHC.

Sin embargo, es importante destacar que la hiposeñal de la lesión en fases retardadas puede estar presente en algunos CHC, especialmente en aquellos que están bien diferenciados. La inclusión de este signo de lavado en los criterios de imagen no invasivos podría aumentar la sensibilidad para la detección del CHC, pero al mismo tiempo podría reducir su especificidad. Por otro lado, se han registrado artefactos respiratorios transitorios durante la fase arterial del ácido gadoxético en un porcentaje variable de estudios, que oscila entre el 2,4% y el 18%, atribuidos a la dificultad que algunos pacientes experimentan para mantener la apnea durante los primeros segundos después de la inyección del contraste. Además, es importante tener en cuenta que la secuencia en fase hepatobiliar suele ser deficiente en pacientes con insuficiencia hepática significativa. Por lo tanto, la aplicación de la RM con ácido gadoxético, con la interpretación del lavado venoso restringida a la fase dinámica portal, se considera una técnica aceptada para el diagnóstico no invasivo del CHC. Sin embargo, la falta de estudios prospectivos comparativos que evalúen su precisión diagnóstica en relación con la RM obtenida con contraste extracelular impide, en la actualidad, respaldar su recomendación como primera técnica diagnóstica por encima de la RM con contraste extracelular.

En la última revisión de las directrices de la EASL3, se sugiere el uso de la ecografía con contraste (CEUS) como una opción de segunda línea cuando el patrón vascular de un nódulo es atípico en la TC o la RM y no se encuentran indicios de malignidad en las imágenes. Aunque el respaldo de esta recomendación se basa en un nivel de evidencia moderado y un grado de recomendación débil, se fundamenta en el refinamiento reciente de los criterios ecográficos que facilitan la diferenciación entre el carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma intrahepático (CCI). La CEUS revela lavado venoso tanto en el CHC como en el CCI, lo que conduce a una especificidad inferior en comparación con la RM y la TC. Sin embargo, se destaca que la mayoría de los CCI (entre el 50% y el 88%) exhiben un lavado precoz antes de los 60 segundos posteriores a la administración del contraste, mientras que este tipo de lavado se observa en solo el 16% de las lesiones de CHC.

Los criterios de la ecografía con contraste (CEUS) para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) incluyen una captación arterial uniforme en la lesión y un lavado gradual y moderado, que ocurre después de los 60 segundos siguientes a la administración del contraste, en contraste con el colangiocarcinoma intrahepático (CCI), que suele mostrar una captación arterial predominantemente periférica y un lavado rápido y intenso. Estos nuevos estándares de la CEUS para la detección del CHC han sido adoptados por el American College of Radiology (ACR), que ha lanzado los criterios CEUS-LIRADS versión 2017, los cuales están a la espera de una validación prospectiva para determinar su precisión diagnóstica. Un estudio retrospectivo que aplicó los criterios LIRADS para CEUS demostró un valor predictivo positivo del 99% para la categorización LR5 en el diagnóstico del CHC. Sin embargo, otro estudio retrospectivo realizado por Shin et al. informó de una



sensibilidad del 91,1% y una especificidad del 83,3% para la CEUS en la diferenciación entre el CHC y el CCI.

Para los nódulos menores de 1 cm, dado el bajo riesgo de malignidad y la dificultad para caracterizarlos correctamente, se sugiere un seguimiento cercano mediante ecografías cada 3-4 meses. El objetivo es detectar cualquier aumento de tamaño que pueda indicar un posible crecimiento maligno, momento en el cual se aplicarían los criterios diagnósticos previamente mencionados, como se ilustra en la figura 1. Estos criterios no invasivos, que se basan en la identificación del patrón vascular específico del carcinoma hepatocelular (CHC), han sido validados en Europa, Norteamérica y Asia. Son aplicables únicamente a pacientes con cirrosis hepática establecida o a aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis B adquirida durante la infancia o el periodo perinatal.

Se requiere un examen anatomopatológico para alcanzar un diagnóstico definitivo de la lesión. La identificación de otros aspectos en las imágenes, como la presencia de grasa dentro de la lesión, la disminución de la densidad/intensidad de señal durante las fases venosas, o la presencia de una pseudocápsula, no mejora significativamente la precisión diagnóstica. En 2011, el American College of Radiology (ACR) introdujo el sistema LI-RADS (Sistema de Informes y Datos de Imágenes Hepáticas) para la interpretación de imágenes de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) hepática, con el propósito de estandarizar la evaluación de informes de imágenes en pacientes con enfermedad hepática crónica, y posteriormente, recomendar pautas clínicas según el nivel de sospecha de que la lesión identificada sea un carcinoma hepatocelular (CHC). El ACR ha actualizado el sistema LI-RADS en múltiples ocasiones, y su versión más reciente se publicó recientemente. LI-RADS categoriza las observaciones en seis grandes grupos: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia de CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y LR-M (otras malignidades: lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas distintas al CHC).

Las técnicas de imagen hepática desempeñan cinco roles fundamentales en el carcinoma hepatocelular (CHC): a) identificación de pacientes con lesiones focales sospechosas de CHC, b) caracterización de las lesiones focales: confirmación de la presencia de CHC y diferenciación de otras lesiones, c) estadificación, d) guía para procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos, y e) seguimiento, tanto para evaluar la respuesta al tratamiento como para detectar recurrencias.

Para detectar y caracterizar lesiones focales hepáticas, se emplean tres métodos de imagen: ecografía (US), tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM). Cada uno de estos métodos utiliza agentes de contraste específicos, y para el diagnóstico del CHC se requiere un estudio dinámico trifásico que incluye una fase arterial, una fase portal venosa y una fase tardía hepática. Aunque los US se utilizan con mayor frecuencia para la detección del CHC, la RM o la TAC suelen ser más habituales para la caracterización y estadificación de la enfermedad.

