

Hospital Universitario "General Calixto García"

MICOTOXINAS Y CÁNCER

Dra. Miriam Bolet Astoviza y Dra. María Matilde Socarrás Suárez

RESUMEN

Se realizó una revisión de las micotoxinas, de las cuales las aflatoxinas son las más frecuentes y junto a las ocratoxinas y fumonisinas son productoras de cáncer en el hombre. Se hace referencia a los aspectos históricos de su descubrimiento, algunas de sus características generales fundamentales y qué se puede hacer para disminuir de alguna manera la aparición del cáncer, el cual constituye hace años la segunda causa de muerte en Cuba; y se debe tratar de tomar medidas dentro de lo posible para evitar esta enfermedad, como lo es educar a las personas en varios aspectos nutricionales para que realicen una alimentación balanceada y además mejorar las condiciones ambientales para lograr la no contaminación de los alimentos.

Palabras clave: Micotoxinas, aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas, cáncer.

Los alimentos pueden ser contaminados por micotoxinas, que son metabolitos secundarios producidos por algunas especies de hongos, lo que constituye un peligro para la salud de las personas y de los animales (<http://www.¿por qué analizar las micotoxinas?mcotoxin.htm,4:2002>)¹

Las micotoxinas son sustancias tóxicas cancerígenas que se originan por el crecimiento del hongo sobre subproductos, harinas, granos, frutas, y otros, incluso aún sin cosechar y producen daño en el organismo del animal y pueden transmitirse al hombre.² Están presentes en casi la totalidad de las materias primas y alimentos utilizados en la alimentación de animales. Se pueden encontrar en cualquier punto de la cadena alimenticia, desde la siembra y cosecha hasta en la carne y leche que se consu-

me. Los alimentos más susceptibles a la contaminación fúngica y consecuente producción de aflatoxinas son los granos y cereales (maní, maíz, trigo, cebada, avena, sorgo, arroz, almendra, frijoles, semillas oleaginosas de algodón, girasol, soya), frutos secos, frutas deshidratadas, leche y productos lácteos, hierbas, especias, café, cacao, piensos, aceites vegetales, cerveza, entre otros.

Las aflatoxinas presentes en los piensos son ingeridas por los animales y se excretan en la leche o aparecen como residuo en carnes y huevos veterinaria@ole.com.micotoxinas, 21:44,2002). *Van Walbeck* y otros en 1968 reportaron presencia de aflatoxinas en espaguetis.

Numerosa es la bibliografía que reporta al maní como el mejor sustrato para el de-

sarrollo de aflatoxinas, que están consideradas como la materia más contaminante después de las radioactivas. Los órganos más afectados son el hígado, los riñones y el cerebro, no obstante, los daños más específicos dependen del tipo de micotoxinas presentes en el alimento y generalmente se potencian los efectos por estar presentes más de un tipo (Avilán W, Velásquez E. Diagramación electrónica. En: Alimentos concentrados para aves y cerdos. CENIAP-FONAIAP (estudia control y prevención de micotoxinas). CNP 1649.2003).

Propiedades: estos metabolitos son compuestos tóxicos que presentan bajo peso molecular y algo muy importante a tener en cuenta es que no pierden su toxicidad ni por tratamiento térmico ni por la acción de las enzimas del subsistema digestivo, siendo consideradas por esto de mayor acción tóxica que las bacteriotoxinas (<http://micotoxinas en alimentos.htm>,2002).

La formación de las micotoxinas depende de la composición del sustrato, la capacidad genética de los hongos para producirlos y de factores ecológicos.

Las condiciones que hacen posible su producción son:

- Tamaño muy pequeño de los hongos y se pueden dispersar por el aire muy fácilmente y establecerse en muchos sustratos diferentes desde donde pueden crecer.
- Condiciones ambientales de contaminación (<http://contaminación del aire en interiores.htm> ,4:2002).³
- Factores físicos: humedad y agua disponible, temperatura, zonas de microflora (pequeñas zonas del alimento con alto contenido en humedad) e integridad física del grano o del alimento.
- Factores químicos: composición del sustrato, pH, nutrientes minerales y disponibilidad de oxígeno.

