

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

## AFLATOXINAS Y DANO HEPATICO EN HUMANOS

(Determinación de aflatoxinas en 30 pacientes fallecidos con problemas hepáticos, en los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios, en el período del 1o. de Septiembre de 1984 al 31 de marzo de 1985)

*ROBERTO ANTONIO ORDOÑEZ PADILLA*

## PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. JUSTIFICACION
- III. OBJETIVOS
- IV. REVISION BIBLIOGRAFICA
- V. MATERIALES Y METODOS
- VI. PRESENTACION DE RESULTADOS
- VII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. RESUMEN
- XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
- XII. ANEXOS.

## INTRODUCCION

Las investigaciones en las ciencias de la salud, han llevado al conocimiento del hombre una gran cantidad de elementos tóxicos naturales y artificiales, a los cuales se encuentra expuesto.

Sin lugar a dudas el cáncer es un punto de especial interés para los científicos, habiéndose encontrado que una gran parte de los tumores malignos son producidos por agentes ambientales.

Las aflatoxinas son metabolitos tóxicos producidos por hongos que se encuentran principalmente en el maní y en granos como el maíz. Estas toxinas han sido punto de especial interés debido a su reconocida capacidad para inducir cánceres, especialmente en el hígado.

Se ha encontrado que otras enfermedades como hepatitis tóxicas, síndrome de Reye, cirrosis juvenil y kwashiorkor, están especialmente relacionadas con la ingestión de aflatoxinas.

En este estudio se hicieron determinaciones de aflatoxinas en hígados humanos, por medio de cromatografía en capa fina. Las muestras se obtuvieron de personas que fallecieron con problemas en la función hepática, especialmente cirrosis, hepatitis y cáncer de hígado.

Así mismo se hicieron estudios histopatológicos de cada uno de los tejidos estudiados.

Como control se estudiaron 7 hígados de personas fallecidas sin enfermedad hepática aparente.

En cada caso se elaboró una pequeña historia clínica conteniendo los datos más relevantes y de mayor interés para el presente estudio.

## JUSTIFICACION

Se sabe que las aflatoxinas se encuentran presentes como contaminantes en la dieta de los guatemaltecos y se conoce además que estas tienen un gran poder patógeno. Sin embargo, en Guatemala no se ha efectuado ningún estudio que determine si estas juegan algún papel en la producción de enfermedades (3, 20).

Estudios llevados a cabo en otros países han demostrado que existe una relación directa entre el consumo de aflatoxinas y la incidencia de hepatocarcinoma (1, 5, 16, 37, 50, 70).

También se han encontrado aflatoxinas B1 y sus hidroxiderivados en muestras de sangre, orina y tejido hepático de pacientes con carcinoma de hígado, hepatitis tóxicas, síndrome de Reye, kwashiorkor y cirrosis infantil, los que habían consumido elevadas cantidades de aflatoxinas (2, 10, 29, 30, 31, 35, 37, 39, 50, 53, 56, 60, 70, 74).

## OBJETIVOS

- 1.- Detectar residuos de aflatoxina B1 y sus metabolitos aflatoxicol I, aflatoxina Q1, aflatoxina M1 y aflatoxina P1 en pacientes que hayan fallecido a causa de enfermedades en cuya etiología éstas pudieran estar involucradas.
- 2.- Establecer una correlación entre los niveles de aflatoxinas y el daño hepático.
- 3.- Iniciar un estudio que permita determinar si en Guatemala existe el problema de aflatoxicosis en humanos y efectuar comparaciones con estudios realizados en otros países.
- 4.- Dar a conocer una serie de normas para prevenir la contaminación de alimentos con micotoxinas.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

### Generalidades:

Las aflatoxinas son metabolitos producidos por hongos; son compuestos bis-furanocumarínicos, tóxicos, cristalinos y muy fluorescentes. Las aflatoxinas son producidas principalmente por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* y en menor grado por los hongos de los géneros *Penicillium* y *Fusarium* (3, 19, 20, 47, 53, 70).

Las aflatoxinas del reino vegetal se denominan B1, B2, G1 y G2 y fueron aisladas por primera vez en la harina de maní. De las cuatro aflatoxinas la B1 es la más abundante y más tóxica (3, 19, 27, 70).

Las aflatoxinas M, Q, P, aflatoxicol H, aflatoxicol I y las aflatoxinas BBS conjugadas, son los hidroxiderivados de las aflatoxinas B en el organismo animal y han sido encontradas en muestras de sangre, orina el hígado de personas y animales con alto consumo de aflatoxinas (7, 11, 12, 16, 27, 34, 43, 49, 70).

En 1954, Semeniuk clasificó al *Aspergillus flavus* como un hongo mesofílico con las temperaturas de crecimiento siguientes: mínima de 6 a 8°C, óptima de 36 a 38°C y máxima de 44 a 47°C. Además su crecimiento se incrementa donde hay alta humedad como en las zonas de clima tropical (3, 19, 27, 70).

Aunque las aflatoxinas han sido encontradas en una gran variedad de productos alimenticios, éstas se encuentran principalmente en las semillas de algodón, maní y maíz que no han sido almacenadas adecuadamente. Tienen además la propiedad de ser muy estables y resistentes a las altas temperaturas y a la pasteurización, por lo que no son eliminadas con las prácticas ordinarias de cocción. Sin embargo, son relativamente inestables cuando se exponen a la luz UV (ultra-violeta) y pueden ser químicamente degradadas con agentes oxidantes, álcalis, peróxido de hidrógeno o con amoniaco. Pueden ser totalmente destruidas autoclaveándolas en presencia de amonio o por tratamiento con

Ulloa efectuó en México un estudio en el cual determinó la cantidad de aflatoxinas que son eliminadas de las tortillas durante su proceso tradicional de elaboración. Encontró que alrededor de las 2/3 partes son eliminadas o transformadas químicamente, perdiendo su fluorescencia, fenómeno explicado por la adición de álcalis durante la nixtamalización que puede ser revertido con la adición de un ácido (67).

#### Datos históricos:

En 1960, se localizó en Inglaterra una epidemia en pavos a la cual se le denominó "Enfermedad X". Esta se caracterizaba por anorexia, letargia y muerte con la cabeza y miembros inferiores extendidos hacia atrás. La autopsia reveló necrosis y hemorragias hepáticas, acompañados de edema renal. Pronto se obtuvo evidencia de una enfermedad similar en patos y faisanes de lugares cercanos.

Casi al mismo tiempo fue reportada en los E.E.U.U. una epidemia de truchas arco iris. Se demostró que estas epidemias se encontraban asociadas al consumo de alimentos provenientes del Brasil, el cual se encontraba fuertemente contaminado con *Aspergillus flavus* (27, 53).

En 1963, Tsunonda describió 17 géneros de hongos que se encuentran en el arroz. Posteriormente Kinoshita y Shikata establecieron que los hongos de los géneros *Fusarium*, *Rhizopus*, *Aspergillus* y *Penicillium* son capaces de producir metabolitos tóxicos bajo ciertas condiciones. De estos han sido aislados varios metabolíticos, entre ellos las aflatoxinas (54).

En 1970, Martínez realizó en Guatemala un estudio en granos de maíz, encontrando diferentes clases de hongos, entre ellos *Aspergillus*, en un 20% de las muestras estudiadas. (42).

En 1979, Crespo encontró en la costa sur oriental de Guatemala, muestras de maíz con hasta 1659 ppb (partes por billón/microgramos por kilogramo) (20).

En Guatemala se ha sospechado que las aflatoxinas han sido causa de hepatopatías en perros, como la epidemia reportada en los meses de agosto, septiembre, octubre y noviembre de 1983, esta se

caracterizaba por un alto grado de mortalidad con ascitis, ictericia y disminución de la capacidad física. En el examen *post mortem* se encontraban frecuentemente ictericia y degeneración amarilla del hígado, a veces asociado a grados variables de cirrosis. Aflatoxinas M1 fueron detectadas en uno de los perros fallecidos por medio de cromatografía en capa fina, en bajos niveles (10).

#### Patogenia de las aflatoxinas:

En humanos se ha encontrado que varias enfermedades crónicas y unas pocas agudas se encuentran relacionadas directamente con el consumo de aflatoxinas. Entre las crónicas el hepatocarcinoma es el más importante y en el que más estudios se han efectuado; también se encuentran entre ellas el síndrome de Reye y la cirrosis infantil. Otros cánceres como el de colon y pulmón han sido mencionados pero con menor evidencia. Entre las enfermedades agudas se han reportado epidemias de hepatitis asociadas a ingestivas masivas de aflatoxinas (1, 5, 7, 8, 11, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 31, 34, 35, 38, 45, 46, 48, 50, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 62, 70, 71, 72, 73, 74).

Una notable relación entre el kwashiorkor y el contenido de aflatoxinas en la dieta ha sido notado desde hace mucho tiempo. Se ha encontrado que en niños con kwashiorkor, las aflatoxinas se encuentran presentes en la orina y tejidos en mayor cantidad y frecuencia que en los demás desnutridos (2, 29, 30, 47, 52, 63, 70).

#### Hepatocarcinoma:

Actualmente es aceptado por la mayoría de expertos que la mayor parte de los cánceres son producidos por causas ambientales. Uno de los factores más estudiados son las aflatoxinas, debido a su gran toxicidad y alta frecuencia con que se encuentran en los alimentos de consumo popular, principalmente en granos (53).

El carcinoma hepatocelular primario es raro en Europa, pero su incidencia es mucho más alta en otras partes del mundo, especialmente entre la población negra del sur y del oeste de África. En Mozambique el hepatocarcinoma constituye el 65% de los cánceres entre los negros y su incidencia es 100 veces mayor

que la encontrada en la región occidentalizada del sur de África. Esta marcada diferencia por área geográfica y cultural sugiere que un factor ambiental tóxico está relacionado con la patogénesis. Recientemente se ha puesto mucha atención al posible rol etiológico de las aflatoxinas (46).

El problema de aflatoxicosis es más frecuente en grupos de condición socio-económica baja, donde la mal nutrición es común y la restricción de proteínas de origen animal potencializa los efectos de las aflatoxinas (46).

Estudios efectuados en Mozambique en 1974 demostraron que este país tiene la mayor incidencia de cáncer de hígado del mundo. La relación casual de ambos sexos es de 5 hombres por cada mujer y se ha establecido que en este país un hombre de cada 40 familias puede morir de cáncer de hígado (1, 34).

El cáncer primario de hígado es un gran problema en los países subdesarrollados del Sub-Sahara del África y en algunas otras poblaciones alejadas al este de esa región. En China, el cáncer de hígado es bastante común y tomando en cuenta su enorme población, este cáncer es uno de los más comunes en el hombre (8).

En los países como Swazilandia, Uganda, Kenia, Mozambique y Tailandia, en donde se utilizan medios tradicionales de cultivo y almacenamiento de granos que favorecen el crecimiento de hongos, se ha encontrado una alta incidencia de cáncer de hígado (37).