Los equipos de tomografía computarizada (TAC) de múltiples cortes más recientes están mostrando una precisión diagnóstica, sensibilidad y valor predictivo positivo en la detección del carcinoma hepatocelular (CHC) que se asemejan a los de la resonancia magnética (RM). Esto, combinado con una mayor disponibilidad de la TAC y una mayor experiencia en su uso, ha llevado a que en nuestro entorno médico se reserve la RM para pacientes en quienes, a pesar de que se haya demostrado una lesión focal con ecografía (US), los resultados de la TAC sean negativos (es decir, no se detecte claramente una lesión focal) o generen dudas sobre la caracterización de la lesión.

El patrón distintivo del carcinoma hepatocelular (CHC) en un estudio dinámico utilizando cualquiera de los métodos de imagen mencionados se caracteriza por una lesión focal sólida que muestra una intensa captación de contraste en la fase arterial en comparación con el parénquima hepático circundante (apareciendo más brillante en la tomografía computarizada), seguido de un rápido lavado en la fase venosa portal (volviéndose igual o menos brillante), con también un lavado en la fase tardía (menos brillante). A medida que aumenta el grado de malignidad de un CHC, se observa un mayor desarrollo de su irrigación arterial, lo que explica que el 93% de los CHC moderadamente o pobremente diferenciados sean más brillantes en la fase arterial, mientras que solo el 44% de los bien diferenciados lo sean.<sup>51</sup>

Los últimos mencionados pueden mostrar una densidad de imagen igual o menos brillante tanto en la fase arterial como en la fase venosa portal, y menos brillante en la fase tardía, lo que los hace indistinguibles de un nódulo displásico en un hígado con cirrosis mediante imágenes. La fase tardía detecta un mayor número de tumores hipovasculares y ayuda a distinguir los carcinomas hepatocelulares (CHC) porque puede diferenciarlos de otras lesiones hepáticas que retienen el contraste en la fase tardía, como las anomalías vasculares, hemangiomas y lesiones con contenido fibroso como el colangiocarcinoma intrahepático. A veces, los macronódulos regenerativos y los nódulos displásicos del hígado cirrótico pueden aparecer más brillantes en la fase arterial, pero generalmente se mantienen igual de brillantes en la fase venosa portal y en la fase tardía, siendo esta última fase de gran utilidad para distinguirlos del CHC.<sup>39</sup>

#### **7.5.6 Biomarcadores.**

Grupo de compuestos con características distintas entre sí, pero que comparten una asociación con las neoplasias, lo que facilita su uso en la detección clínica (diagnóstico y detección temprana) y en el manejo (pronóstico y seguimiento) de los pacientes con cáncer. Estos compuestos pueden ser proteínas, glicoproteínas, gangliósidos (con o sin actividad biológica específica), enzimas, hormonas o metabolitos, los cuales son producidos tanto por el tumor como por el organismo huésped, y señalan la presencia o desarrollo de un tumor maligno.

- **Alfafetoproteína:** La alfa-fetoproteína (AFP) fue identificada por primera vez en 1963 en el carcinoma hepático. Es una glicoproteína que tiene una vida media en la sangre de aproximadamente 5 a 7 días. Se produce inicialmente en el saco vitelino, luego en el hígado fetal y el tracto gastrointestinal a partir de la décima semana de gestación. Durante el desarrollo fetal, la AFP es el principal componente del plasma, alcanzando niveles máximos de alrededor de 3 mg/mL a las 12 semanas de gestación. Después del nacimiento, sus niveles disminuyen gradualmente hasta alcanzar concentraciones muy bajas en el segundo mes de vida, y estos niveles bajos se mantienen en la edad adulta, donde se considera normal tener valores de AFP inferiores a 10 ng/mL.

La AFP pertenece a la familia de genes albuminoides, que incluye cuatro miembros: albúmina, proteína de unión a la vitamina D, AFP y alfa albúmina. Todos estos miembros pueden actuar como transportadores de ligandos y también tienen otras funciones, como quimiotaxis, actividad esterasa, adherencia leucocitaria, peroxidación lipídica estimulada por cobre, unión a ácidos grasos, metales pesados y actinas, entre otras. Se ha observado que altas concentraciones de algunos ligandos hidrofóbicos pueden provocar cambios en la estructura terciaria de la AFP.

La AFP puede estar aumentada tanto en el carcinoma hepatocelular como en otros tipos de tumores (como hepatoblastomas, tumores de células germinales y ciertos tumores gastrointestinales), así como en enfermedades hepáticas benignas y durante procesos de regeneración hepática (causados por hepatitis virales, hepatitis inducidas por drogas y cirrosis). También se ha observado que se eleva en condiciones como la ataxia telangiectasia y la tirosinosis hereditaria. Es poco común encontrar niveles elevados de AFP en personas sanas. Sin embargo, a pesar de esta variedad de condiciones asociadas con su elevación, la AFP sigue siendo el marcador tumoral más útil para el diagnóstico, seguimiento clínico, detección temprana de recurrencias y monitoreo del tratamiento del carcinoma hepatocelular. En un estudio realizado por Soresi y sus colegas, se examina la utilidad de la AFP en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular y se intenta determinar el mejor valor de corte que permita distinguirlo de la cirrosis hepática.

La cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular tenían diversas causas, incluyendo la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB), la coinfección VHB/VHC, así como causas no virales. Se encontró que el mejor valor de corte para distinguir entre estas condiciones fue de 30 ng/mL. Con este valor, la sensibilidad fue del 65 % y la especificidad del 79 %. Al utilizar este punto de corte y clasificar a los pacientes según la etiología viral o no viral, el valor predictivo positivo fue del 70 % versus el 94 %, respectivamente. En el caso de las enfermedades no virales, el valor

predictivo positivo fue del 100 % para niveles de AFP de 100 ng/mL, mientras que para las etiologías virales fue del 100 % cuando la AFP superaba los 400 ng/mL. Los autores concluyeron que el mejor punto de corte para la AFP en suero fue de 30 ng/mL, aunque con este valor la sensibilidad es baja, siendo más efectiva para detectar el carcinoma hepatocelular de etiología no viral. Esto confirma que la utilidad de la AFP para el carcinoma hepatocelular de etiología viral es limitada.

