



INCAP
Instituto de Nutrición
de Centro América y Panamá



SICA
Sistema de la Integración
Centroamericana

Notas Técnicas

PP/NT/103

incap.int

Aflatoxinas y otros factores de riesgo para cáncer de hígado, en Guatemala

Autores: Álvaro Rivera Andrade, Diego Hernández Galdámez, Manuel Ramírez-Zea

Introducción

El cáncer de hígado, específicamente el carcinoma hepatocelular (CHC), se encuentra dentro de las primeras 5 causas de muerte por cáncer alrededor del mundo (1). 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 como describiremos más adelante. 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 (2) y exposición a toxinas producidas por hongos (e.g., aflatoxinas) consumidos en alimentos (3). En las secciones siguientes se describen varios factores de riesgo de CHC.

Aflatoxinas

Las aflatoxinas (AF) son metabolitos secundarios producidos por hongos del género *Aspergillus*, particularmente las subespecies *flavus* y *parasiticus*. Estas toxinas también conocidas como micotoxinas, pueden desarrollarse rápidamente en ambientes cálidos y húmedos. *A. flavus* se encuentra en suelos a lo largo del mundo, pero es más predominante en las zonas tropicales y subtropicales y comúnmente contamina el maíz, arroz y maní, especialmente cuando son mal almacenados (e.g., sacos no herméticos) (4).

De los cuatro tipos de AF que existen [aflatoxina B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) y G2 (AFG2)], AFB1 es la más común y tóxica. La AFB1 ha sido estudiada por muchos años y su exposición crónica en humanos se ha asociado con retardo en el crecimiento en niños y con varias enfermedades, pero principalmente con CHC en adultos. La AFB1, la cual es reconocida como hepatocarcinógena por agencias y comités internacionales, presuntamente causa cáncer al inducir aductos de ADN, es decir segmentos del ADN que se transforman al exponerse a sustancias carcinogénicas y que conducen a cambios genéticos en las células hepáticas (3,5).

En los últimos años se han realizado varios estudios en Guatemala en donde se ha encontrado contaminación con

AFB1 en cereales como el maíz, y en sangre en humanos, utilizando distintas metodologías. Por ejemplo, en un estudio realizado recientemente en 5 comunidades urbanas y rurales de Guatemala, se identificó contaminación por AFB1 en sangre en 100% de la población de estudio. Los participantes en general, y en particular los que eran hombres, indígenas y / o vivían en áreas rurales, tenían niveles de aductos de AFB1-lys similares a las regiones de China que experimentaron tasas endémicas de CHC en la década de 1980, antes de las reducciones en la mortalidad atribuibles a la disminución de la exposición a las aflatoxinas (6). También se identificó en esa misma población que un consumo alto de tortillas se asociaba positivamente con concentraciones más altas de aflatoxinas en sangre (7). Adicionalmente, un estudio de casos y controles encontró que la concentración mediana en sangre de AFB1 de adultos con cirrosis fue significativamente mayor que en aquellos sin cirrosis (8). Por otro lado, análisis directamente realizados en productos de maíz encontraron contaminación por AFB1 en 90% de muestras (9). Tomando en cuenta la literatura existente, hay fuertes indicios de que las aflatoxinas tienen un rol importante en la alta incidencia de CHC en Guatemala. Esto es preocupante debido a que contamina alimentos que son parte integral de la dieta de los guatemaltecos.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), es la forma más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y se estima que afecta aproximadamente a 30% de la población de ingresos altos y en algunos países de ingresos bajos y medianos. Por ejemplo, en estudios previos a nivel poblacional en Colombia, Chile y Brasil, las estimaciones oscilaron entre 17 y 23% (10-12). La EHGNA está fuertemente asociada con la obesidad y con factores de riesgo como síndrome metabólico y resistencia a la insulina (2). La EHGNA se define como la presencia de esteatosis hepática en el contexto de un consumo no significativo de alcohol y la ausencia de otras causas conocidas. La EHGNA no es una afección benigna, ya que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática y cirrosis, y está asociado con un mayor riesgo de CHC. Un estudio reciente realizado en adultos guatemaltecos, reportó una prevalencia alta de

EHGNA en mujeres (67%) y hombres (51%) de 40 años o más de edad y a su vez una alta prevalencia de obesidad y síndrome metabólico, principalmente en mujeres (40% y 76%, respectivamente) (13). Tomando en cuenta estos resultados, es muy probable que la EHGNA contribuya de manera significativa a las tasas elevadas de CHC en Guatemala.