- Factores biológicos: presencia de invertebrados.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Los efectos adversos de los mohos y los hongos se conocían ya en la antigüedad (Vergilius PM. Georgike. Velika Gorica, Papir,1994).³

En los siglos VIII y VII a.C se instauró el Festival de las Robigalia en honor del Dios Robigus, a quien era necesario propiciar para proteger el grano y los árboles. Se celebraba el 25 de abril, época en que las cosechas resultaban atacadas por la roña o el mildiú (Ovidius PN. Opera omnia. III Fasti, Tristia, Epistolae ex pronto. Leipzig, Nova editio stereotipa,1845).

En la Edad Media, los brotes de ergotismo causados por alcaloides ergóticos de *Claviceps purpurea* alcanzaron proporciones de epidemia, mutilando y matando a miles de personas en Europa.^{4,5}

Las micotoxinas pueden producir brotes de distintas enfermedades conocidas como micotoxicosis, la primera: el ergotismo data del año 1711, a fines del siglo XIX y principios del XX, el eczema facial en ovinos de Australia y Nueva Zelanda, la Massavie zabolevenie en equinos reportada en la antigua URSS en el año 1930 y el síndrome hemorrágico en el subsistema digestivo. Las micotoxicosis son las intoxicaciones producidas por el consumo de alimentos con micotoxinas. Hay procesos de micotoxicosis por contacto a través de la piel y por la inhalación en ambientes muy cargados. Pueden ser agudas o subagudas (elevada concentración) que acaba con la vida, o crónicas (bajas dosis durante mucho tiempo)(veterinaria@ole.com.micotoxinas, 21:44,2002).

El estudio de los hongos como tóxicos se inició en los años 60 con una intoxicación masiva que provocó la muerte de 100 000 aves

en Inglaterra por la ingestión de pienso preparado con harina de maíz contaminada con *Aspergillus flavus*, detectándose un metabolito altamente tóxico al que denominaron aflatoxina, que poco tiempo después produjo la muerte a 106 personas de 397 que se intoxicaron.³

Existen alrededor de 150 tipos de mohos que son capaces de producir micotoxinas cuando se desarrollan en condiciones favorables. En el año 1977 la FAO reportó las micotoxinas de mayor importancia: aflatoxinas, ocratoxinas, citrinina, zearalenona, patulina, tricotecanos y esterigmatocistina.

Las aflatoxinas son potentes agentes cancerígenos y están distribuidos ampliamente en la naturaleza. Dentro de las especies de hongos que producen aflatoxinas se encuentran: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*, *Penicillium puberulis* y *Aspergillus oryzae*. En 1967 fueron reportadas las especies *Aspergillus niger*, *Aspergillus gruber*, *Aspergillus wentii*, *Penicillium frequentans*, *Penicillium variable* y *Penicillium citrinum* como productores de aflatoxinas por Nulik y Holiday.

Se ha demostrado que la cantidad de aflatoxinas producidas por *A. flavus* y *A. parasiticus* disminuye por la acción del resto de los microorganismos presentes en los granos.

Se demostró en el año 1966 por Ciegler y otros que aproximadamente 1 000 especies microbianas, incluidas levaduras, hongos, bacterias, actinomicetos y algas eran capaces de degradar las aflatoxinas. Se ha comprobado la acción aislada de bacterias y hongos como *Corynebacterium rubrum*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride* y *Mucor ambigus* en la modificación de la estructura de la aflatoxina B₁ (Alltech. Combatiendo la contaminación por micotoxinas. 2003).