Los pacientes que tienen hepatitis crónica C pero no carcinoma hepatocelular muestran niveles elevados de AFP en el 23 % de los casos cuando se utiliza un umbral de 10 ng/mL. En aquellos con cirrosis hepática causada por la hepatitis C, se propone un umbral de 200 ng/mL, lo que resultó en una especificidad del 100 % para el carcinoma hepatocelular. En pacientes con hepatitis crónica debido al virus de la hepatitis B o C, pueden observarse elevaciones falsas de AFP (superiores a 100 ng/mL), y si persisten durante más de 12 meses a pesar del tratamiento antiviral, podrían indicar un riesgo aumentado de desarrollo de carcinoma hepatocelular. La elección del umbral de corte es crucial y depende principalmente de la incidencia del carcinoma hepatocelular y su etiología. Por ejemplo, en pacientes con carcinoma hepatocelular unifocal sometidos a hepatectomía, se ha observado que niveles de AFP superiores a 200 ng/mL están asociados con la expresión de ARNm y se correlacionan con los factores clínicopatológicos más relevantes.

En pacientes menores de 55 años, se observó una asociación significativa entre niveles elevados de AFP y la presencia de HBsAg, la mutación de p53, el tamaño del tumor, la invasión vascular y la recurrencia temprana, mientras que la presencia de anticuerpos contra el VHC y la mutación de beta-catenina en carcinoma hepatocelular (CHC) se asociaron menos frecuentemente con elevaciones en los niveles de AFP. Además, se encontró que los pacientes con niveles elevados de AFP tienen una supervivencia de menos de 10 años, especialmente en casos de tumores de mayor tamaño. En este estudio, se identificaron como factores pronósticos desfavorables los niveles elevados de AFP, la presencia de HBsAg, la mutación del p53, la cirrosis hepática, los tumores grandes, la invasión vascular y la recurrencia temprana. Los autores concluyen que el aumento de los niveles de AFP sérica, más que ser simplemente un fenómeno asociado al CHC, puede contribuir a la invasión vascular y a la progresión de la enfermedad, lo que ayudaría a identificar subgrupos de pacientes con CHC que tienen un mayor riesgo de recurrencia temprana y un pronóstico desfavorable después de la hepatectomía.

La asociación entre los niveles de AFP y el tamaño del tumor es lo que dificulta que la determinación de los niveles séricos de AFP sea un método de detección eficaz del carcinoma hepatocelular (CHC) en la población general, ya que su sensibilidad varía entre el 50 y el 70%. Sin embargo, sigue siendo útil para el diagnóstico precoz en áreas endémicas cuando se aplica a grupos específicos y en la evaluación de masas hepáticas en pacientes con

un riesgo particularmente alto de desarrollar CHC. En estos grupos de riesgo, la sensibilidad de la prueba supera el 70% y su especificidad alcanza el 100%. Como se mencionó anteriormente, la sensibilidad es más alta en el diagnóstico temprano cuando el CHC no tiene un origen viral.

Los niveles de AFP antes del tratamiento también tienen implicaciones pronósticas para los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). Por ejemplo, los pacientes con valores normales de AFP y niveles moderadamente elevados (entre 21,8 y 327 ng/mL) muestran tasas de supervivencia significativamente mejores en comparación con aquellos con niveles marcadamente elevados (> 436 µg/l). Investigaciones realizadas por Hsu y colaboradores han demostrado que la AFP puede predecir de forma independiente el pronóstico en pacientes con CHC. Se ha sugerido que los niveles de AFP de 20 y 400 ng/mL son puntos de corte viables para predecir la supervivencia en pacientes con CHC en Taiwan. En pacientes sometidos a resección hepática por CHC, los niveles de AFP también se consideran indicadores del grado de resección tumoral. Por ejemplo, si los valores de AFP no disminuyen como se espera o permanecen estables después de una semana de la resección, esto puede indicar una resección incompleta y se asocia con un peor pronóstico.

El seguimiento de los niveles de AFP entre 2 y 4 semanas después de iniciar la quimioterapia basada en oxaliplatino se ha identificado como una herramienta útil para prever la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Además, durante el seguimiento a largo plazo, la AFP desempeña un papel crucial en la detección temprana de recurrencias tumorales. En pacientes con antecedentes de tumores productores de AFP, el aumento de sus niveles es indicativo suficiente para confirmar una recurrencia.

Asimismo, los niveles elevados de AFP tienen implicaciones terapéuticas, ya que se han sugerido como uno de los criterios para considerar el tratamiento adyuvante o el trasplante hepático en pacientes con alto riesgo de recurrencia, especialmente aquellos que cumplen con tres o más de los criterios adicionales como la presencia de carcinoma hepatocelular invasivo nodular, invasión vascular, metástasis intrahepáticas y rupturas capsulares.

Es relevante señalar que ni las directrices americanas ni las europeas para el cribado, diagnóstico y vigilancia del carcinoma hepatocelular recomiendan la cuantificación de la AFP sérica debido a su limitada sensibilidad y especificidad. Se ha observado que aproximadamente el 80 % de los carcinomas hepatocelulares pequeños no presentan elevación en los niveles de AFP. Sin embargo, en la práctica clínica, la AFP se utiliza como predictor de recurrencia tumoral previa al tratamiento y para monitorear la eficacia del tratamiento. Las técnicas disponibles comercialmente para su medición en laboratorio clínico incluyen ELISA, RIA y quimioluminiscencia. Los valores de

referencia para adultos no gestantes suelen ser de hasta 10 ng/ml, con una fórmula de conversión de ng/ml a U/ml de aproximadamente 1,21.<sup>53</sup>

- L3-AFP : Se han identificado tres formas de glicofomas distintas de la AFP, cada una con diferentes afinidades de unión al aglutinante de *Lens culinaris* (LCA). Las fracciones L1-AFP y L2-AFP no muestran o muestran una débil unión a la lectina, respectivamente, mientras que la L3-AFP se une a la LCA y se considera un biomarcador adicional del carcinoma hepatocelular (CHC). Un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Sterling et al. demostró que el uso de la L3-AFP como base para el diagnóstico del CHC podría lograr una especificidad cercana al 92 %, aunque con una sensibilidad baja del 37 %. Sin embargo, un inconveniente de la AFP-L3 es su limitado valor diagnóstico en casos de CHC con una concentración sérica total de AFP inferior a 20 ng/mL. En esta línea, el ensayo inmunológico automatizado de electroforesis altamente sensible para la L3-AFP, utilizado por Oda et al., ha mejorado los resultados, mostrando que este marcador es útil para la detección temprana del CHC en pacientes con enfermedades benignas hepáticas, incluso en aquellos con niveles séricos de AFP inferiores a 20 ng/mL.