Infección por virus de la hepatitis B y C

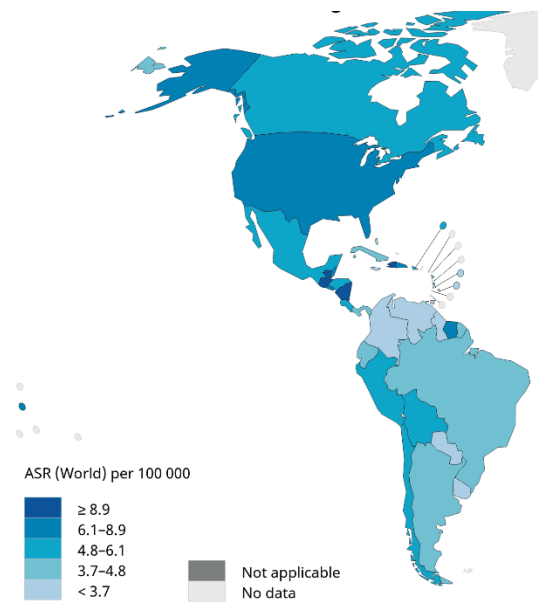
Las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) representan una proporción sustancial de las enfermedades hepáticas en todo el mundo. Se estima que 75% de todos los casos de CHC se deben a una infección crónica por VHB o VHC, y se prevé que la tasa de incidencia de CHC aumente en los países occidentales hasta la década 2020-29 debido a la infección por el VHC (14). La conexión entre la infección por estos virus y las aflatoxinas tiene bastante relevancia. Por ejemplo, el riesgo de CHC en personas expuestas a la infección crónica por el VHB y a las aflatoxinas es significativamente mayor que el riesgo en las personas expuestas solo a las aflatoxinas (15). Afortunadamente para Guatemala, la prevalencia de estos virus es baja en comparación con otras poblaciones de acuerdo al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU (<1.5%) (16). Esto es consistente con datos recientes en una población adulta en donde se encontró positividad para VHBsAg en 4 de 439 participantes (0,9%), y 2 de 441 dieron positivo para anti-VHC (0,5%) (6). Lo anterior sugiere que, a pesar de que la infección por estos virus tiene un rol importante en el apareamiento de CHC, no es un factor de riesgo común de CHC en Guatemala.

Cáncer hepático en Guatemala

Situación actual

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) estima que el norte de Centro América tiene una de las tasas más altas de incidencia de cáncer de hígado en el mundo, a parte de algunas regiones de Asia y África (Figura 1). Guatemala cuenta con 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, siendo 4.3 y 6.3 el promedio de América del Sur y Centro América, respectivamente. Es el cuarto tipo de cáncer más incidente en Guatemala. Por sexo, se trata del segundo tipo de cáncer más incidente en hombres, y el tercero en mujeres, superado únicamente por el cáncer de próstata, y de mamá y cérvix, respectivamente (17).

Figura 1. Tasas de incidencia de cáncer hepático estandarizadas por edad en la región de las Américas, año 2020 (ambos sexos, todas las edades)



Fuente: GLOBOCAN 2020. Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization.

Respecto a la mortalidad por esta afección, Guatemala también cuenta con la tasa de mortalidad más alta en la región. La tasa promedio de mortalidad por este cáncer en América del Sur y Centro América es de 4.1 y 5.9 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente. La tasa de Guatemala es casi el triple (14.9), siendo el tipo de cáncer con la tasa de mortalidad más alta en Guatemala en ambos sexos. Esta tasa se triplica en la población mayor de 40 años de edad (45.5) (17). Los departamentos donde se concentran la mayoría de las muertes por cáncer hepático son Guatemala, Alta Verapaz, Huehuetenango y San Marcos (18)

Estudio de investigación reciente sobre factores de riesgo de enfermedad hepática en Guatemala