Las aflatoxinas en forma cristalina son muy estables al calor pero en presencia de

humedad y elevada temperatura se destruyen en determinado período de tiempo. Se destruye parte de la aflatoxina mediante el proceso de tostado.

Las aflatoxinas tienen efectos tóxicos inmediatos, además de inmunosupresores, mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. El principal órgano diana de los efectos tóxicos y carcinogénicos es el hígado.¹ También inducen tumores en riñón, colon y pulmón.

En estudios epidemiológicos en diversas partes del mundo donde es frecuente el cáncer de hígado se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el nivel de contaminación con aflatoxinas, y esta enfermedad.

El hombre con una dieta deficiente nutricionalmente es más susceptible a los efectos tóxicos de las aflatoxinas, que pueden ejercerse directamente y provocar toxicosis aguda o toxicosis crónica subletal que tiene como manifestación el cáncer.⁶ En estudios recientes se hallaron aflatoxinas en el cerebro y los pulmones de niños fallecidos por Kwashiorkor y en niños controles que habían muerto por otras enfermedades. Esto podía deberse a un desequilibrio metabólico o al fracaso de los mecanismos excretorios en los niños con enfermedades como el sarampión (que precede al Kwashiorkor en 25 % de los casos), insuficiencia renal, estenosis pilórica o gastroenteritis, y a menor depuración de las aflatoxinas en las neuropatías.⁶

En 1966 se demostró que el mecanismo de acción de las aflatoxinas incluía la inhibición del DNA y el RNA, la inhibición de la mitosis y la producción de alteraciones cromosómicas, lo que evidenció su efecto como agente carcinogénico, teratogénico y mutagénico. Por esto se ha planteado que las aflatoxinas son un factor de inducción de neoplasia en el hombre.

La aflatoxina una vez absorbida en el intestino delgado es transportada por los

glóbulos rojos y las proteínas plasmáticas hasta el hígado vía portal, donde es metabolizada por las enzimas oxidasas que las biotransforman en metabolitos, algunos altamente reactivos que tienen la capacidad de unirse covalentemente con centros nucleofílicos de macromoléculas celulares como el DNA, RNA, y proteínas. Esto implica un riesgo biológico para la célula.

OCRATOXINA

Las ocratoxinas (OTA) son metabolitos secundarios de cepas de *Aspergillus* y *Penicillium* presentes en los cereales, el café y el pan, así como en todo tipo de productos alimenticios de origen animal.^{1,7}

El primer reporte de ocurrencia natural de ocratoxina A fue en una muestra de maíz procedente de EE. UU.

Se puede encontrar en los alimentos siguientes: café verde y café soluble, cereales, frutas deshidratadas, cerveza, especias, riñón de cerdo, piensos y vinos.⁸⁻¹¹

Se absorbe fácilmente del tracto gastrointestinal, siendo su biodisponibilidad superior a 50 % en todas las especies de mamíferos ensayadas. Presenta una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, lo que determina una larga persistencia en el organismo.⁷

En 1965 se aislaron cepas toxigénicas en muestras de legumbres y cereales al sur de África.

Van del Meerwe y otros demostraron que cepas de *A. ochraceus* aisladas en alimentos elaborados sobre la base de maíz contaminado causaron la muerte de pavos, ratas y ratones.

Las ocratoxinas son 7 amidas isocumarinas de β fenilalanina. La ocratoxina A es la más tóxica y el miembro que más predomina. Se detecta con mayor frecuencia y en concentraciones más elevadas, en la sangre de los habitantes de regiones endémi-

cas. Los granos analizados habían permanecido almacenados durante muchos meses en despensas que no reunían las condiciones adecuadas.¹⁰

Los órganos más sensibles a la acción de la ocratoxina son los riñones y el hígado, causando necrosis tubular en los riñones y enteritis en el intestino delgado.⁷

Austwick en 1975 sugirió que la ocratoxina A pudiera ser la causante de la nefropatía de los Balcanes que se presenta en las áreas cercanas al Danubio, en Rumanía, Yugoslavia y Bulgaria.