Durante el período de 1964 a 1968 se encontraron en Swazilandia 90 casos de cáncer primario de hígado, entre los cuales habían 75 hombres y 15 mujeres. En este país el maní es muy importante en la dieta diaria. Se encontró que en las zonas altas este alimento estaba contaminado con *Aspergillus flavus* en un 20%, en las zonas de media altura estaba contaminado el 57% y en las zonas más bajas el 60% (34).

Otro país con elevada incidencia de cáncer de hígado es Bantu, en donde se encuentra una incidencia de 98 casos por

100,000 habitantes por año, en contraste con la encontrada en Europa que es de 1 caso por cada 100,000 habitantes por año. Esta variación en la incidencia del hepatocarcinoma indica que probablemente sea influido por factores ambientales y que la transmisión genética tiene poca importancia. (62).

En E.E.U.U. y en Europa oriental el carcinoma primario de hígado constituye el 2 ó 3% de todos los cánceres. En cambio en áreas del Sub-Sahara en África y en el lejano oeste la frecuencia puede ser de 30 ó 40% y en ocasiones aún más (36).

La OMS publicó en 1979 las siguientes estadísticas que demuestran la relación directa que existe entre la ingesta diaria de aflatoxinas y la incidencia de carcinoma primario de hígado (70).

País	Ingesta diaria de aflatoxinas. ng/kg * de peso	Incidencia de cáncer de hígado por 100,000 hab/año
Kenia (a) . . . . .	3.5 . . . . .	1.2 . . . . .
Tailandia (a) . . . . .	5.0 . . . . .	2.0 . . . . .
Swazilandia (a) . . . . .	5.1 . . . . .	2.2 . . . . .
Kenia (b) . . . . .	5.9 . . . . .	2.5 . . . . .
Swazilandia (b) . . . . .	8.9 . . . . .	3.8 . . . . .
Kenia (c) . . . . .	10.0 . . . . .	4.0 . . . . .
Tailandia (b) . . . . .	45.0 . . . . .	6.0 . . . . .
Swazilandia (c) . . . . .	43.1 . . . . .	9.2 . . . . .
Mozambique . . . . .	222.1 . . . . .	13.0 . . . . .

\* ng/kg = nonagramos ( $1g \times 10^{-9}$ ) por kilogramo de peso corporal.

(a) = áreas de mayor altitud.

(b) = áreas de altitud media.

(c) = áreas de baja altitud.

En 1978 se efectuó en Nigeria un estudio en el cual se hicieron determinaciones de aflatoxinas M1 en tejidos hepáticos de 8 pacientes que fallecieron por enfermedad hepática crónica. Entre

estos pacientes habían 5 con hepatocarcinoma, 1 con esquistosomiasis hepática, 1 con cirrosis y otro con hepatitis agresiva crónica. Se detectaron niveles significativos de aflatoxinas M1 en 4 de los pacientes con hepatocarcinoma, los niveles encontrados oscilaron entre 2 y 15 ug/kg (50).

Los siguientes conceptos nuevos han sido considerados como dogmas:

- 1) El carcinoma hepatocelular primario tiene intima relación con hepatitis B y con la exposición de aflatoxinas.
- 2) El angiosarcoma puede ser uno de los mejores ejemplos del potencial carcinogénico de los químicos de nuestro medio ambiente y esto se evidencia con la relación que existe entre los químicos como el cloruro de vinil, arsénicos inorgánicos y algunos medios de contraste con este tipo de cáncer (36).

Se ha evidenciado que en el proceso de desarrollo de tumores malignos del hígado están implicados varios factores como: interacción de agentes ambientales, sistemas microsómicos de biotransformación y DNA (36).

Antony propone múltiples pasos en el proceso de la carcinogénesis, empleando los términos procarcinogén y carcinogén activo (8).

Los pasos en la producción de cánceres se pueden resumir entonces así:

- 1) Biotransformación del hepatocarcinógeno en su metabolito electrofílico activo (carcinógeno último).
- 2) Iniciación de una nueva población de células hepáticas. (hiperplasia de los lobulillos y nódulos).
- 3) Promoción de mayores anomalías subsecuentes, transformándose las células en el verdadero cáncer con las características de invasión, metástasis, anormalidades

citológicas, alteración del patrón isoenzimático y producción anormal de hormonas con producción excesiva de proteínas (36).

La mayoría de los carcinógenos químicos, ya sean naturales o fabricados por el hombre requieren conversión metabólica a derivados reactivos que inician el desarrollo del tumor. Muchos efectos diferentes son producidos en virtualmente cada una de las partes de la célula y probablemente el más importante de estos es el daño nuclear al DNA. Después puede seguir una inadecuada reparación y mitosis defectuosa, consecuentemente ocurren mutaciones. Los carcinógenos interactúan con casi todos los organelos celulares e interfieren con muchas de sus funciones (8).

Se ha encontrado que en regiones donde existe alta contaminación de los alimentos con aflatoxinas también se encuentra en muchas ocasiones una alta incidencia de hepatitis tipo B. Las aflatoxinas y otras micotoxinas pueden ser cancerígenos primarios o secundarios. Son cancerígenos secundarios cuando producen depresión de la inmunidad celular, lo que favorece la persistencia del virus de la hepatitis B (71).

Las aflatoxinas modifican el sistema inmunológico de diferentes maneras, afectan la formación de anticuerpos y en el complejo e interfieren con la fagocitosis. En vivo las aflatoxinas causan involución del timo en patos y disminución del interferón. Esto sugiere que la endemicidad de la hepatitis B sea favorecida por la presencia de aflatoxinas en la dieta (39).

Estudios en Mozambique efectuados en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma revelaron los siguientes cambios histológicos: Decoloración del citoplasma, hialinización del citoplasma, degeneración inflamatoria y variables grados de necrosis. La mayor diferencia con la hepatitis viral fue la ausencia de infiltración celular y además se encontró colestasis mínima, sinusoides claramente delimitados y algunas veces áreas hiperplásicas (1).

En 1978, el Dr. Morales S. reportó en Guatemala, nueve casos de hepatocarcinoma en pacientes jóvenes originarios y residentes en la aldea La Espinilla, Río Hondo, Zacapa. No se pudo demostrar

una causa específica y propuso que existe una interacción entre diversos factores ambientales para producir cáncer (45).

Amador, Ayapán y Quezada han efectuado estudios de tesis en Guatemala y también concluyen en la multicausalidad en la etiopatogenia del cáncer de hígado (6, 9, 55).

#### Cáncer de colon:

Otros tipos de cáncer que posiblemente son inducidos por aflatoxinas son el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. Sin embargo, en estos casos existe menos evidencia que para el hepatocarcinoma (21, 22).

Dos personas de 28 y 42 años de edad respectivamente, que trabajaban con aflatoxinas purificadas desarrollaron carcinoma de colon, pero no se logró establecer con certeza que las aflatoxinas lo hayan causado. La relativa poca edad de los pacientes hace sospechar que ellas hayan sido la causa (21).

#### Cáncer de pulmón:

Se han reportado casos de adenoma pulmonar, posiblemente originados por inhalación de aflatoxinas de material contaminado. En una oportunidad se detectaron aflatoxinas B1 en los tejidos pulmonares de un paciente fallecido a causa de carcinoma del pulmón. Este paciente había trabajado durante 3 meses con material contaminado con aflatoxinas (22).

#### Hepatitis:

En 1974 hubo en la India una epidemia de hepatitis asociada al consumo de maíz altamente contaminado con aflatoxinas, estimándose un consumo diario de 2 a 6 mg(miligramos)/día por espacio de 1 mes (35).

La FDA (Food and Drug Administration) reporta haber encontrado en algunas regiones de los E.E.U.U. una ingesta de aproximadamente 2.7 ng/kg/día (nanogramos/kilogramo/día) en personas sanas, lo que equivale a unos 162 ng/día en una persona de 60 kg, en contraste con lo encontrado durante esta epidemia que fue de unos 2,000,000 a 6,000,000 de ng. por día (70).

Esta epidemia duró 2 meses y afectó por igual a humanos y perros. Se enfermaron 397 personas y ocurrieron 306 muertes. Las características principales fueron ictericia, rápido desarrollo de ascitis, hipertensión portal y altos niveles de mortalidad. La epidemia se encontró confinada a tribus y personas de escasos recursos, en quienes el alimento principal lo constituye el maíz (35).

Las manifestaciones clínicas encontradas más frecuentemente fueron fiebre, coloración oscura de la orina, vómitos y edema de miembros inferiores acompañado además de esplenomegalia (61).

El como hepático fue raro la muerte ocurrió repentinamente precedida de hemorragia gastrointestinal masiva (35).

Los estudios histopatológicos del hígado revelaron edema y colagenización de las venas centrales, extensa proliferación biliar con fibrosis periductal, colestasis y finalmente cirrosis. Había áreas de aspecto normal, excepto por la presencia de células gigantes multinucleadas (35, 39).

*Aspergillus flavus* fue detectado en 85% de las muestras de maíz recolectadas en las casas de 14 familias afectadas. En cambio, de 17 familias no afectadas el porcentaje de contaminación con *A. flavus* fue de 12% solamente (60).

Krishnamachri analizó también muestras de este maíz y encontró niveles de aflatoxinas B1 entre 6.25 y 15.5 mg/kg, o sea entre 6,250 y 15,600 ug(microgramos)/kg. Esta cantidad es enormemente alta, de unas 300 a 800 veces mayor que el límite máximo que en muchos países es de 20 ug/kg (35).

Entre marzo y principios de junio de 1981, 20 pacientes con hepatitis, 12 de los cuales murieron, fueron ingresados en tres hospitales del distrito de Machakos en Kenia. Entre los pacientes se encontraban 8 mujeres y 12 hombres con edades que oscilaban entre los 2.5 y 45 años. Los síntomas tempranos fueron molestias abdominales, anorexia, malestar general y fiebre de pocos grados; ictericia y orina oscura aparecieron después del séptimo día de iniciada la enfermedad.

Al momento de la admisión, todos los pacientes presentaban ya severa ictericia, temperatura normal o fiebre de pocos grados y debilidad extrema. La taquicardia y el edema de miembros inferiores fueron síntomas característicos, el hígado no estaba necesariamente aumentado de tamaño, se encontró esplenomegalia en tres pacientes. La diarrea no fue un síntoma característico, pero algunos pacientes presentaron melena en estadios terminales (48).

Los análisis histológicos de hígado evidenciaron que se trataba de una hepatitis tóxica con marcada necrosis centrolobular, reacción inflamatoria mínima y ligera infiltración grasa sin proliferación de los conductos biliares (48).

Dos familias de las cuales 8 de sus 12 miembros murieron, habían consumido maíz que contenía alrededor de 12,000ug/kg de aflatoxina B1. Los tejidos hepáticos de los fallecidos contenían por encima de 89 ug/kg de esta micotoxina (44).