Además, mediante esta técnica, la L3-AFP aumenta su concentración antes de que el carcinoma hepatocelular (CHC) sea detectable por métodos de diagnóstico por imágenes, lo que puede facilitar la identificación de pacientes con enfermedades hepáticas benignas que tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC. Para pacientes con niveles séricos totales de AFP en el rango de 10 a 200 ng/mL, la determinación de L3-AFP puede ser beneficiosa, ya que valores superiores al 35 % de la concentración total tienen una especificidad del 100 % para el CHC. Cuando se combina con la AFP, este ensayo puede convertirse en un marcador clínicamente valioso para el diagnóstico del CHC.

Los pacientes con niveles elevados de L3-AFP tienden a presentar una función hepática más deficiente, así como tumores de mayor tamaño y más avanzados, con histologías de peor pronóstico en comparación con aquellos que tienen resultados negativos para L3-AFP. Además, estos pacientes con valores elevados de L3-AFP muestran una mayor incidencia de metástasis a distancia.<sup>40</sup>

- Proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K o antagonistas II (PIVKA) o Desgamma carboxiprotrombina (DCP): es una forma anormal de protrombina que carece de los residuos de carboxilo necesarios para su activación como enzima de coagulación. Este marcador tiene una especificidad limitada, especialmente en enfermedades colestásicas que pueden ocasionar una reducción en los niveles de vitamina K. En un estudio que abarcó a 120 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y 90



pacientes con cirrosis hepática, se observó que la concentración promedio de DCP en los pacientes con CHC fue mayor en comparación con aquellos con cirrosis. Se encontró que el 53,3 % de los pacientes con CHC y el 14,4 % de los pacientes con cirrosis tenían niveles de DCP por encima de los 40 mAU/mL.

La combinación de estos biomarcadores tumorales podría mejorar la capacidad diagnóstica de la AFP por sí sola en el contexto del carcinoma hepatocelular (CHC). La expresión simultánea de des-gamma-carboxiprotrombina (DCP) y AFP en 168 pacientes con CHC permitió clasificarlos en cuatro grupos distintos: un grupo negativo para ambos marcadores (AFP < 20 ng/mL y DCP < 40 mAU/mL), un grupo positivo para AFP (> 100 ng/mL) y negativo para DCP, un grupo negativo para AFP y positivo para DCP (> 100 mAU/mL), y un grupo positivo para ambos marcadores. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, presencia de marcadores virales o cirrosis. Sin embargo, se encontró que el grupo DCP positivo y el grupo AFP/DCP positivo presentaban una mayor proporción de pacientes de sexo masculino y una mayor incidencia de CHC con un diámetro de 3 cm o más en comparación con los grupos AFP/DCP negativo y AFP negativo.<sup>53</sup>

### **7.5.7 Tratamiento.**

Las opciones terapéuticas, como se ha mencionado, presentan un desafío específico en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y deberían ser abordadas por equipos multidisciplinarios en centros con personal debidamente capacitado, que incluyan cirujanos hepatobiliares y de trasplante, radiólogos intervencionistas, oncólogos y gastrohepatólogos, teniendo en cuenta la clasificación BCLC.

#### **A. Resección hepática / cirugía**

La cirugía de resección es el tratamiento preferido para los tumores que se presentan en pacientes sin cirrosis, como en aquellos con hepatitis B o esteatosis hepática, y en pacientes con cirrosis hepática, siempre y cuando tengan una función hepática conservada, niveles normales de bilirrubina y un gradiente de presión venosa hepática de 10 mmHg o menos. Sin embargo, cuando estos límites se superan, la supervivencia se ve notablemente reducida. Aunque las directrices de la EASL ahora permiten ligeramente una ampliación de los criterios para pacientes con hipertensión portal pero un bajo puntaje MELD (9) y la necesidad de reseccionar tres segmentos o menos, se debe evaluar cuidadosamente a estos pacientes y considerar la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>23</sup>

## B. Trasplante hepático

El trasplante hepático podría ser considerado como la opción de tratamiento óptima, ya que no solo aborda la cuestión del tratamiento del HCC, sino que también resuelve la enfermedad hepática subyacente. En la actualidad, para que el trasplante sea una alternativa de tratamiento viable, el paciente debe cumplir con los criterios conocidos como criterios de Milán (un solo tumor de menos de 5 cm de diámetro o hasta tres tumores de menos de 3 cm cada uno). Aunque en algunos lugares se han propuesto criterios de selección más amplios (como los criterios de San Francisco o Uptoseven), estos aún no han sido completamente aceptados de manera generalizada. Además, los niveles de AFP actualmente se consideran como un complemento a los criterios de Milán, y se considera que valores de AFP superiores a 500 constituyen una contraindicación relativa para el trasplante, mientras que valores superiores a 1000 se consideran una contraindicación absoluta.<sup>41</sup>

## C. Terapia Ablativa

La radiofrecuencia (RF) se considera la opción preferida para la terapia ablativa, especialmente en lesiones de menos de 2 cm de diámetro, donde ha mostrado una eficacia comparable a la cirugía. La etanolización, por otro lado, implica un mayor número de sesiones y presenta un índice de complicaciones más alto en comparación con la RF, por lo que su uso es limitado en la actualidad. La terapia con microondas, aunque no ha demostrado ser superior a la RF en estudios prospectivos, tiene la ventaja de que su eficacia no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos cercanos al tumor, a diferencia de la RFA.