Estudios toxicológicos a largo plazo de *Nesheim* en 1976 mostraron carcinogénesis en ratas, y *Brown* y otros evidenciaron que la dosis subletal de ocratoxina puede producir reabsorción del feto, teratogénesis y trastornos renales. Es carcinogénica para el hombre porque induce adenomas renales y carcinomas.⁷

FUMONISINAS

Son micotoxinas producidas en todo el mundo por *Fusarium moniliforme* y especies afines cuando crecen en el maíz. Tienen importancia toxicológica las Fumonisininas B₁ y B₂.^{12,13}

El Grupo de Trabajo de la Agencia Internacional para las Investigaciones del Cáncer la evaluó como posiblemente carcinogénica para el ser humano, basados en evidencias suficientes (cáncer de hígado y esófago).¹³

La eliminación de la contaminación producida por micotoxinas implica el conocimiento de cuáles son las de mayor incidencia, de su estructura y de la capacidad reactiva con otras moléculas que permitan su transformación en otras estructuras no tóxicas.¹⁴

Se destoxifica mediante métodos naturales, físicos y químicos como por los silicatos aluminicos (son los más empleados porque no crean problemas de residuos,

no destruyen vitaminas ni proteínas, no producen reacciones parciales, no crean metabolitos tóxicos, no tienen un precio demasiado elevado).¹⁴

Aunque el calor degrade a las aflatoxinas, no es económicamente factible ni efectivo inactivarlas en los almacenes, porque las temperaturas necesarias para alcanzar un efecto significativamente importante, o bien destruyen el alimento o le confieren propiedades organolépticas detestables para su empleo.

La segregación o separación física se puede realizar en los hogares mediante la inmersión de los granos en agua y separando los granos sobrenadantes.

Existe otro método para detectar y reducir los niveles de aflatoxinas para algunos alimentos como el maní, almendras y maíz, que se basa en separar en piezas como mazorcas descoloridas.

La luz solar es más efectiva que cualquier otro agente radiante para la destrucción de las aflatoxinas en líquidos claros como el aceite de maní contaminado, expuesto a la luz solar en botellas transparentes se descontamina irreversiblemente en 1 h aproximadamente. Esto es solo posible en líquidos claros y no en volúmenes sólidos opacos, como son la mayor parte de los alimentos susceptibles a la contaminación.

En muchos países del mundo existe legislación y recomendaciones industriales para las micotoxinas predominantes. Esto se realiza porque la seguridad y la salud resultan importantes por los efectos nocivos de las micotoxinas sobre la salud de las personas y los animales en la producción de cáncer de hígado y riñón principalmente y alteraciones del sistema inmunológico como se ha comprobado que la distribución de micotoxinas en alimentos y materias primas es heterogénea y que la descontaminación y la elaboración de alimentos no son eficaces para su total eliminación, por

lo que resulta muy importante emplear técnicas de muestreo adecuadas y procedimientos analíticos rigurosos para asegurar la calidad y seguridad de los alimentos.

MEDIDAS

1. Evitar los factores que influyen en el desarrollo de hongos y en la producción de micotoxinas:

- Selección adecuada de las semillas del maní, maíz, sorgo y otros granos.
- Evitar la humedad del producto, las temperaturas (producción máxima de hongos entre 25 y 32 grados) y humedad relativa elevadas en el almacenamiento y la conservación de las semillas.
- Eliminar las malezas.
- Practicar rutinariamente la rotación de los cultivos.
- Desactivar o quemar toda materia orgánica muerta antes de la preparación del terreno.
- Evitar daños mecánicos a los productos.
- Recolectar los cultivos en plena madurez.
- Los almacenes deben ser secos y que no permitan la entrada de agua.
- Cumplir las normas sanitarias de almacenamiento (estibas, niveles de humedad adecuados, ventilación e iluminaciones adecuadas, etc.).
- Controlar la infestación de insectos.
- Almacenar a baja temperatura.
- No utilizar los granos verdes, quebrados o aventados.
- Inspección periódica del producto almacenado.

