

INFORMATIVO CIENTÍFICO N°1 / 2020

Elaborado por el Área Análisis de Riesgo, ACHIPIA.
Ministerio de Agricultura de Chile

Nueva Publicación de ACHIPIA

La Agencia Chilena para la Inocuidad y Calidad Alimentaria (ACHIPIA) ha desarrollado un nuevo tipo de publicación denominada **Informativo Científico** cuya orientación es compartir con la comunidad científica y otros actores información de interés proveniente, por un lado, de estudios, evaluaciones de riesgo y otras publicaciones internacionales, así como de estudios o evaluaciones de riesgos realizadas por nuestra Agencia, vinculados con la inocuidad de los alimentos.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE AFLATOXINAS EN ALIMENTOS

La **Autoridad Europea de Inocuidad Alimentaria** (EFSA, por sus siglas en inglés), recientemente ha publicado una evaluación de riesgos de aflatoxinas en alimentos¹. El informe evalúa la toxicidad de las aflatoxinas para los humanos, estima la exposición alimentaria de aflatoxinas para la población de la Unión Europea y evalúa los riesgos para la salud humana debido a la exposición alimentaria estimada. La evaluación de riesgos fue realizada por el **Panel sobre Contaminantes en la Cadena Alimentaria (CONTAM)**² y corresponde a una actualización de un trabajo similar realizado en 2007 y 2018.

En el *Codex Alimentarius* y, más específicamente, en el Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos (CCCF)³, se encuentran en curso debates sobre los niveles máximos (NM) y un plan de muestreo asociado para las aflatoxinas en diferentes alimentos.

¹ https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6040#efs26040-note-1010_106

² <https://www.efsa.europa.eu/en/panels/contam>

³ <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee-detail/es/?committee=CCCF>

En vista de las futuras discusiones en el CCCF sobre NM para las aflatoxinas en los alimentos y teniendo en cuenta las recomendaciones de la última Opinión científica de la EFSA sobre el efecto sobre la salud pública por un posible aumento de los NM para las AFT en el maní⁴, se consideró necesario que EFSA realizara una **evaluación de riesgos relacionada con la presencia de aflatoxinas en los alimentos**.

La evaluación se llevó a cabo para las **aflatoxinas B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1), G2 (AFG2) y M1 (AFM1)**.

AFB1, AFB2, AFG1 y AFG2 son micotoxinas producidas principalmente por cepas toxigénicas de los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. La aflatoxina más frecuentemente encontrada en las muestras de alimentos contaminados es AFB1 y las otras tres generalmente no se encuentran en ausencia de AFB1. Por otro lado, la aflatoxina AFM1 es el metabolito hidroxilado de AFB1 y se encuentra en la leche y los productos lácteos obtenidos del ganado que ha ingerido alimentos contaminados, y también se ha encontrado en la leche humana.

Los hongos productores de aflatoxinas se encuentran generalmente en áreas con un clima cálido y húmedo y las aflatoxinas en los alimentos son el resultado de la contaminación por hongos antes y después de la cosecha. La tasa y el grado de contaminación dependen de diferentes factores, tales como la temperatura, humedad, el suelo y las condiciones de almacenamiento.

Se anticipa que el cambio climático tendrá un impacto en la presencia de aflatoxinas en los alimentos en Europa.

LEGISLACIÓN EN EUROPA

Los NM establecidos para las aflatoxinas y otras micotoxinas en diversos alimentos se encuentran en el Reglamento (CE) nº 1881/2006⁵. Los NM se establecen siguiendo el principio de "tan bajo como

⁴ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2018.5175>

⁵ <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005:0024:EN:PDF>

sea razonablemente posible" (ALARA), derivado de la distribución de frecuencias de las clases de alimentos respectivas, teniendo en cuenta el resultado de la evaluación de riesgos y las capacidades analíticas.