## D. Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial (TACE) es el enfoque terapéutico preferido para pacientes con HCC intermedio (BCLCB). Consiste en la introducción selectiva o supraselectiva de un catéter en la arteria hepática y otras arterias que nutren al tumor, seguida de la administración de agentes quimioterapéuticos junto con la obliteración del flujo arterial mediante una sustancia embolizante. La TACE se recomienda en pacientes con hepatopatía compensada que presentan tumores multifocales sin invasión vascular ni metástasis extrahepáticas. Sin embargo, está contraindicada en aquellos con descompensación de la cirrosis, afectación multicéntrica en ambos lóbulos hepáticos que impide una intervención selectiva, ausencia de flujo portal, fístula arteriovenosa no tratable, presencia de anastomosis bilioentérica o stent biliar, y un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. Además de la TACE convencional, existen otras opciones como la TACE con microesferas sintéticas cargadas con adriamicina (DEB-TACE) o



la radioembolización transarterial (TARE) con esferas de Ytrio-90, que ofrecen una mayor eficacia a costa de mayores costos.

La selección de pacientes para TACE puede ser un desafío, y se han desarrollado puntuaciones que ayudan a guiar su indicación (como el HAPscore), así como otras que orientan la continuación de las TACE (como el ART-score). Aunque estas puntuaciones aún no han sido completamente aceptadas, en nuestro contexto local, proporcionan una guía adicional para la selección de pacientes para TACE. Esto se ha demostrado en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud) que han sido sometidos a TACE convencional.

#### E. Tratamiento sistémico

Desde la introducción del estudio SHARP en 2008, que estableció el sorafenib como tratamiento de primera línea para pacientes con cirrosis compensada (Child A-B7) y demostró su eficacia en mejorar la supervivencia en comparación con el placebo, hasta las últimas directrices clínicas, el panorama terapéutico ha experimentado una notable expansión y promesa. Esta evolución ha sido marcada por la aprobación de nuevos fármacos por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU.

Entre los principales fármacos actualmente disponibles se encuentran el sorafenib, el lenvatinib y el regorafenib, todos ellos pertenecientes a la familia de inhibidores de la tirosina quinasa. Cada uno de estos medicamentos tiene como objetivo dianas moleculares diferentes y presenta un perfil de seguridad particular. Además, el cabozantinib, otro inhibidor de la tirosina quinasa, actúa sobre múltiples receptores como VEGF 1, 2 y 3, MET y AXL, entre otros. Por otro lado, el ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que se une de manera específica y con alta afinidad al dominio extracelular de VEGFR-2, lo que impide la unión de VEGF a su receptor. Finalmente, el atezolizumab es un inhibidor de PD-L1 y el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF, ampliando así las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del HCC.<sup>52</sup>

## VIII. CONCLUSIONES GENERALES

1. Las aflatoxinas son agentes cancerígenos conocidos y evitar la exposición a alimentos contaminados con aflatoxinas es crucial para reducir el riesgo de cáncer de hígado. Las aflatoxinas, especialmente las aflatoxinas B1, B2, G1 y G2, son conocidas por ser carcinógenos potentes y están estrechamente asociadas con el cáncer de hígado.
2. La prevención del cáncer de hígado relacionado con aflatoxinas requiere medidas individuales, comunitarias y gubernamentales. Es esencial establecer normativas para la producción y distribución de alimentos susceptibles a la contaminación, como nueces, maíz y cacahuetes. Capacitar a los agricultores en prácticas seguras, como el control de la humedad y la ventilación adecuada, y educar al público sobre los riesgos y prácticas seguras de manipulación y consumo de alimentos.
3. Los hongos que producen aflatoxinas, principalmente del género *Aspergillus*, pueden crecer en diversos productos agrícolas, representando un riesgo para la salud pública. La temperatura cálida y la humedad elevada son factores de riesgo que favorecen su desarrollo, especialmente en regiones tropicales y subtropicales. En el almacenamiento, la falta de ventilación adecuada y condiciones inadecuadas de humedad y temperatura pueden promover el crecimiento de hongos y la producción de aflatoxinas.
4. Las aflatoxinas, presentes en alimentos contaminados, son metabolizadas por el hígado. Su proceso de absorción, distribución y metabolismo hepático implica enzimas como CYP1A2, CYP3A4 y CYP3A5, que las convierten en una forma altamente reactiva capaz de dañar el ADN, lo que contribuye a la carcinogénesis hepática y la exposición crónica puede llevar a mutaciones y daño en el ADN, favoreciendo el desarrollo de cáncer de hígado.

## IX. RECOMENDACIONES GENERALES

1. Es necesario que en cada país haya una colaboración estrecha entre los ministerios de salud pública, economía, agricultura y el sector privado para poner en práctica las recomendaciones internacionales y las intervenciones basadas en evidencia, para la prevención de niveles tóxicos de aflatoxinas.
2. Es importante adquirir alimentos de proveedores confiables y almacenarlos adecuadamente en condiciones secas y frescas para evitar la contaminación ya que las aflatoxinas son producidas por ciertos hongos que pueden crecer en alimentos como los cacahuetes, almendras, nueces, maíz y productos derivados durante la cosecha y su almacenamiento.
3. Al conocer la relación que tienen con el desarrollo de micotoxinas, es importante tomar en cuenta la información recaba en este informe y accionar en dos vías. El primero sería, un sistema de capacitación y/o asistencia técnica en prácticas de manejo de pos cosecha para los agricultores, para reducir las condiciones para el desarrollo de los hongos mico tóxicos. Por otro lado, al conocer la problemática, se puede establecer un programa de investigación para desarrollar tecnologías adecuadas de almacenamiento, métodos de control de gorgojo, prácticas de determinación de humedad de grano y secado de grano, adecuadas a las condiciones ambientales y culturales de los agricultores.
4. Estudiar el conocimiento por parte de los agricultores de las micotoxinas es un factor importante para la sensibilización de los mismos en adoptar prácticas y tecnologías que reduzcan las condiciones para el desarrollo de las micotoxinas. Es por ello, que se recomienda que cualquier intervención que se realice con el fin de mejorar las prácticas siempre haya un proceso de información hacia el agricultor sobre los factores que lo provocan, como sus prácticas puede ayudar a reducir la incidencia y los efectos en la salud que puede ocasionar el consumo de maíz contaminado.
5. Es fundamental que las personas estén informadas sobre los factores de riesgo asociados con el cáncer de hígado, como la hepatitis B y C crónicas, la cirrosis hepática, el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, la diabetes y exposición a aflatoxinas. Además, es importante que estén atentas a los posibles síntomas, que pueden incluir pérdida de peso inexplicable, dolor abdominal, sensación de plenitud después de comer solo una pequeña cantidad, ictericia, fatiga extrema y cambios en los hábitos intestinales.
6. Es de suma importancia que las personas se realicen chequeos médicos periódicos, incluidos análisis de sangre y pruebas de imagen, especialmente si tienen factores de riesgo significativos para el cáncer de hígado. Estas