2. Realizar una alimentación balanceada, para evitar la ingestión continua de micotoxinas.

El cáncer constituye hace años la segunda causa de muerte en Cuba, y como una de sus causas más importantes y modificables es una alimentación incorrecta, dentro

de la cual se encuentra la ingestión de alimentos contaminados con micotoxinas; se debe tratar de tomar medidas dentro de lo posible para evitar esta enfermedad.

MYCOTOXINS AND CANCER

SUMMARY

A review of mycotoxins was made. Aflatoxins are the most common of them, and together with ochratoxins and fumonisins produce cancer in man. The historical aspects of their discovery, as well as some of their fundamental general characteristics and what can be done to reduce in some way the appearance of cancer, which has been the second cause of death in Cuba for many years, were dealt with in this paper. Some of the measures that should be taken to prevent this disease are educating persons in various nutritional aspects to have a balanced diet and improving the environmental conditions so as not to contaminate food.

Key words: Mycotoxins, aflatoxins, ochratoxins, fumonisins, cancer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peraica M, Radic B, Lucija P. Efectos tóxicos de las micotoxinas en el ser humano. *Bull World Health Organ* 1999;77(9):754-66.
2. Orriss GD. Implicaciones para la salud pública de las enfermedades en animales. Alimentación animal y seguridad de los alimentos. Peligros asociados con la alimentación animal. *Micotoxinas* 1997;3(44):1028-4346.
3. Almudena A, Lizaso J. Hongos y micotoxinas. Madrid:Fundación Ibérica para la Seguridad Alimentaria; 2001.p.1-3.
4. Van Dongen PWJ, De Groot ANJA. History of ergot alkaloids from ergotism to ergomitre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*1995;60:109-16.
5. Schneider DJ. First report of field outbreaks of ergotalkaloid toxicity in South Africa. *Onderstepoort J Vet Res*1996;63:97-108.
6. Oyelami OA. Aflatoxins in the lungs of children with Kwashiorkor and children with miscellaneous diseases in Nigeria. *J Toxicol Environm Health*, 1997.
7. López de Cerain A, Jiménez AM, Ezpeleta O, Bello J. Efectos tóxicos de la Ocratoxina A. Pamplona:Departamento de Bromatología, Tecnología de Alimentos y Toxicología;2000.p.2.
8. Radia B. Ochratoxin A in human sea in the area with epidemic nephropathy in Croatia. *Toxicol Lett*1997;91:105-9.
9. Malir F. The level of ochratoxin A in blood serum of adults in the Czech Republic. *Rev Med Vét*1998;149:710.
10. Solti L. Ochratoxin A content of human sera determined by sensitive ELISA. *J Analyt Toxicol*1997;21:44-8.
11. Scott PM. Survey of Canadian human blood plasma for ochratoxin A. *Food Addit Contam*1998;15:555-62.
12. De Nijs M. Public health aspects of Fusarium mycotoxins in food in the Netherlands: A risk assessment. Netherlands:Wageningen Agricultural University; 1998.p.140.
13. Visconti A, Marasas WFO, Miller JD, Riley R. Micotoxins of growing interest. Conference on Mycotoxins. Tunisia:Trid Joint FAO/WHO/UNEP International, Tunis; 1999.p.2,4,7.
14. Borrell J, Gimeno G. Micotoxinas en los alimentos: medidas de prevención y detoxificación. *Alimentación* 2003;567:569-71.

Recibido: 18 de marzo de 2004. Aprobado: 4 de febrero de 2005.

Dra. *Miriam Bolet Astoviza*. Calle 17 # 966 entre 8 y 10, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400. Teléf: 831 12 52. Correo electrónico: bolet@infomed.sld.cu