#### Síndrome de Reye:

En 1963, Reye reportó en Australia 21 casos de encefalopatía con degeneración grasa de las vísceras, típicamente caracterizada por pródromos leves seguidos de encefalopatía fulminante. Los niveles de transaminasas se encontraban elevados, acompañados además de hipoglucorraquia. El edema cerebral y la degeneración grasa del hígado eran los principales hallazgos histopatológicos. Después de este reporte han habido muchos más en los E.E.U.U. y en otros países. La etiología permanece aún oscura, se han asociado agentes virales, tóxinas exógenas y medicamentos de uso común, pero no se ha podido determinar con certeza su verdadera causa (26).

El efecto hepatotóxico de las aflatoxinas B1 y su aislamiento en el hígado de 22 de 23 pacientes con síndrome de Reye, en el norte de Tailandia, han sido indicios de que estas juegan un importante papel en la etiología de este síndrome estimulando nuevos estudios al respecto (11, 31).

Ryan Nell reporta haber encontrado alfatoxinas B1 en orina, en hígado o en ambos en 7 casos de síndrome de Reye. En 2 casos se encontraron aflatoxinas en la sangre durante la fase aguda. Los

datos de laboratorio de estos pacientes demostraron un aumento en la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética en el suero, niveles elevados de amonio en sangre, disminución de los factores de la coagulación producidos por el hígado, aumento del nitrógeno de urea sanguínea e hipoglicemia (59).

Chaves C. y col. estudiaron en los E.E.U.U. 8 muestras de hígados de pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de síndrome de Reye, encontrando niveles significativos de aflatoxinas B1 en uno de los casos (17).

Es interesante el hallazgo de que la distribución geográfica del síndrome de Reye es paralela a la del hepatocarcinoma en ciertas partes del mundo (53).

#### Cirrosis Juvenil:

La cirrosis juvenil tiene su pico máximo a los 3 años de edad, causando síntomas gastrointestinales vagos con anorexia y hepatomegalia de consistencia firme, seguido a veces por ictericia, ascitis y coma hepático (7).

La alta prevalencia de cirrosis juvenil en ciertas partes de la India donde el consumo de alimentos con aflatoxinas es muy alto, hace sospechar que estas sean las causantes de gran parte de los casos reportados (74).

En 1969 se efectuó en la India un estudio de 60 pacientes cuyas edades oscilaban entre 3 meses y 2.5 años, con diagnóstico de cirrosis juvenil. Las biopsias de hígado revelaron diversos grados de destrucción celular, infiltración inflamatoria, fibrosis, nódulos de regeneración y cuerpos de Mallory; en algunas secciones de los tejidos. En algunos casos se perdió completamente la estructura con progresiva destrucción celular, colapso de la estructura reticular y fibrosis (74).

A todos los pacientes se les tomaron muestras de orina, encontrándose aflatoxinas en 10 de las 60 muestras estudiadas (74).

La cirrosis juvenil no se encuentra limitada a los niños de la India; existen muchos reportes de diversas partes del mundo como Ceylán, Indonesia, África Oriental, Costa Rica, Trinidad y Tobago Israel y Libano (74).

El primer cambio patológico encontrado en la cirrosis juvenil consiste en infiltración del parénquima celular con grasas neutras, lo que parece impedir la circulación interlobular y conducir a la degeneración y desintegración de las células centrales, dando una impresión histológica de cirrosis. En este estadio el hígado empieza a aumentar de tamaño y los síntomas clínicos son fiebre, anorexia, hepatomegalia y orina oscura (56).

A pesar de las investigaciones realizadas, hay algunos investigadores que no están convencidos del papel que juegan las aflatoxinas en la cirrosis juvenil (70).

#### Nutrición y aflatoxinas:

Se ha estudiado la relación que existe entre la acumulación de aflatoxinas en el organismo y el estado nutricional. Un estudio de niños sudaneses que padecían diversos grados de desnutrición, demostró que las aflatoxinas B1 y B2 se encontraban con mayor frecuencia y con más alta concentración en la sangre y orina de niños con kwashiorkor que en los demás desnutridos. Estos hallazgos sugieren que los niños con kwashiorkor están más expuestos a los efectos de las aflatoxinas, por tener dificultad para excretar y transportar sus metabolitos (29).

En enero de 1969, en un hospital de la India, la dieta de 30 niños con kwashiorkor fue accidentalmente suplementada con alimentos a base de maní contaminados con alrededor de 300 ug/kg de aflatoxinas. Estos niños desarrollaron distensión abdominal, anorexia, diarrea y fuerte coloración de la orina. Las venas abdominales se incrementaron notablemente y se presentó hepatomegalia después de 15 días (7).

Dos meses más tarde cuando la mejoría era evidente, se efectuaron biopsias y se encontró moderado grado de infiltración grasa, necrosis focal y reacción inflamatoria. Las lesiones encontradas son diferentes a las que presentan los niños con

kwashiorkor, pero idénticas a las que presentan los niños círróticos de la India (7).

Las aflatoxinas son usualmente detoxificadas en el hígado por oxidases de función mixta, localizadas principalmente en el retículo endoplásmico, para lo cual es imprescindible el citocromo p-450. En el kwashiorkor, el retículo endoplásmico se encuentra disminuido, lo cual puede explicar la persistencia de aflatoxinas en este tipo de desnutrición (2, 24).

Pal y Trowell en sendos reportes postulan que las aflatoxinas juegan un papel etiológico en el kwashiorkor, fundamentándose en la reconocida capacidad de las aflatoxinas para producir lesiones al hepatocito e inducir los cambios bioquímicos que caracterizan al kwashiorkor. Esto ha sido discutido por muchos investigadores y realmente se necesitan mayores investigaciones (52, 63).

Las poblaciones de diversas áreas del mundo con alta incidencia de carcinoma de hígado, también sufren diversas deficiencias nutricionales (47, 70).

En animales, el estado nutricional, especialmente lo relativo a lipotrópicos, vitamina A y lípidos pueden modificar la toxicidad y carcinogenicidad de las aflatoxinas (70).

Las dietas ricas en riboflavina y proteínas retrasan la aparición del cáncer o lo impiden. Parece que éstas actúan como anticancerígenos específicos, aumentando la resistencia de la célula hepática a las toxinas (47, 70).

Estudios experimentales con animales han dado resultados contradictorios en relación al papel que juegan las proteínas en la carcinogénesis inducida por aflatoxinas (40, 41).

Madhavan encontró que los niveles bajos de proteínas en la dieta de las ratas inhiben la carcinogénesis inducida por aflatoxinas. El mismo autor encontró resultados contradictorios en monos Rhesus, en quienes las dietas bajas en proteínas aumentan la susceptibilidad a los daños tóxicos de las aflatoxinas (40, 41).

Otras deficiencias nutricionales que aumentan el riesgo de sufrir hepatocarcinoma, son las de metionina, colina y vitamina

B12 (47)

Numerosos estudios experimentales han sido efectuados con pollos. Voigt alimentó a pollos recién nacidos con una dieta contaminada con aflatoxinas durante 3 semanas, al cabo de las cuales encontró una disminución de la mayoría de las vitaminas del complejo B en el plasma, bilis e hígado y también niveles bajos de aminoácidos libres en el plasma (68).

Osborne y col. demostraron una notable disminución en la actividad de las enzimas pancreáticas amilasa, lipasa, tripsina, Rn-asa y DN-asa al administrar a pollos recién nacidos una dieta contaminada con aflatoxinas. Estas enzimas son indispensables para la digestión primaria de almidones, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Esta deficiencia podría haber sido la causa del síndrome de mala absorción observado durante la aflatoxicosis (51).

Otros estudios experimentales con pollos han demostrado que las aflatoxinas inhiben el metabolismo de la vitamina D, afectando el desarrollo y la mineralización de los huesos (32).

#### Aflatoxinas y anticonceptivos orales:

Estudios experimentales han demostrado la interacción que existe entre ciertos anticonceptivos orales y aflatoxinas para inducir daño hepático, especialmente en los malnutridos (14, 33).

Un estudio experimental en ratas a las cuales se administró continuamente etinilestradiol y una dosis diaria intramuscular de aflatoxina B1 una semana antes de sacrificarlas, evidenció lesiones hepáticas que pueden ser consideradas como los primeros cambios que se encuentran en el carcinoma hepatocelular (33).

## MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron un total de 37 hígados, de los cuales 30 provenían de pacientes que fallecieron con problemas hepáticos y 7 de personas sin problemas aparentes en la función del hígado.

Los análisis fueron efectuados por medio de cromatografía en capa fina. Se hicieron determinaciones de aflatoxinas B1 y sus metabolitos hidroxiderivados: aflatoxina M1, aflatoxina P1, aflatoxina Q1 y aflatoxicol, los demás metabolitos no fueron determinados por no contar con los estándares correspondientes.

Se llevaron a cabo estudios histopatológicos de cada hígado, para lo cual se tomaron 3 fragmentos de partes diferentes de cada hígado.

Los datos clínicos de cada caso fueron recopilados en una pequeña historia clínica, conteniendo los datos de mayor interés para el presente estudio.

## RECOLECCION DE LA MUESTRA

Las muestras fueron tomadas de especímenes de autopsia de los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios en cada uno de sus departamentos de patología, en el período comprendido entre el 10. de septiembre de 1984 al 31 de marzo de 1985.

Las muestras fueron tomadas en las primeras 6 horas después de ocurrido el deceso. Las muestras que no pudieron ser analizadas inmediatamente se molieron y se guardaron en congelación para evitar la descomposición de los mismos.

## MATERIALES

- Balanza semianalítica
- Homogenizador tipo Omni-mixer
- Evaporador con vacío (rota vapor)
- Agitador mecánico
- Agitador Vortex
- Licuadora

- Horno
- Probetas graduadas de 25, 50, 100, 250 y 500 ml.
- Embudos de filtración
- Beakers de 25, 50, 100 y 250 ml.
- Erlenmeyers, de 250 y 500 ml.
- Erlenmeyers, de 250 y 500ml.
- Papel filtro Whatman No. 4.
- Balones de evaporación de 250 y 500ml.
- Evaporador tipo "Kuderna Danish" de 500 ml.
- Tubos concentradores de 4ml.
- Embudos separadores de 250ml.
- Pipetas pasteur.
- Viales fondo cónico.
- Microjeringas de 10, 25, y 50 ul.
- Pipetas serológicas de 1, 5 y 10ml.
- Varillas de vidrio.
- Espátulas.
- Cámaras de desarrollo para cromatografía en capa fina.
- Columna cromatográfica de 21 mm. de diámetro interno.
- Lana de vidrio.
- Secadora.
- Desecadora.
- Gradillas de metal.