pruebas pueden ayudar a detectar cualquier anomalía hepática en etapas tempranas, lo que aumenta las posibilidades de un tratamiento exitoso.

## X. CRONOGRAMA

Tabla--

| MES  | Año 2023 |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   | Año 2024 |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
|--|----------|---|-------|---|---|---|--------|---|---|---|------------|---|---|---|---------|---|----------|---|---------|---|---|---|-------|---|---|---|--|--|
|  | JUNIO    |   | JULIO |   |   |   | AGOSTO |   |   |   | SEPTIEMBRE |   |   |   | OCTUBRE |   |          |   | FEBRERO |   |   |   | MARZO |   |   |   |  |  |
| Semanas  | 3        | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1      | 2 | 3 | 4 | 1          | 2 | 3 | 4 | 1       | 2 | 3        | 4 | 1       | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |  |  |
| Elección del tema                                      | ✓        |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Elaboración punto de tesis monografía medica           |          | ✓ |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Solicitud de aprobación de punto de tesis a la CONTRAG |          |   |       |   |   | ✓ |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Asignación de revisor y aprobación de punto de tesis.  |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   | ✓          |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Elaboración de presentación de planes de monografía    |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   | ✓          | ✓ | ✓ | ✓ | ✓       | ✓ |          |   |         |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Presentación de plan de monografía.                    |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   | ✓       |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Solicitud de seminario I a la CONTRAG                  |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   | ✓       |   |   |   |       |   |   |   |  |  |
| Elaboración del cuerpo de la monografía.               |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   | ✓       | ✓ | ✓ |   |       |   |   |   |  |  |
| Revisión de asesor y revisor.                          |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   | ✓ |       |   |   |   |  |  |
| Revisión de informe final y monografía.                |          |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |          |   |         |   |   |   | ✓     |   |   |   |  |  |



8. Cao W, Yu P, Yang K, Cao D. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. *Toxicology Mechanisms and Methods* [Internet]. 2022 Jul. [citado el 28 de agosto de 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930097/>
9. Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Jan 8; [citado el 28 de agosto de 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31936320>
10. Dhakal A, Sbar E. Aflatoxin Toxicity [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [citado el 28 de agosto de 2023] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557781/>
11. Ramos Girona AJ, Marín Sillué S, Molino Gahete F, Vila Donat P, Sanchis Almenar V. Las micotoxinas: el enemigo silencioso. *Arbor* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];196(795):540. Disponible en: <https://repositori.udl.cat/items/d41a85c3-f30f-4797-beed-29ded6232167>
12. Ülger TG, Uçar A, Çakıroğlu FP, Yilmaz S. Genotoxic effects of mycotoxins. *Toxicon* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];185:104-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010120303081>
13. Chiotta ML, Fumero MV, Cendoya E, Palazzini JM, Alaniz-Zanon MS, Ramirez ML, et al. Toxigenic fungal species and natural occurrence of mycotoxins in crops harvested in Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];52(4):339-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754120300559>
14. Wu TY, Khorramshahi T, Taylor LA, Bansal NS, Rodriguez B, Rey IR. Prevalence of Aspergillus-derived mycotoxins (Ochratoxin, Aflatoxin, and Gliotoxin) and their distribution in the urinalysis of ME/CFS patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [citado 28 de agosto de 2023];19(4):2052. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/4/2052>
15. Villaça RC, Guedes HG, Borges BE. CÂNCER HEPÁTICO CAUSADO PELA CONTAMINAÇÃO DE ALIMENTOS POR AFLATOXINA B1: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. En: Anais do I Congresso Nacional Multidisciplinar de Oncologia On-line. *Revista Multidisciplinar em Saúde*; 2021. [citado 28 de agosto de 2023]; p. 52-52.
16. Chiotta ML, Fumero MV, Cendoya E, Palazzini JM, Alaniz-Zanon MS, Ramirez ML, et al. Toxigenic fungal species and natural occurrence of mycotoxins in crops harvested in Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];52(4):339-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754120300559>
17. Spencer Smith J, Paul Williams W, Windham GL. Aflatoxin in maize: a review of the early literature from “moldy-corn toxicosis” to the genetics of aflatoxin accumulation resistance. *Mycotoxin Res* [Internet]. 2019 [citado 28 de agosto de 2023];35(2):111-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12550-018-00340-w>