El Centro de Investigación del INCAP para la Prevención de las Enfermedades Crónicas (CIIPEC) es reconocido internacionalmente por las investigaciones que ha realizado en el campo de la prevención de enfermedades crónicas relacionadas a la nutrición. Desde el año 2017 se han hecho al menos cinco publicaciones de los resultados de un estudio sobre factores de riesgo de cáncer hepático, realizados en colaboración con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el Instituto Nacional del Cáncer y la Universidad de Johns

Hopkins en EEUU y la Universidad de San Carlos de Guatemala, por mencionar algunos (6-8,19,20)

Con estos análisis se identificó bajas tasas de infección por VHB y VHC en adultos, pero altas prevalencias de EHGNA y AFB₁(6). Como se esperaba con base a literatura previamente publicada, se encontraron concentraciones más altas de AFB₁ entre adultos con enfermedad hepática crónica (6-8,13,19,20).

Dando continuación a esta línea de estudio, varios investigadores del CIIPEC y otras instituciones colaboradoras, están llevando a cabo un estudio observacional de casos de CHC y controles en Guatemala. El objetivo principal es identificar los factores de riesgo ambientales para el CHC, incluyendo las aflatoxinas. En este estudio se están reclutando alrededor de 500 casos y 1000 participantes controles, y se estima finalizar en 2023.

Intervenciones y políticas de salud para reducir la concentración de aflatoxinas en alimentos.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud, a través de la Comisión del Codex Alimentarius, han elaborado normas internacionales que establecen las concentraciones máximas de aflatoxinas que pueden contener los alimentos y códigos de práctica que sirven como orientación a las autoridades nacionales. Las concentraciones máximas de aflatoxinas en diversos frutos secos, cereales, higos secos y leche oscilan entre 0,5 y 15 µg/kg (4).

Las estrategias para reducir las concentraciones de aflatoxinas en los alimentos contaminados incluyen intervenciones antes y después de la cosecha. Entre las medidas más importantes antes de la cosecha está el control biológico mediante el uso de cepas no toxígenas del hongo *Aspergillus flavus*, cuya cepa desplaza a las toxígenas. Entre las medidas preventivas pos-cosecha recomendadas se pueden enumerar: cosechar los granos en temperatura y humedad en condiciones adecuadas; ventilar y enfriar rápidamente los granos durante el proceso de almacenaje; y proteger los granos de la presencia de roedores, insectos o aves, por mencionar las más importantes (4). Este tipo de intervenciones son viables en nuestra región, pero requieren de apoyo de políticas públicas específicas y de múltiples sectores para su implementación.

Un caso de éxito es China, en donde se logró disminuir la exposición a AFB₁ mediante la disminución del consumo

de maíz contaminado gracias a múltiples estrategias y también en parte a su crecimiento económico, lo cual facilitó basar su dieta en otro tipo de alimentos como el arroz. Como resultado, las tasas de CHC en dicho país se han reducido considerablemente en comparación a hace 30 años(21). A pesar de este ejemplo, queda claro que cambiar la dieta basada en maíz es poco viable para Guatemala y la región, dada la importancia cultural y alimentaria del maíz en estos países y, por ende, deben utilizarse estrategias que sean culturalmente aceptables y económicamente viables (19).

También está descrito que la vacunación contra el VHB ayuda a prevenir el CHC en países en desarrollo, dado que la infección por este virus aumenta exponencialmente el riesgo de CHC en las personas expuestas a las aflatoxinas (22).

Por último, deben de intensificarse los esfuerzos a nivel nacional dirigidos a promover un estilo de vida saludable y mejorar el ambiente alimentario dada la alta prevalencia de adultos con obesidad y EHGNA que ha sido reportada en el país y la relación que estos factores tienen con CHC (23).

Conclusiones

El carcinoma hepatocelular es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial y en Guatemala. Existen múltiples factores de riesgo asociados a la dieta y comportamiento, los cuales han sido estudiados ampliamente en investigaciones recientes. La evidencia científica existente y los esfuerzos recientes pueden ayudar a los tomadores de decisión a apreciar la magnitud del problema y fortalecer las políticas necesarias para apoyar las medidas de mitigación.

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.