## REACTIVOS

- 1.- Agua desionizada.
- 2.- Cloroformo, grado análisis.
- 3.- Acetona, grado análisis.
- 4.- Metanol, grado análisis.
- 5.- Cloroformo + acetona (9 + 1)
- 6.- Cloroformo + acetona (50 + 50)
- 7.- Eter de petróleo, grado análisis.
- 8.- Eter diétilico, grado análisis.
- 9.- Solución saturada de cloruro de sodio-ácido cítrico monohidratado, grado análisis: 40 g. de cloruro de sodio y 4.8 g de ácido cítrico monohidratado, en 100ml. de agua.
- 10.- Solución de acetato de plomo trihidratado: disolver 200 g. de

- Pb(OAC)<sub>2</sub> 3H<sub>2</sub>O en 500 ml de agua conteniendo 3 ml. de ácido acético y diluir a 1 litro con agua.
- 11.- Sulfato de amonio.
- 12.- Tierra de diatomeas Hyflo Super-Cel o equivalente.
- 13.- Sílica gel granular: pesar la sílica gel en un erlenmeyer con tapón esmerilado, activar a 105°C. por 1 hora y luego mezclar en agitador mecánico por 20 minutos, guardarla 1 noche antes de usarla.
- 14.- Placas cromatógraficas de sílica gel. (Soft Layer Adsorbosil, Applied Sciencie Labs).
- 15.- Sulfato de sodio anhídrido.
- 16.- Nitrógeno.
- 17.- Estándares de aflatoxinas M1, B1, Q1, P1 y Aflatoxicol, en benceno + acetonitrilo. (9 + 1). (Sigma, Chemical Company).

## Solventes de desarrollo

- 1- Cloroformo + acetona + isopropanol. (85 + 10 + 5).
- 2- Eter diétilico+metanol + agua (96 + 3 + 1).

Los materiales y métodos utilizados para patología no son descritos por haber utilizado métodos ya conocidos y ampliamente divulgados en libros de texto.

## METODO DE ANALISIS (3, 23, 65, 66)

**Extracción y partición:** Moler completamente el hígado en licuadora. Pesar 50 g. en un vaso homogenizador tipo Omni-mixer, agregar 21 ml de solución de cloruro de sodio-ácido cítrico monohidratado (reactivo No. 9) y mezclar por 2 minutos a velocidad moderada. Agregar 150 ml de acetona y mezclar nuevamente por 5 minutos. Filtrar a una probeta de 250 ml, anotar el volumen y transferir el filtrado a un erlenmeyer de 250 ml.

Agregar 10 ml de solución de PB ( $\text{OAC}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) (reactivo No. 10), enjuagar la probeta con 75 ml. de agua desionizada y agregar la al erlenmeyer. Agitar con varilla de vidrio, agregar 3.5 g de sulfato de amonio en polvo y agitar por 30 segundos. Agregar 5 g. de tierra de diatomeas, agitar de nuevo y dejar reposar 5 minutos. Filtrar a una probeta de 250 ml y transferir el filtrado de un embudo separador de 250 ml. El volumen obtenido representa 23 gramos de muestra.

Agregar al embudo 50 ml de éter de petróleo y agitar vigorosamente por 1 minuto. Dejar reposar para que las fases se separen, drenar la capa acuosa inferior a otro embudo separador de 250 ml y descartar la capa superior de éter. Agregar 25 ml de cloroformo a la capa acuosa, agitar vigorosamente por 1 minuto y dejar que las fases se separen. Drenar la capa inferior de cloroformo a un valor evaporado de 250 ml, agregar 25 ml. de cloroformo+acetona (50+50) a la fase acuosa en el embudo, agitar 1 minuto y permitir que las fases se separen. Combinar esta capa orgánica con la primera en el balón evaporador.

Evaporar los extractos clorofórmicos *casi* a sequedad en rota-vapor a una temperatura de alrededor de 45°C y proseguir a la cromatografía en columna. Es muy importante que el residuo no se seque en exceso ya que puede haber pérdidas de aflatoxinas.

**Cromatografía en columna:** Disolver el extracto en 5 ml. de cloroformo. Preparar la columna chromatográfica insertando un tapón flojo de lana de vidrio en la punta (si el tapón queda muy apretado, disminuye la velocidad de elución). Agregar 1 cm de sulfato de sodio anhídrico, luego 25 ml de cloroformo y agregar suavemente 5 g de sílica gel.

Drenar el cloroformo, agregar otro cm de sulfato de sodio anhídrico encima de la sílica gel y lavar las paredes con pequeñas cantidades de cloroformo. La columna en ningún momento debe quedar seca, ya que si esto ocurre, pueden formarse grietas, lo que disminuye las propiedades de absorción y separación.

Agregar el extracto de la muestra a la columna. Dejar que el cloroformo llegue a superficie de la sílica, agregar 75 ml de cloroformo+metanol (97+3) y eluir la muestra a una velocidad de

1-2 gotas por segundo.

Recolectar el eluyente en un evaporador tipo Kuderna-Danish de 500 ml con tubo graduado de 4 ml.

Evaporar *casi* a sequedad en rota-vapor. Colocar el tubo en baño de maría a 55°C y evaporar lentamente a sequedad con corriente suave de nitrógeno.

Disolver el residuo en 30 ul de metano (equivalente a 23 g de muestra). Esta solución está lista para la chromatografía en capa fina. (Es posible utilizar la misma solución para chromatografía líquida de alta presión).

### CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

En este paso se empleó la modalidad de correr las placas en 2 direcciones, con lo cual se facilitó la lectura de las mismas, por obtener chromatogramas con menor cantidad de impurezas.

#### Preparación de las placas.

- Activar la placa en horno a 100°C durante 1 hora y enfriarla en desecadora ( $\pm 15$  min.)
- Trazar dos líneas perpendiculares entre sí a 6 cm de las orillas (Fig. 1)
- Sembrar 10 ul de la muestra en el extremo libre de la placa a 2 cm de ambas orillas (Fig. 1)
- Sembrar 5 ul de estándares de aflatoxinas B1 y M1, de una concentración de 1 ng/ml, 10 ul de Aflatoxicol de 1 ng/ml, 20 ul de aflatoxina P1 de 10 ng/ml y 5 de aflatoxina Q1 de 1 ng/ml.

La posición de los estándares debe coincidir en los extremos de la placa para poder identificar las aflatoxinas, las cuales deberán ser sembradas por fuera de las dos líneas trazadas (Fig. 2)

- Llenar a una altura de 2 cm dos cámaras con solventes de desarrollo y numerarlas 1 y 2; la cámara No. 1 con solvente de

desarrollo No. 1, cloroformo + acetona + isopropanol (85 + 10 + 5) y la cámara No. 2 con solvente de desarrollo No. 2, éter dietílico + metanol + agua (96 + 3 + 1). Saturar las cámaras durante 90 minutos antes de introducir las placas.

— Dirección 1:

Introducir la placa en la cámara No. 1 con el punto de la muestra en el extremo inferior izquierdo y sacarla cuando el solvente llegue a la línea trazada ( $\pm$  30-40 min.)

Secar la placa con secadora por 1 minuto, seguido por 1 minuto en horno a 50°C.

— Enfriar la placa en desecadora por 5 minutos.

— Dirección 2:

— Introducir la placa en la cámara No. 2 con el punto de la muestra en el extremo inferior derecho (Fig. 3) y sacarla cuando el solvente llegue a la línea límite.

— Secar la placa con secadora por 1 minuto, seguido por 2 minutos en horno a 50°C.

— Examinar la placa bajo luz UV (ultra violeta) de onda larga. Las placas deben secarse completamente antes de exponerlas a dicha luz. La luz UV de la luz solar o de lámparas fluorescentes pueden catalizar cambios fluorescentes en los compuestos que se examinan en superficies absorbentes y estos cambios son particularmente notables en presencia de solventes. Se debe evitar la exposición a la luz UV de las placas que no han sido examinadas y los puntos que se están examinando se deben exponer el menor tiempo posible para evitar que sucedan estos cambios durante la visualización.

— Identificar las aflatoxinas por comparación con los Rf de la muestra con los estándares.

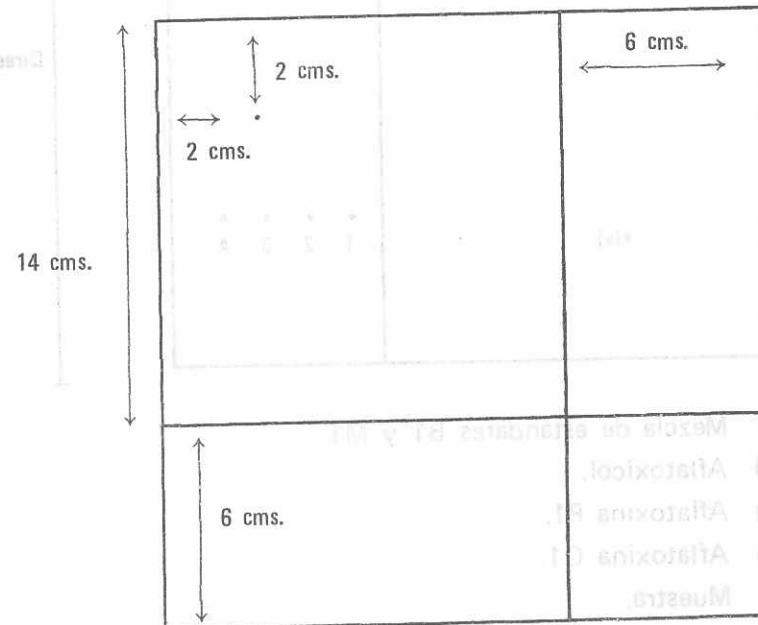
— Calcular el contenido de aflatoxina comparando la intensidad de la fluorescencia con la de los estándares. Para lo cual se usa la siguiente fórmula:

$$\text{ppb} = \frac{\text{ng estandar con intensidad igual a la muestra}}{\text{microgramos/kg}} \times \frac{\text{volumen final del extracto, ul}}{\text{cantidad de muestra sembrada, ul (a)}} \times \frac{\text{peso muestra, g en alicuota tomada (b)}}$$

(a) generalmente 10 ul

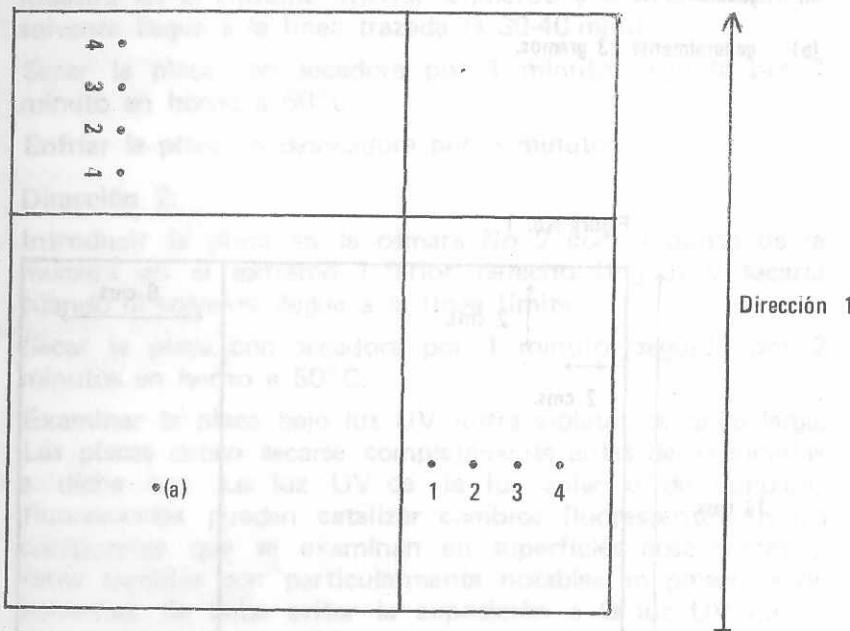
(b) generalmente 23 gramos.