18. Novoa JU, Días G. Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2019 [citado 28 de agosto de 2023];54(2):108-16. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/43849>
19. Benkerroum N. Chronic and acute toxicities of aflatoxins: Mechanisms of action. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];17(2):423. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/2/423>
20. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2021 [citado 28 de agosto de 2023];73(S1):4-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31288>
21. Cao W, Yu P, Yang K, Cao D. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. *Toxicol Mech Methods* [Internet]. 2022 [citado 28 de agosto de 2023];32(6):395-419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15376516.2021.2021339>
22. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];48(1):7-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01345-y>
23. Damaskos C, Garmpis N, Dimitroulis D, Garmpi A, Psilopatis I, Sarantis P, et al. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma treatment: A New Era ahead—A systematic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 28 de agosto de 2023];23(22):14117. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14117>
24. Sánchez-Villegas E, Villagrán Z, Esparza LMA. Micotoxinas en alimentos, un peligro invisible. *iBIO* [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023];5(2):M126-M126. Disponible en: <http://revistaibio.com/ojs33/index.php/main/article/view/126>
25. Jačević V, Dumanović J, Alomar SY, Resanović R, Milovanović Z, Nepovimova E, et al. Research update on aflatoxins toxicity, metabolism, distribution, and detection: A concise overview. *Toxicology* [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023];492(153549):153549. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X2300135X>
26. Guan X, Zhao Y, Liu X, Shang B, Xing F, Zhou L, et al. The bZIP transcription factor Afap1 mediates the oxidative stress response and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus*. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 28 de agosto de 2023];51(4):292-301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754118300944>
27. Tanaka MGC, Piffer IFG, Trufeli LT, Della Porta Cosac LM. Hepatocellular carcinoma as a consequence of exposure to aflatoxins. *CDAH* [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://homepublishing.com.br/index.php/cadernodeanais/article/view/682>
28. Yanes Chinchilla RO. Influencia del microbiota intestinal en la enfermedad hepática crónica: su rol en el hepatocarcinoma. *Rev Div Cien* [Internet]. 2023 [citado 28 de agosto de 2023];3(1):139-46. Disponible en: <https://revistadiversidad.com/index.php/revista/article/view/54>



29. Rojas Jaimes J, Chacon-Cruzado M, Diaz-Tello A, Castañeda-Pelaez L. Quantification of carcinogenic aflatoxins in unprocessed foods and their implication for consumption in Lima, Peru. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.upn.edu.pe/handle/11537/30755>
30. Rojas Jaimes J, Chacon-Cruzado M, Diaz-Tello A, Castañeda-Pelaez L. Quantification of carcinogenic aflatoxins in unprocessed foods and their implication for consumption in Lima, Peru. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2023];38(1):146-51. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112021000100146&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112021000100146&script=sci_arttext)
31. Rojas Jaimes J, Chacon-Cruzado M, Diaz-Tello A, Castañeda-Pelaez L. Quantification of carcinogenic aflatoxins in unprocessed foods and their implication for consumption in Lima, Peru. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020 [citado 29 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.upn.edu.pe/handle/11537/30755>
32. Zumbado Salazar CA, Fallas MU, Soto GR. AFLATOXINA B1 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER HEPÁTICO [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado 1 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144d.pdf>
33. Vista de Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular [Internet]. *Edu.co*. 2020 [citado 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/43849/45095>
34. Calderon Novoa FM, Masino E, Caram L, Mauro E, Haddad L, Gadano A, et al. Epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma en un hospital Universitario. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 [citado 1 de enero de 2024].;82(5):695-707. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802022000900695&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802022000900695&script=sci_arttext)
35. Mortalidad por hepatocarcinoma, *Redalyc.org*. [citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2031/203124341008.pdf>
36. de Gastroenterología SA. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]. *Redalyc.org*. 2019 [citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199325062015.pdf>
37. Lizardi-Cervera J, Motola-Kuba D, Guevara-González L. La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma [Internet]. *Org.mx*. 2019 [citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/2004-140-SUP2-77-84.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2004-140-SUP2-77-84.pdf)
38. *Oncosur.org*. [citado 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Hepatocarcinoma.pdf>
39. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin*



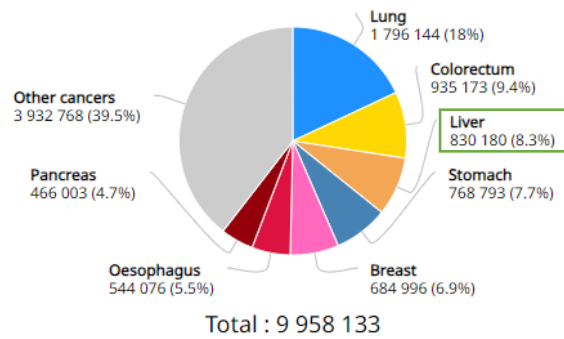
- (Barc) [Internet]. 2021; [citado 1 de enero de 2024]. Disponible en: [https://seom.org/images/Guias\\_CHC\\_Spain\\_16\\_01\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Guias_CHC_Spain_16_01_2021.pdf)
40. Marcadores tumorales séricos en carcinoma hepatocelular Redalyc.org. [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/651/65173029005.pdf>
41. Unanue FIH, Lima, Perú. Vista de Hepatocarcinoma: Estado del arte [Internet]. Org.pe. [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <http://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/381/384>
42. Gómez Ayala A-E. Alimentos y micotoxinas. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2019 [citado el 11 de enero de 2024];21(8):49–53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-alimentos-micotoxinas-13109791>
43. De febrero de N de RA-2021-001 IAP el CC en su SP de 17. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a los efectos del cambio climático sobre la presencia de micotoxinas en los alimentos [Internet]. Gob.es. [citado el 11 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/evaluacion\\_riesgos/informes\\_comite/MICOTOXINAS\\_CAMBIO\\_CLIMATICO.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/MICOTOXINAS_CAMBIO_CLIMATICO.pdf)
44. Huatuco C. D, Rondón E. J, Germany G. L, Gavidia CM, Luna E. L, Rosadio A. R. Recuento de hongos y detección de micotoxinas en insumos y alimento balanceado provenientes de granjas [Internet]. 2023; [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v34n2/1609-9117-rivep-34-02-e25098.pdf>
45. Requena F, Saume E, León A. Micotoxinas: Riesgos y prevención. Zootec Trop [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2024];23(4):393–410. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-72692005000400005](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-72692005000400005)
46. Wild CP, Gong YY. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. Carcinogenesis [Internet]. 2019 [citado el 11 de enero de 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875698/>
47. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. Am J Clin Nutr [Internet]. 2019 [citado el 11 de enero de 2024];80(5):1106–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531656/>
48. Bogantes- Ledezma P, Bogantes-Ledezma D, Bogantes- Ledezma S. Aflatoxinas. Acta méd costarric [Internet]. 2019 [citado el 10 de enero de 2024];46(4):174–8. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022004000400004](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000400004)
49. Micotoxinas [Internet]. Who.int. [citado el 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins>