Los niveles máximos se han establecido para AFB1 y la suma de AFB1, AFB2, AFG1 y AFG2 en nueces de árbol, albaricoques, nueces molidas (cacahuets) y otras semillas oleaginosas, frutos secos, cereales y algunas especias, así como productos procesados de los mismos. Para AFB1, los NM también se establecen para alimentos para bebés y alimentos procesados a base de cereales para bebés y niños pequeños, así como en alimentos dietéticos para fines médicos especiales destinados especialmente a bebés. En los rumiantes alimentados con alimento contaminado, AFB1 se metaboliza a AFM1 y, por lo tanto, los NM se establecen para AFM1 en leche cruda, leche tratada con calor y leche utilizada en productos a base de leche, fórmula infantil y fórmula de continuación para niños, así como en la dieta. alimentos para fines médicos especiales destinados especialmente a lactantes.

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE RIESGO

La mayoría de los datos disponibles se encuentran para AFB1 y la información sobre las otras aflatoxinas es escasa. Se indica que AFB1, AFG1 y AFM1 se absorben por intestino delgado y se distribuye al hígado, donde sufre metabolismo de primer paso, por lo que, las enzimas CYP los convierten en sus respectivos epóxidos que son capaces de unirse tanto al ADN como a las proteínas. AFB2 y AFG2 no pueden formar el epóxido.

AFB1 y sus metabolitos se excretan por las vías fecal y urinaria, donde el porcentaje excretado por ambas vías va a depender de la especie. AFM1 también se puede excretar en la leche materna.

En estudios de toxicidad a corto plazo realizados en roedores, AFB1 tuvo múltiples efectos negativos, incluida la inhibición del crecimiento normal, daño hepático y renal, así como alteraciones sostenidas en la microbiota intestinal. Los niveles sin efectos adversos observables (NOAEL) para estos efectos fueron de alrededor de 30 µg / kg de peso corporal al día. Para AFG1, AFG2, AFB2 o AFM1 no se identificaron nuevos estudios de toxicidad a corto plazo.

La actividad de CYP3A y CYP1A2 son importantes para genotoxicidad de AFB1. Es por ello que se ha asociado a las personas con el virus de la hepatitis B y C con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC), ya que produce una alteración en la expresión de genes que codifican enzimas que metabolizan o desintoxican aflatoxinas tales como el aumento de las enzimas CYP y la disminución de la actividad de glutatión S-transferasa (GST).

Así también, se ha descrito en ratones que el embarazo, al aumentar la producción de CYP1A2 y CYP3A, parece aumentar la sensibilidad a la genotoxicidad de AFB1.

A diferencia de AFB1, existen menos estudios disponibles sobre la **genotoxicidad** de las otras aflatoxinas. La evidencia disponible ha indicado que AFB2, AFG1 y AFG2 son menos genotóxicas que AFB1, sin embargo, no es suficiente para poder realizar una comparación cuantitativa de la potencia genotóxica de estos compuestos.

AFB1, AFG1 y AFM1 son **cancerígenos** cuando se administran por vía oral a través de la dieta o por sonda. Hay evidencia limitada de la carcinogenicidad de AFB2 y evidencia inadecuada de carcinogenicidad de AFG2. AFB1 es más potente que AFG1 con respecto a la carcinogenicidad del hígado, pero AFG1 indujo una mayor incidencia de tumores renales que AFB1. Así también, AFB1 es más potente que AFM1 con respecto a la carcinogenicidad hepática en aproximadamente 10 veces.

AF-alb (AFB1-lys), AF-N7-gua urinario y AFM1 urinario son biomarcadores de exposición que han sido validados para la ingesta dietética de aflatoxina. Sin embargo, los niveles de estos biomarcadores no se pueden convertir de manera confiable en exposiciones dietarias en individuos.

La salud infantil es un área emergente de interés para la identificación de peligros relacionados con aflatoxinas, pero aún no es adecuada para uso en la evaluación de riesgos.

La carcinogenicidad hepática de las aflatoxinas, tanto en animales experimentales como en humanos, sigue siendo el efecto crítico para la evaluación del riesgo y en vista de las propiedades genotóxicas de las aflatoxinas, el Panel CONTAM consideró que no era apropiado establecer una ingesta diaria tolerable.