Figura No. 1



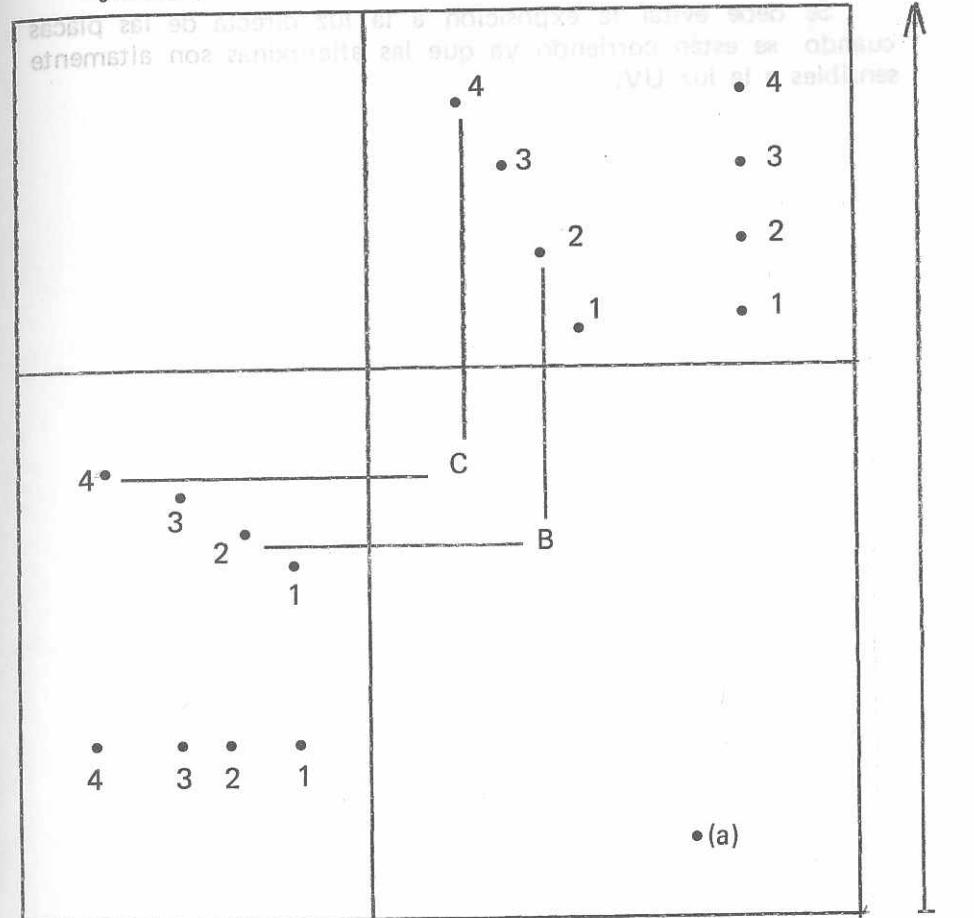
(a) La cantidad de muestra sembrada en el punto (a) fue de 10 microlitros.

Figura No. 2



- (1) Mezcla de estándares B1 y M1
  - (2) Aflatoxicol.
  - (3) Aflatoxina P1.
  - (4) Aflatoxina Q1.
  - (a) Muestra.

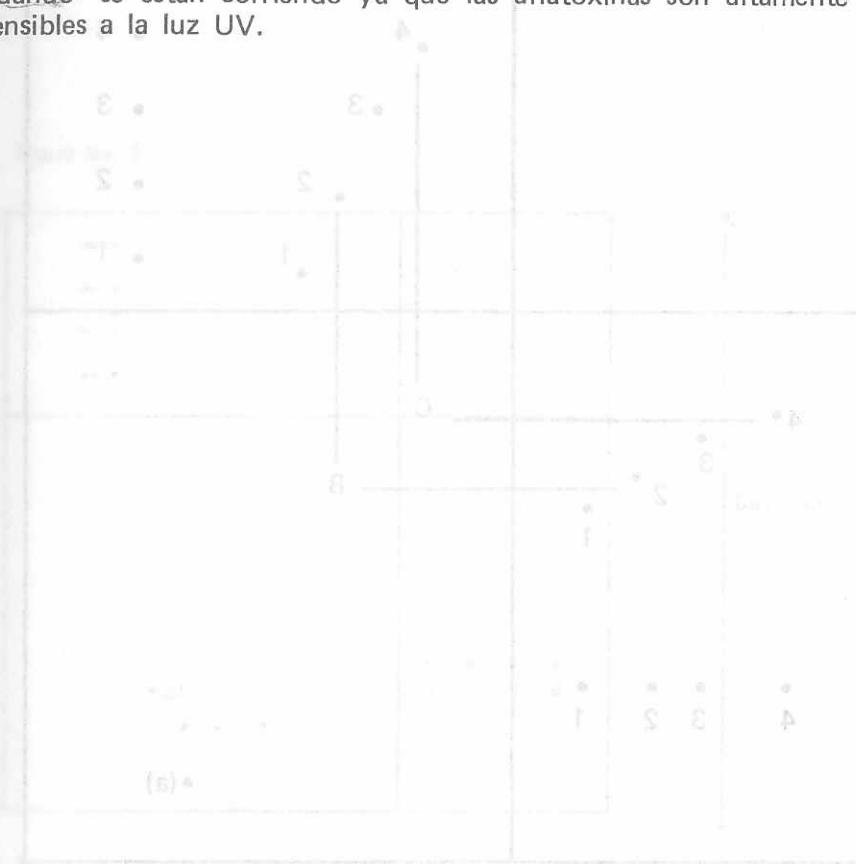
Figura No. 3



- 1 Estándares de aflatoxinas M1 y B1  
2 estándares de Aflatoxicol  
3 estándares de Aflatoxina P1  
4 estándares de aflatoxina Q1.  
(A) punto de sembrar la muestra.  
(B) Posición de Aflatoxicol si está presente en la muestra.  
(C) La posición de Aflatoxina Q1 si está presente en la muestra.

Las aflatoxinas B1 se diferencian de las M1 gracias a sus diferentes Rf.

Se debe evitar la exposición a la luz directa de las placas cuando se están corriendo ya que las aflatoxinas son altamente sensibles a la luz UV.



Mezcla de estrógenos B1 + M1

Aflatoxina

Aflatoxina M1

Aflatoxina G1

Algunas de las estrógenas se separan en la parte superior de la placa. Aflatoxina M1 se separa en la parte inferior de la placa. Aflatoxina G1 se separa en la parte media de la placa.

La mezcla de estrógenos B1 + M1 da lugar a los siguientes resultados:

## PRESENTACION DE RESULTADOS

## CUADRO No. 1

RELACION ENTRE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DEL GRUPO DE ESTUDIO Y TIPO DE AFLATOXINAS ENCONTRADAS POR MEDIO DE CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA, EN EL PERIODO DEL 1o. DE SEPTIEMBRE DE 1984 AL 30 DE MARZO DE 1985.

Diagnóstico	TIPO DE AFLATOXINAS						TO-TAL
	B1	Q1	M1	Aflatoxicol	P1	Negativo	
Hepatocarcinoma	-	-	-	-	2	0	2
Cirrosis Micronodular	-	-	-	-	-	1	1
Cirrosis Macronodular	-	-	1	-	-	6	7
Hepatitis Alcohólica	-	-	-	-	2	0	2
Hepatitis Viral	2	-	-	-	-	0	2
Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	2	2
Histoplasmosis	-	-	-	-	-	1	1
Necrosis Focal	-	-	-	-	-	1	1
Cambio Graso	-	-	1	-	-	10	11
Hepatoblastoma	-	-	-	-	-	1	1
TOTAL	2		2		4	22	30

Fuente: Boletas de recolección, boletas de patología y archivos clínicos de cada paciente.

Anotaciones: Aflatoxinas P1, Q1, M1 y aflatoxicol-hidroxiderivados de las aflatoxinas B1.

## CUADRO No. 2

RELACION ENTRE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO, CANTIDAD Y TIPO DE AFLATOXINAS ENCONTRADAS EN EL GRUPO DE ESTUDIO, EN EL PERIODO DEL 1o. DE SEPTIEMBRE DE 1984 AL 30 DE MARZO DE 1985

Diagnóstico	TIPO DE AFLATOXINAS ++				
	P1	Q1	M1	B1	Aflatoxicol
Hepatocarcinoma	13	—	—	—	—
Hepatocarcinoma	17.3	—	—	—	—
Cirrosis Sola	—	—	Trazas	—	—
Hepatitis Alcohólica	13	—	—	—	—
Hepatitis Alcohólica	6.5	—	—	—	—
Hepatitis Viral Aguda	—	—	—	0.260	—
Hepatitis Viral Aguda	—	—	—	0.652	—
Cambio Graso	—	—	Trazas	—	—
Total	4	0	2	2	0

Fuente: Boletas de recolección, boletas de patología y archivos clínicos de cada paciente.

++ Cantidad expresadas en ppb=microgramos/kilogramo.

## CUADRO No. 3

RELACION ENTRE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO, CANTIDAD Y TIPO DE AFLATOXINAS ENCONTRADAS EN EL GRUPO DE CONTROL, ESTUDIADO EN EL PERIODO DEL 1o. DE SEPTIEMBRE DE 1984 AL 30 DE MARZO DE 1985.

Diagnóstico	TIPO DE AFLATOXINAS						TO-TAL
	B1	M1	Q1	P1	Aflatoxicol	Negativo	
Cambio Graso con Fibrosis Focal	—	—	—	—	—	2	2
Fibrosis	—	—	—	—	—	1	1
Cambio Graso	—	—	—	—	—	1	1
Normal	—	—	—	—	—	3	3
TOTAL	—	—	—	—	—	7	7

Fuente: Boletas de recolección y boletas de patología.