INCAP reitera su función de investigación y cooperación técnica a las autoridades y actores clave de los países miembros en su compromiso de contribuir a mejorar la alimentación de la población y la prevención de enfermedades crónicas relacionados a esta.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Liver Globocan 2020. 2020.
2. Dhamija E, Paul SB, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian J Med Res.* 2019 Jan;149(1):9-17.
3. Kimanya ME, Routledge MN, Mpolya E, Ezekiel CN, Shirima CP, Gong YY. Estimating the risk of aflatoxin-induced liver cancer in Tanzania based on biomarker data. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247281.
4. Department of Food Safety and Zoonoses. World Health Organization. Aflatoxins. 2018 Feb.
5. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2010/02/19. 2010 Jun;118(6):818-24.
6. Smith JW, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Rivera-Andrade A, Egner PA, Wedemeyer H, et al. Aflatoxin and viral hepatitis exposures in Guatemala: Molecular biomarkers reveal a unique profile of risk factors in a region of high liver cancer incidence. *Chemin I, editor. PLoS One [Internet].* 2017 Dec 13 [cited 2017 Dec 14];12(12):e0189255. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0189255>
7. Kroker-Lobos MF, Alvarez CS, Rivera-Andrade A, Smith JW, Egner P, Torres O, et al. Association between aflatoxin-albumin adduct levels and tortilla consumption in Guatemalan adults. *Toxicol reports.* 2019;6:465-71.
8. Alvarez CS, Hernández E, Escobar K, Villagrán CI, Kroker-Lobos MF, Rivera-Andrade A, et al. Aflatoxin B1 exposure and liver cirrhosis in Guatemala: a case-control study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020 Jul;7(1):e000380.
9. Sustainable Development Goals Fund. Preventing toxins threatening growth in Guatemalan children. 2017. p. 1.
10. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int [Internet].* 2009 Jan [cited 2017 May 23];29(1):82-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x>
11. Cotrim HP, Daltro C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in South America and Hispanic people. In: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Internet].* Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2013 [cited 2017 May 23]. p. 228-33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118556153.ch20>
12. López-Velázquez JA, Silva-Vidal K V, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol [Internet].* 2014 [cited 2018 Apr 30];13(2):166-78. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2014/ah142c.pdf>
13. Rivera-Andrade A, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Freedman ND, Smith JW, Torres O, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic risk factors in Guatemala: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2019 Feb 1 [cited 2019 Mar 11];29(2):191-200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30573307>
14. Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Oct;372(1732):20160274.
15. Henry SH, Bosch FX, Bowers JC. Aflatoxin, hepatitis and worldwide liver cancer risks. *Adv Exp Med Biol.* 2002;504:229-33.
16. Centers for Disease control and Prevention (CDC). Global Viral Hepatitis: Millions of People are Affected. 2020. p. 1-2.
17. International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, Guatemala, both sexes, all ages. 2020. p. 1.
18. Kihn-Alarcón AJ, Toledo-Ponce MF, Velarde A, Xu X. Liver Cancer in Guatemala: An Analysis of Mortality and Incidence Trends From 2012 to 2016. *J Glob Oncol.* 2019 Mar;(5):1-8.
19. Groopman JD, Smith JW, Rivera-Andrade A, Alvarez CS, Kroker-Lobos MF, Egner PA, et al. Aflatoxin and the aetiology of liver cancer and its implications for Guatemala. *World Mycotoxin J.* 2021 Apr;1-14.
20. 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). *Heal Sci reports.* 2020 Jun;3(2):e155.
21. Chen J-G, Egner PA, Ng D, Jacobson LP, Muñoz A, Zhu Y-R, et al. Reduced Aflatoxin Exposure Presages Decline in Liver Cancer Mortality in an Endemic Region of China. *Cancer Prev Res (Phila) [Internet].* 2013 Oct [cited 2021 Jul 17];6(10):1038. Available from: [/pmc/articles/PMC3800239/](http://pmc/articles/PMC3800239/)
22. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar;19(10):1508-12.
23. Gittelsohn J, Trude A. Environmental Interventions for Obesity and Chronic Disease Prevention. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) [Internet].* 2015 Nov 24 [cited 2021 Jul 17];61(Suppl):S15. Available from: [/pmc/articles/PMC5710840/](http://pmc/articles/PMC5710840/)