50. Gómez Ayala A-E. Alimentos y micotoxinas. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2021 [citado el 7 de enero de 2024];21(8):49–53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-alimentos-micotoxinas-13109791>
51. Befeler AS, di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment. Gastroenterology [Internet]. 2020; [citado 18 de enero de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.33411>
52. Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Oncol [Internet]. 2021; [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.1994.12.6.1323>
53. Guerrero Arias CA, Marulanda Nieto CJ, Díaz Gómez CJ. Infección por Fusarium spp.: importancia de un diagnóstico temprano. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2022; [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2021.10.006>
54. Rohen, Johannes W., et al. Atlas de Anatomía Humana: Estudio Fotográfico Del Cuerpo Humano. [citado 12 de enero de 2024 disponible Google Books, Elsevier Health Sciences, 13 Aug. 2021, [books.google.es/books?hl=es&lr=&id=f5AEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP2&dq=libro+de+anatomia+humana&ots=yDT40OPI2b&sig=fPd0oUZvZPu6c6\\_OURI2IcGDUWE#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=f5AEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP2&dq=libro+de+anatomia+humana&ots=yDT40OPI2b&sig=fPd0oUZvZPu6c6_OURI2IcGDUWE#v=onepage&q&f=false)].
55. Carlson, Bruce M. Embriología Humana Y Biología Del Desarrollo. [citado 12 de enero de 2024]. Disponible: Google Books, Elsevier Health Sciences, 14 Aug. 2019, [books.google.es/books?hl=es&lr=&id=CcrSDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+embriologia+humana+&ots=DR2i11ip6T&sig=7GQCYbSR3elpdEo\\_HOZ\\_\\_7OxSK0#v=onepage&q=libro%20de%20embriologia%20humana&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=CcrSDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+embriologia+humana+&ots=DR2i11ip6T&sig=7GQCYbSR3elpdEo_HOZ__7OxSK0#v=onepage&q=libro%20de%20embriologia%20humana&f=false).
56. Hall, John E. Guyton & Hall. Tratado de Fisiología Médica. [citado 12 de enero de 2024]. Disponible: Google Books, Elsevier Health Sciences, 15 May 2021, [books.google.es/books?hl=es&lr=&id=pA8xEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+fisiologia+humana+&ots=DObh2zD4iZ&sig=Ws5litbRJI4BJQkVXBJDUbLKugY#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=pA8xEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+fisiologia+humana+&ots=DObh2zD4iZ&sig=Ws5litbRJI4BJQkVXBJDUbLKugY#v=onepage&q&f=false).
57. Andrade AÁR, Galdámez DH, Ramírez-Zea M. Aflatoxinas y otros factores de riesgo para cáncer de hígado, en Guatemala [Internet]. Incap.int. [citado el 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.incap.int/index.php/es/publicaciones-incap/807-incap-aflatoxinas-y-otros-factores-de-riesgo-para-cancer-de-higado-en-guatemala/file>
58. Alvarez CS, Ortiz J, Bendfeldt-Avila G, Xie Y, Wang M, Wu D, et al. Analysis of TP53 aflatoxin signature mutation in hepatocellular carcinomas from Guatemala: A cross-sectional study (2016-2017). Health Sci Rep [Internet]. 2020;3(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hsr2.155>
59. Lowe, James S., et al. Stevens Y Lowe. Histología Humana. Google Books, Elsevier Health Sciences, 13 Mar. 2020, [books.google.es/books?hl=es&lr=&id=aF3UDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+histologia+humana+&ots=MXTj5phUfc&sig=vFaAllRubdEtyQ0](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=aF3UDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=libro+de+histologia+humana+&ots=MXTj5phUfc&sig=vFaAllRubdEtyQ0)

## XII. Anexos

Figura No. 10

Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2023

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

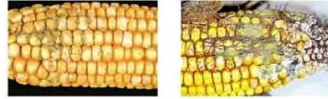
Fuente: World Health Organization

Figura No.2

# Aflatoxina

Es una toxina inhibidora del crecimiento y que ocasiona hemorragias vasculares, necrosis hepática, vómito, diarrea, cáncer hepático y puede llevar a la muerte.

## CONTAMINACIÓN



### Formas de control

- Almacenar el grano limpio, sano, seco y fresco.
- Control de insectos.
- No retardar el proceso de secado.
- Propiciar la ventilación adecuada.
- La nixtamalización puede disminuir en 65 por ciento el contenido de aflatoxinas.
- Tratar el maíz con soluciones de amonio.

### Los granos de maíz pueden contaminarse con aflatoxina cuando hay:

- Malas prácticas culturales
- No se seca de manera adecuada.
- Se expone a roedores e insectos
- No tiene un almacenamiento correcto
- No hay una correcta ventilación en los locales de almacenamiento
- Se retarda la cosecha en el campo
- El grano se almacena húmedo



Fuente: Seguridad alimentaria, bromatología y microbiología de los alimentos

Figura No. 3

## Maíz OGM contra las AFLATOXINAS



Toxinas producidas por hongos del género *Aspergillus* o *Penicillium*

En el ser humano puede producir:

**Síndrome de Reyne en niños**  **Cáncer hepático**

**25%**

**20.000** personas mueren cada año por ingerir alimentos con aflatoxinas

DE LAS COSECHAS ESTÁN CONTAMINADAS CON AL MENOS 1 MICOTOXINA

Investigadores de la Universidad de Arizona, utilizando la técnica ARNi, han logrado un maíz que puede protegerse del ataque de los hongos.

Publicación disponible en: <http://advances.sciencemag.org/content/3/3/e1602382>



Fuente: AgroAvances 2020