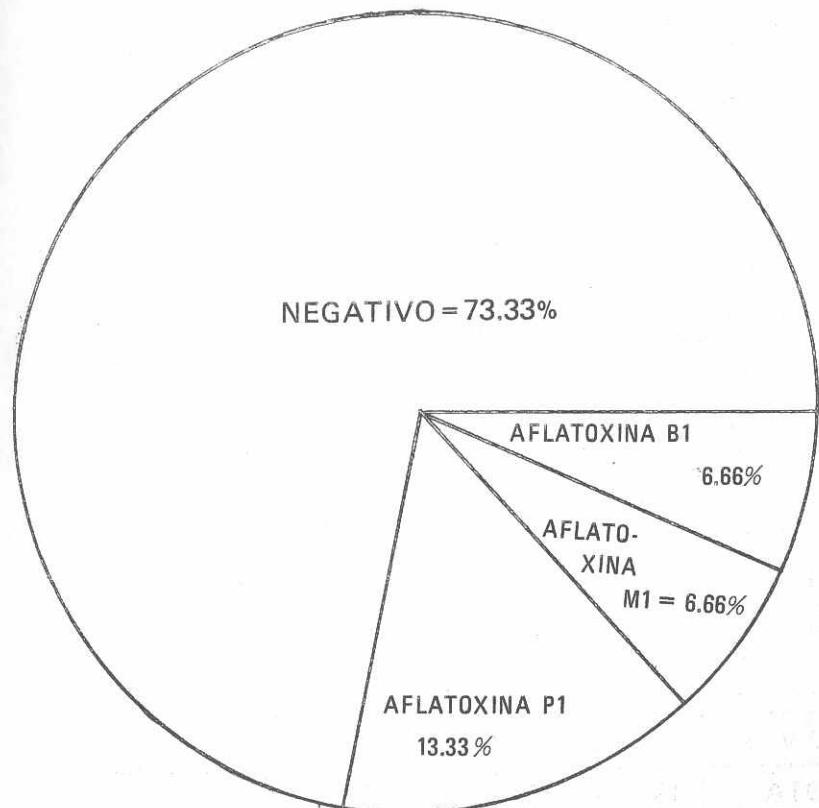
## CUADRO No. 4

DISTRIBUCION ETARIA DEL TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS, EN LOS CUALES SE INVESTIGARON AFLATOXINAS, EN EL PERIODO DEL 1o. DE SEPTIEMBRE DE 1984 AL 30 DE MARZO DE 1985.

	Grupo Estudiado			Grupo Control		
	M	F	Total	M	F	Total
0 - 4	4	2	6	—	—	0
5 - 9	2	1	3	1	—	1
10 - 14	—	—	0	—	—	0
15 - 19	—	—	0	—	—	0
20 - 24	—	1	1	—	—	0
25 - 29	—	—	0	—	—	0
30 - 34	—	—	0	1	—	1
35 - 39	4	—	4	—	—	0
40 - 44	1	1	2	—	1	1
45 - 49	2	—	2	—	2	2
50 - 54	3	—	3	—	—	0
55 - 59	2	2	4	1	1	2
60 - 64	1	—	0	—	—	0
65 - 69	—	1	1	—	—	0
70 y +	—	3	3	—	—	0
TOTAL	19	11	30	3	4	7

## GRAFICA No. 1

PORCENTAJE DE CADA UNA DE LAS AFLATOXINAS POSITIVAS Y DE LOS CASOS NEGATIVOS



## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se encontraron aflatoxinas en 8 de los 30 hígados provenientes de personas con problemas hepáticos, siendo la aflatoxina P1 la encontrada con mayor frecuencia y en mayor cantidad (cuadro No. 1). La aflatoxina P1, al igual que las aflatoxinas Q1, M1, Aflatoxicol y la aflatoxina BBS conjugada, son los hidroxiderivados de la aflatoxina B1 en el organismo animal luego de sufrir transformación metabólica en el hígado por el sistema de oxidases de función mixta, localizado en el retículo endoplásmico (36).

De los 30 hígados estudiados que presentaban lesiones, 2 eran hepatocarcinoma y en ambos se encontraron aflatoxina P1 en niveles de 13 y 17.3 ppb (ug/kg) respectivamente. Estos niveles son muy elevados y tóxicos y nos indican que estas 2 personas estuvieron expuestas a altas cantidades de aflatoxinas por largo tiempo. No se descarta que la presencia de otros factores ambientales haya contribuido al desarrollo de estos cánceres.

Las aflatoxinas pueden ser carcinógenos primarios o secundarios, en forma primaria actúan produciendo daño nuclear al ADN, inhibiendo la mitosis y finalmente causando muerte celular. Secundariamente actúan produciendo depresión de la inmunidad celular, lo que favorece la persistencia del virus de la hepatitis B.

Otros efectos en el sistema inmunológico incluyen disminución del sistema de complemento y de la fagocitosis (5, 8, 39, 71).

En la bibliografía consultada reportan a las aflatoxinas B1 y M1 como las más frecuentemente encontradas en tejidos humanos, a niveles similares a los encontrados en el presente estudio (35, 53, 70).

Es difícil imaginar la causa de esta discrepancia con nuestro estudio, una posibilidad es que las aflatoxinas B1 y M1 fueron descubiertas antes que los demás metabolitos mencionados.

La aflatoxina P1 se encontró también en 2 casos de hepatitis alcohólica, en niveles de 13 y 6.5 ug/kg respectivamente (cuadro No. 2). Posiblemente estas 2 personas tuvieron ingestas masivas de aflatoxinas por un corto período de tiempo y de haber tenido una evolución más prolongada probablemente hubieran desarrollado cáncer de hígado, actuando el alcohol sinérgicamente con las aflatoxinas como hepatotoxinas primarias.

Residuos de aflatoxina B1 fueron encontrados en 2 casos de hepatitis viral y de aflatoxina M1 en 1 caso de cirrosis y en otro caso de 1 hígado que presentó cambio graso. Es posible que en estos casos exista otro elemento patógeno de mayor importancia que las aflatoxinas y que éstas jugaron un papel secundario.

En el grupo de control de personas que fallecieron sin evidencia de lesión hepática no se encontraron residuos de aflatoxinas. Los hallazgos histológicos *post mortem* en estos hígados fueron los siguientes: hígado normal 3, cambio graso con fibrosis focal 2, fibrosis focal 1 y cambio graso 1. En estos casos el elemento causal de las lesiones hepáticas debió ser otro diferente a las aflatoxinas.

## CONCLUSIONES

1. Se encontraron aflatoxinas en 8 de los 30 casos estudiados (22.66%)
2. La aflatoxina encontrada con mayor frecuencia y en mayor cantidad fue la aflatoxina P1.
3. En Guatemala una parte de las enfermedades hepáticas son causadas por la ingesta de aflatoxinas.
4. Otras aflatoxinas encontradas fueron la B1 y la M1 en bajos niveles.
5. En ninguno de los casos de personas que clínicamente no tenían lesión hepática se encontraron aflatoxinas.

Se difundió mediante el correo de correo electrónico, una encuestadora en la que 100 personas respondieron las preguntas que se presentan a continuación:

La aflatoxina VI es un compuesto químico que se produce en los mohos que crecen sobre los granos y frutas. La aflatoxina VI es un compuesto químico que se produce en los mohos que crecen sobre los granos y frutas. La aflatoxina VI es un compuesto químico que se produce en los mohos que crecen sobre los granos y frutas. La aflatoxina VI es un compuesto químico que se produce en los mohos que crecen sobre los granos y frutas.

Residuos de moho en el maíz, causan daños a la salud. Los resultados de la encuesta indicaron que 41 personas respondieron que tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz y que 59 personas respondieron que no tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz. Los resultados de la encuesta indicaron que 41 personas respondieron que tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz y que 59 personas respondieron que no tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz.

En el grupo que tiene conocimientos de la existencia de moho en el maíz, el número de personas que respondieron que tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz, es de 41 personas. Los resultados de la encuesta indicaron que 41 personas respondieron que tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz y que 59 personas respondieron que no tienen conocimientos de la existencia de moho en el maíz.

## RECOMENDACIONES

1. Divulgar la problemática de salud representada por las aflatoxinas, ya que la mayoría de personas que trabajan en el campo de la salud desconocen su significado.
2. Tomar las medidas necesarias para evitar la contaminación de los alimentos con mohos productores de micotoxinas.
3. Crear un sistema de vigilancia para evitar el consumo de alimentos contaminados con mohos.
4. En estudios posteriores utilizar el método ELISA para investigar de aflatoxinas, por ser éste un método mucho más sencillo que los tradicionalmente utilizados de cromatografía en capa fina y de cromatografía líquida de alta presión, además se encuentra éste reportado como un método confiable.

## R E S U M E N

Un total de 37 hígados fueron estudiados, 30 provenientes de personas fallecidas con problemas hepáticos y 7 sin evidencia clínica de lesiones hepáticas al momento de ocurrir el deceso.

Se hicieron estudios histopatológicos y determinaciones de aflatoxinas B1 y sus metabolitos hidroxiderivados aflatoxicol I, aflatoxina P1, aflatoxina Q1 y Aflatoxina M1, los demás metabolitos no fueron investigados por no contar con los estándares correspondientes. La metodología empleada para las determinaciones de aflatoxinas fue cromatografía en capa fina de 2 direcciones.

Se encontraron aflatoxinas en 8 de los 30 hígados provenientes de personas que fallecieron con problemas en la función hepática.

En 2 de los hígados se diagnosticó histológicamente hepatocarcinoma y en ambos se encontraron niveles elevados de aflatoxinas P1, otros 2 casos en los cuales se diagnosticó histológicamente hepatitis alcohólica presentaban niveles elevados de aflatoxina P1.

2 casos se hepatitis viral presentaron residuos de aflatoxina B1. La aflatoxina M1 se encontró presente en 2 casos. Uno en un caso de cirrosis macronodular y otro en un hígado en el cual se encontró cambio graso.

Los otros 22 hígados estudiados fueron negativos para aflatoxinas.

En ninguno de los 7 hígados de personas que fallecieron sin evidencia de lesión hepática se detectaron aflatoxinas aunque en el examen *post mortem* de detectaron lesiones histológicas mínimas en 4 de ellos.

Los diagnósticos histológicos de los 22 casos negativos fueron los siguientes: cambio graso (leve, moderado o severo) 10 casos,

cirrosis macronodular 163 casos, adenocarcinoma 2 casos, hepatoblastoma 1 caso, histoplasmosis 1 caso y 1 caso de necrosis focal.

Finalmente se hace mención a una serie de medidas recomendadas para la prevención de las micotoxinas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aflatoxin and primary liver cancer (Editorial) *S Afr Med J* 1974 Dec 11; 48(60):2495-2496
2. Aflatoxins and kwashiorkor (Editorial) *Lancet* 1984 Nov 17; 2(8412):1133
3. Aguirre V., Liana G. *Determinación de aflatoxinas M1 en productos alimenticos de origen animal en Guatemala*. Tesis (Químico Farmacéutico)—Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1982. 65p.
4. Aller, W. et al. Effects of aflatoxins in young ponies. *Am J Vet Res* 1981 Dec; 42(12):2162-2164
5. Alpert, M. Mycotoxins; a possible cause of primary carcinoma of the liver. *Am J Med Hyg* 1969 Mar; 46(3):325-327
6. Amador N., Rolando S. *Hepatocarcinoma en el departamento de Zacapa: presentación de 10 casos, su relación con hepatitis viral B, presentación de un caso clínico*. Tesis (Médico y Cirujano)—Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1982. 61p.
7. Amla, I. et al. Cirrhosis in children from peanut meal contaminated by aflatoxin. *Am J Clin Nutr* 1971 Jun; 24(6):609-614
8. Antony, P. Cancer of the liver: Pathogenesis and recent aetiological factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977 Nov; 71(6):466-469
9. Ayapan G., José A. *Carcinoma primario de hígado*. Tesis (Médico y Cirujano)—Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1980. 116p.

10. Barrera, M. Elevada mortalidad canina en el invierno de 1983 en Guatemala. *Revista Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia* (Guatemala) 1983; 7(1):36
11. Becroft, D. et al. Aflatoxins and Reye's disease. *Br Med J* 1972 Oct 14; 4(5832):117
12. Bhat, R. et al. Follow-up study of aflatoxic hepatitis in parts of western India. *Ind J Med Res* 1977 Jul; 66(1):55-58
13. Butler, W. Mode of action and human health, aspects of aflatoxins carcinogenesis. *Ann Nutr Alim* 1977 Apr; 31(4):949-956
14. Campbell, T. Aflatoxin metabolism and toxicity. *Nutr Rev* 1977 Jul; 35(7):188-189
15. Chang, C. et al. Experimental aflatoxicosis in young Japanese quail. *Poult Sci* 1982 May; 61(5):869-874
16. Chang, C. Primary carcinoma of the liver. *Med Clin North Am* 1975 Jul; 59(4):989-994
17. Chaves, C. et al. Aflatoxin in the liver of a patient with Reye's-Johnson syndrome. *Mayo Clin Proc* 1976 Jan; 51(1):48-51
18. Clark, J. Caprine aflatoxicosis: experimental disease and clinical pathological changes. *Am J Vet Res* 1984 Jun; 45(6):1132-1135
19. Conferencia mixta FAO/OMS/PNUMA sobre micotoxinas. Nairobi, Kenia. *Aspectos sanitarios y toxicológicos de las micotoxinas*. 19-27 de septiembre 1977. Roma, FAO, 1977. 15p. (tema 4 del programa MYC-4b)
20. Crespo S., Javier. *Incidencia de la contaminación por aflatoxinas en granos de la costa sur-oriental de Guatemala*. Tesis (Químico Farmacéutico)—Universidad de San Carlos, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1979. 42p.

21. Deger, G. Aflatoxin-human colon carcinogenesis. *Ann Internal Med* 1976 Feb; 85(2):204
22. Dvorackova, I. Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *Br Med J* 1976 Mar 20; 1(6011):691
23. Environmental carcinogenesis-selected methods. In: I.A.R.C. *Some mycotoxins*. Lyon, International, 1982. 455p. (IARC Publication No. 44)
24. Enwonwu, C. The role of dietary in the genesis of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Lancet* 1984 Oct 27; 2(8409):956-958
25. Furtado, R. et al. Aflatoxin in tissues of pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food Chem* 1979 Nov, Dec; 27(6):1351-1354
26. Glic, T. et al. Reye's syndrome: an epidemiologic approach. *Pediatrics* 1970 Sep; 46(3):371-377
27. Goldblat, L. *Aflatoxin*; scientific background, control and implication. New York, Academic press, 472p.
28. Hayes, J. et al. Bovine liver metabolism and tissue distribution of aflatoxin B1. *J Agric Food Chem* 1977 Sept-Oct; 25(5):1189-1193
29. Hendrickse, R. Aflatoxins and kwashiorkor; a study in sudanesse children. *Br Med J* 1982 Sep 25; 285(6345):843-846
30. Hendrickse, R. The influence of aflatoxins on child health in the tropic with particular reference to kwashiorkor. *Trans R Soc Med Hyg* 1984 Jun; 78(4):427-435
31. Hogan, G et al. Aflatoxins and Reye's syndrome. *Lancet* 1978 Mar 11; 1(8063):561
32. Huff, W. Discrepancies between bone ash and toe ash during aflatoxicosis. *Poult Sci* 1980 Oct; 59(10):2213-2215

33. Kadem, I. Induced hepatotoxicity in female rats by aflatoxin B1 and etinylestradiol interaction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983 Jan; 67(1):26-40
34. Keen, P. et al. Is aflatoxin carcinogenic in man? the evidence in Swaziland. *Trop Geogr Med* 1971 Mar; 23(1):44-53
35. Krishnachari, K. et al. Hepatitis due to aflatoxicosis. *Lancet* 1975 May 10; 1(7915):1061-1063
36. Lefkowith, J. The epidemiology and morphology of primary malignant liver tumors. *Surg Clin North Am* 1981 Feb; 61(1):169-175
37. Linsell, C. Aflatoxin and liver cell cancer. *Trans R Soc Med Hyg* 1977 Oct-Nov; 71(6):471-473
38. Linsell, C. Dietary aflatoxins and human primary liver cell cancer. *Ann Nutr Alim* 1977 Mar; 31(4):1005-1018
39. Lutwick, L. Relation between aflatoxin, hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1979 Apr 7; 1(8119):755-757
40. Madhavan, T. et al. The effect of dietary protein on carcinogenesis of aflatoxin. *Arch Pathol* 1968 Feb; 85(2):133-137
41. Madhavan, T. et al. Effect of dietary protein level on susceptibility of monkeys to aflatoxin liver injury. *Ind J Med Res* 1965 Oct 10; 53(10):984-989
42. Martínez, M. et al. Prevalencia de hongos en granos de maíz en Guatemala. *Turrialba* 1970 Jul-Sep; 20(3):311-319
43. Masry, D. et al. Aflatoxin Q1; a newly identified major metabolite of aflatoxin B1 in monkey liver. *J Agric Food Chem* 1974 May-Jun; 22(3):512-514

44. Miller, D. et al. Caprine aflatoxicosis: serum electrophoretic and pathologic changes. *Am J Vet Res* 1984 Jun; 45(6):1135-1141
45. Morales, J. et al. Nueve casos de hepatocarcinoma en pacientes jóvenes originarios y residentes en la aldea La Espinilla, Río Hondo, Zacapa. Guatemala, Ediciones Superiores, 1978. 79p.
46. More on the aflatoxin-hepatoma story (Editorial) *Br Med J* Jun 21; 2(5972):547-548
47. Newberme, P. The role of nutrition in aflatoxin injury. In: *Mycotoxins in human and animal health*. Park Forest South Illinois, Pathotox, 1977. 789p. (pp. 51-65)
48. Ngindu, A. et al. Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet* 1982 Jun 12; 1(8285):13-46-1348
49. Onyemelukwe, C. et al. Aflatoxins levels in sera of healthy first time rural blood donors: preliminary report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 Nov-Dec; 75(6):780-783
50. Onyemelukwe, C. et al. Aflatoxin B1 in hepatocellular carcinoma. *Trop Geogr Med* 1980 Sep; 32(3):327-340
51. Osborne, D. et al. Decrease pancreatic digestive enzymes during aflatoxicosis. *Poult Sci* 1981 Aug; 60(8):1818-1821
52. Pal, J. Se reconsidera una enfermedad tropical. *Foro del Desarrollo* 1984 Sep-Oct; 12(6):13
53. Patten, R. Aflatoxin and disease. *Am J Trop Med Hyg* 1981 Mar; 30(2):422-425
54. Purchase, I. et al. Fungal metabolites as potential carcinogenesis, with particular reference to their role in the aetiology of hepatoma. *S Afr Med J* 1967 Apr 22; 41(3):406-413

55. Quezada, D., Marco A. *Hepatoma*. Tesis (Médico y Cirujano)—Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1984. 42p.
56. Robinson, P. Infantile cirrosis of the liver, with special reference to probable aflatoxin aetiology. *Clin Pediatr* 1967 Jan; 61(1):57-61
57. Robbins, S. Hígado y vías biliares. En su: *Patología estructural y funcional*. México, Interamericana, 1975. 1516p. (pp. 984-985)
58. Rodrics, J. Hazards from nature: aflatoxins. *FDA Consumer* 1978 May 16; 12(4):16-19
59. Ryan, N. et al. Aflatoxin B1: its role in the etiology of Reye's sindrome. *Pediatrics* 1979 Jul; 64(1):71-75
60. Tandon, B. et al. Study of an epidemic jaundice, presumably due to toxic hepatitis in northwest India. *Gastroenterol* 1977 Mar; 72(3):488-494
61. Titan, S. et al. Production and caracterization of antibody against aflatoxin Q1. *Appl Env Mic* 1984 Mar; 47(3):526-532
62. Torres, P. et al. The aetiology of primary liver cancer in the Banhu. *J Pathol* 1970 Mar; 102(3):163-169
63. Trowell, H. Aflatoxins and kwashiorkor. *Br Med J* 1982 Nov 27; 285(6354):1580
65. Trucksess, M. et al. Thin layer chromatographic determination of aflatoxin B1 in eggs. *J Assoc Off Anal Chem* 1977 Jun-Jul; 60(4):795-798
66. Trucksess, M. et al. Extraction, cleanup and quantitative determination of aflatoxin B1 and M1 in beef liver. *J Assoc Off Anal Chem* 1979 Aug-Sep; 52(5):1080-1082

67. Ulloa, M. et al. Note on aflatoxin decomposition in the process of marking tortillas from corn. *Cereal Chemistry* 1969 Jul; 46(6):397-400
68. Voigt, M. et al. Abornomal concentration of vitamins and aminoacids in plasma, bile and liver of chiks with aflatoxicosis. *Appl Env Microbiol* 1980 May; 40(5):870-875
69. Wiseman, D. et al. Distribution and resistance to pasteurization of aflatoxin M1 in naturally contaminated whole milk, cream and skim milk. *J Food Prot* 1983 Jun; 46(6):530-532
70. World Healt Organization. *Mycotoxins*. Geneva, 1979. 107p. (pp. 19-85) (WHO, Environmental Healt Criteria No. 11)
71. Wray, B. Aflatoxins, hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1981 Oct 14; 305(14):833
72. Wray, B. Aflatoxins and Reye's sindrome: a case control study. *Pediatrics* 1981 Sep; 68(3):473
73. Wyngarden, J. and L. Smith. Hepatic tumors. In his: *Cecil textbook of medicin*. 16th ed. Philadelphia, Saunders, 1982. 2354p. (pp. 811-813)
74. Yadgiri, B. et al. Aflatoxin and indian chilhood cirrosis. *Am J Clin Nutr* 1970 Jan; 23(1):94-98

70 Bo

Eduquedatos

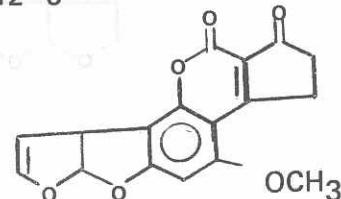
NOMENCLATURA Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS  
AFLATOXINAS INVESTIGADAS EN ESTE ESTUDIO. (23, 70)

**Aflatoxina B1:**

—Formula molecular:  $C_{17}H_{12}O_6$

—Peso molecular: 312

—Formula estructural:

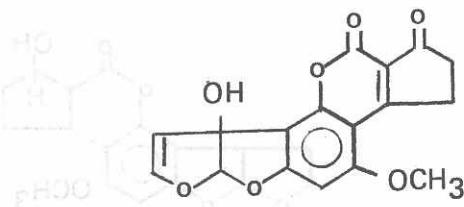


**Aflatoxina M1:**

—Formula molecular:  $C_{17}H_{12}O_7$

—Peso molecular: 328

—Formula estructural:

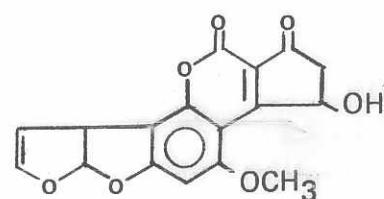


**Aflatoxina Q1:**

—Formula molecular:  $C_{17}H_{12}O_7$

—Peso molecular: 328

—Formula estructural:

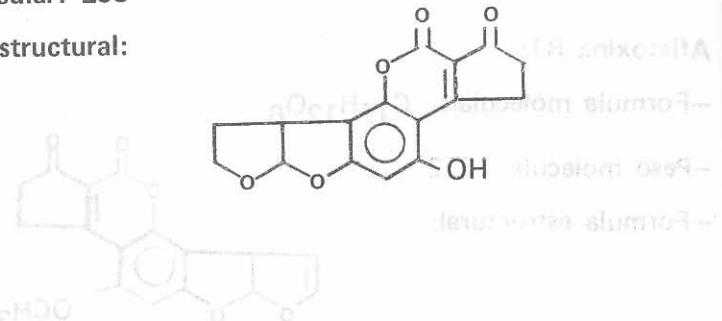


**Aflatoxina P1:**

– Formula molecular:  $C_{16}H_{10}O_6$

– Peso molecular: 298

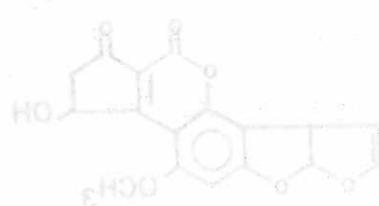
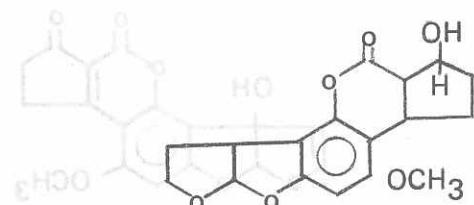
– Formula estructural:

**Aflatoxicol:**

– Formula molecular:  $C_{17}H_{14}O_6$

– Peso molecular: 314

– Formula estructural:

**RF\* DE ESTANDARES OBTENIDOS EN ESTE ESTUDIO****Aflatoxina B1****Aflatoxinas B1**

- Primer solvente (primera dirección) \*\* = 0.758
- Segundo solvente (segunda dirección) = 0.425

**Aflatoxina M1**

- Primer solvente (primera dirección) = 0.541.
- Segundo solvente (segunda dirección) = 0.300.

**Aflatoxina Q1**

- Primer solvente (primera dirección) = 0.541.
- Segundo solvente (segunda dirección) = 0.250.

**Aflatoxina P1**

- Primer solvente (primera dirección) = 0.516.
- Segundo solvente (segunda dirección) = 0.325.

**Aflatoxicol Ia**

- Primer solvente (primera dirección) = 0.733.
- Segundo solvente (segunda dirección) = 0.750.

\*RF = Relación que existe entre la distancia recorrida por un estandar en relación a la que recorren los solventes, sobre una superficie absorbente; en este caso sílica gel.

\*\* Ver en metodología, cromatografía en capa fina.

## PRECAUCIONES RECOMENDADAS A PERSONAS QUE TRABAJEN CON ESTÁNDARES DE AFLATOXINAS

No existe duda de que las aflatoxinas son sustancias sumamente tóxicas y más aún cuando se trabaja con estándares concentrados y purificados, por lo que son recomendadas las siguientes prácticas en el laboratorio:

- 1- Trabajar en una habitación bien ventilada, destinada únicamente para el estudio de aflatoxinas.
- 2- Usar mascarilla, pues las aflatoxinas se pueden volatilizar y subsecuentemente ser inhaladas.
- 3- Evitar el contacto directo de las aflatoxinas con la piel usando guantes y bata, los que una vez usados deberán ser descartados o introducidos en una solución conteniendo 50/o de hipoclorito de sodio en agua, por 1 hora.
- 4- Todo material de laboratorio contaminado, deberá ser introducido en hipoclorito de sodio al 50/o, para inactivar las aflatoxinas.
- 5- No ingerir ni dejar ningún alimento dentro del laboratorio.

## PREVENCION DE LAS MICOTOXINAS (19)

1. Plan para prevenir la infección de cultivos por hongos en el campo.
  - 1.1 Reducir el daño de insectos y hongos mediante el empleo adecuado de insecticidas y fungicidas.
  - 1.2 Sembrando los cultivos con los espaciamientos recomendados para las especies o variedades cultivadas, con el fin de evitar el hacinamiento de las plantas.
  - 1.3 Eliminar las malas hierbas vecinas a los cultivos para acabar con los reservorios de inóculo fungal.
  - 1.4 Practicar de carácter rutinario la rotación de cultivos.
  - 1.5 Reducir al mínimo los daños mecánicos a los productos, sobre todo durante el cultivo, la recolección y almacenamiento.
  - 1.6 Recolectar los cultivos en plena madurez y por completo.
2. Plan para la recolección y el secado.
  - 2.1 Recolectar los cultivos en plena madurez.
  - 2.2 Secar lo más rápido posible. El secado prolongado al sol en condiciones de humedad elevada, es causa de infección por mohos.
  - 2.3 Evitar el rehumedecimiento de los frutos durante el secado o después de él.
  - 2.4 Secar los cultivos hasta unos niveles seguros de humedad antes de almacenarlos.
3. Plan para el almacenamiento.

- 3.1 Fumigar y secar antes del almacenamiento el producto ya infestado en el campo.
- 3.2 Aventar y cernir los granos verdes, de color alterado y quebrado.
- 3.3 Almacenar el producto en estructuras o recipientes que sean hidrófugos y que se presten a su tratamiento mediante fumigación.
- 3.4 Inspeccionar periódicamente el producto almacenado, empleando fumigantes adecuados para luchar contra la infestación de insectos cuando sea necesario.
- 3.5 Asegurar que el suelo del almacén sea a prueba de humedad y de roedores. Procurar que el almacén esté bien ventilado y sea hermético para facilitar las fumigaciones.
- 3.6 Impedir el acceso de los roedores y aves.
- 3.7 Recurrir al almacenamiento a baja temperatura siempre que sea posible, ya que la contaminación por micotoxinas está en correlación directa con la temperatura. Hace excepción a esta regla general la producción de micotoxinas por *Fusarium spp*, a baja temperatura; el almacenamiento en atmósfera nitrogenada puede ser eficaz.

#### 4. Plan para el transporte.

- 4.1 Analizar en qué medida y en qué condiciones se desarrollan las micotoxinas en los productos durante su transporte. Intervenir para corregir las condiciones que no son convenientes.
  - 4.2 Desinfectar periódicamente los contenedores vacíos y los vehículos mediante un fumigante apropiado u otro plaguicida adecuado.
  - 4.3 Evitar la reabsorción de humedad durante los envíos utilizando lonas o empleando contenedores herméticos.
  - 4.4 Utilizar material de embalaje a prueba de insectos o resistentes a ellos, o contenedores que, tratados químicamente, sean repelentes a los insectos y roedores.
5. Criterios para los procesos de descontaminación. Todo proceso de descontaminación deberá ser viable técnica y

económicamente y responder a los criterios siguientes:

- A) Destruir, inactivar o eliminar las micotoxinas.
- B) No producir ni dejar residuos tóxicos o carcinógenos/mutágenos en los productos acabados o en los productos alimenticios obtenidos de animales alimentados con piensos descontaminados.
- C) Preservar el valor nutritivo y la aceptabilidad del producto.
- D) No alterar sensiblemente las propiedades tecnológicas importantes del producto.
- E) Destruir las esporas y los micelios fungales que, en circunstancias favorables, podrían multiplicarse y formar nuevas toxinas.
- F) Separar por medios físicos la parte de la cosecha que haya resultado dañada.

## ELEMENTOS ETIOLOGICOS DEL HEPATOCARCINOMA (17)

### 1. Químicos

- Azo compuestos: Aminoazotolueno, p-dimetilaminoazobenceno (amarillo de mantequilla)
- Nitrosaminas.
- Aflatoxinas.
- Methylcolantreno.
- Cicasin.

### 2. Thorotrust.

### 3. Andrógenos.

### 4. Malnutrición.

### 5. Alcohol.

### 6. Cirrosis.

### 7. Hepatitis viral B.

### 8. Parásitos.

- Esquistosomiasis.
- Clonorquiasis.

## AFLATOXINAS Y DAÑO HEPATICO EN HUMANOS

Número correlativo \_\_\_\_\_ Hospital \_\_\_\_\_ No. Hist. clínica \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

### Datos generales

Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Origen \_\_\_\_\_ Residencia \_\_\_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_ No. de miembros de la familia \_\_\_\_\_

No. de familiares con síntomas similares.

### SINTOMAS

Anorexia \_\_\_\_\_ Dolor abdominal \_\_\_\_\_ Fiebre \_\_\_\_\_ Diarrea \_\_\_\_\_

Orina oscura \_\_\_\_\_ Coloración amarilla de la piel \_\_\_\_\_

Edema de miembros inferiores \_\_\_\_\_ Cefalea \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

### SIGNOS CLINICOS

Temperatura \_\_\_\_\_ Pulso \_\_\_\_\_ Presión arterial \_\_\_\_\_ Ictericia \_\_\_\_\_

Ascitis \_\_\_\_\_ Hepatomegalia \_\_\_\_\_ Edema de miembros inferiores \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

### EXAMENES DE LABORATORIO

Hematología \_\_\_\_\_ Orina \_\_\_\_\_

Transaminasas \_\_\_\_\_ Bilirrubinas \_\_\_\_\_

Tiempo de protrombina \_\_\_\_\_ Fosfatasa alcalina \_\_\_\_\_

Antígeno australiano \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

### DIAGNOSTICO

Otros datos de interés \_\_\_\_\_

## CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

## AGRADECIMIENTOS Y DAÑO HEPÁTICO EN HUMANOS

CONFORME:

Dr. Víctor Fernández-F. Col. 1380  
ASESOR.Ing. Marit de Campos.  
ASESOR.*Marit de Campos*

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

SATISFECHO:

Dr. César Agreda G. Col. 2796  
REVISOR.*C. Agreda*

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 07 de octubre

de 1985

## DIAGNÓSTICO

Los conceptos expresados en este trabajo  
son responsabilidad únicamente del Autor.  
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).