El estudio epidemiológico de Yeh et al. (1989)⁶ sobre mortalidad por cáncer de hígado en varias provincias de China, y el estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas Fischer macho de Wogan et al. (1974)⁷, siguen siendo los estudios más adecuados para el análisis de dosis-respuesta. Basados en estos estudios, el Panel CONTAM utilizó un promedio de modelo para calcular un límite de confianza más bajo en las dosis de referencia (BMDL₁₀) de 0,4 μ / kg pc/día para la incidencia de carcinoma hepatocelular, que se consideró en un enfoque de Margen de exposición (MoE) para la caracterización del riesgo. El cálculo de un BMDL a partir de los datos humanos no fue apropiado; en cambio, se utilizaron los Factores de potencia de cáncer estimadas por el Comité Mixto FAO / OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) en 2016⁸. Debido a que no hay disponible datos *in vivo* para derivar factores de potencia en AFB₂, AFG₁ y AFG₂, es que se les aplicó el mismo factor de potencia de AFB₁. Sin embargo, en el caso de AFM₁, JECFA ha concluido que AFM₁ induce cáncer de hígado con una potencia de una décima parte de AFB₁, por lo que para AFM₁ se utilizó un factor de potencia de 0,1.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

Para el análisis de AFB₁, AFB₂, AFG₁ y AFG₂, los métodos más ampliamente aplicados para el análisis cuantitativo son la cromatografía líquida (LC) combinada con la detección de fluorescencia (FD) o la espectrometría de masas (MS). Para la determinación de AFM₁, el método analítico más comúnmente descrito en la literatura es el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

⁶ Yeh FS, Yu MC, Mo CC, Luo S, Tong MJ and Henderson BE, 1989. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. *Cancer Research*, 49, 2506–2509.

⁷ Wogan GN, Paglialunga S and Newberne PM, 1974. Carcinogenic effects of low dietary levels of aflatoxin B₁ in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 12, 681–685.

⁸ FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2018. Aflatoxins. Safety evaluation of certain contaminants in food: prepared by the eighty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No 74; 2-280.

DATOS DE OCURRENCIA

Los datos para la presente evaluación fueron proporcionados por organizaciones de 29 países europeos. Se utilizaron 209.802 resultados de un total de 69.166 muestras. Bajo ciertos criterios, se consideraron los datos reportados entre los años 2013 al 2018⁹.

La clasificación de los alimentos, se llevó a cabo con el Sistema de clasificación de alimentos en Europa, FoodEX, el cual contiene 20 categorías principales de alimentos (primer nivel), que se dividen en subgrupos que llegan hasta un cuarto nivel, con aproximadamente 1.800 puntos finales que corresponden a nombres alimentos o nombres genéricos de alimentos.

DATOS DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Los datos de consumo de alimentos utilizados se basaron en la EFSA Comprehensive Food Consumption Database¹⁰, la cual entrega información sobre el consumo de alimentos a nivel individual. Se utilizó la versión de la base de datos actualizada hasta el año 2018.

Dentro de los estudios dietarios, los sujetos se clasifican en diferentes categorías de edad de la siguiente manera:

- Bebés: <12 meses
- Niños pequeños: ≥ 12 meses a <36 meses
- Otros niños: ≥ 36 meses a <10 años
- Adolescentes: ≥ 10 años a <18 años
- Adultos: ≥ 18 años a <65 años
- Ancianos: ≥ 65 años a <75 años
- Muy ancianos: ≥ 75 años

⁹ AFG5 y AFM2 no se incluyeron en la presente evaluación debido al número limitado de resultados analíticos para ellos.

¹⁰ <http://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database>

ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Las concentraciones medias más altas de AFB1 y AFT (Aflatoxinas totales) se obtuvieron para la categoría de alimentos “legumbres, nueces y semillas oleaginosas” (en particular para pistachos, maní y “otras semillas”). Como se esperaba, se informaron las concentraciones medias más altas de AFM1 para “leche y productos lácteos” y alimentos a base de leche que pertenecen a la categoría de alimentos “alimentos para lactantes y niños pequeños”.

Para los adultos, la exposición media del límite inferior (Lower Bound - LB) a AFB1 varió de 0,22 a 0,49 ng / kg pc por día y la exposición media de límite superior (Upper Bound - UB) de 1,35 a 3,25 ng / kg pc por día. Para los grupos de edad más jóvenes, la exposición media de LB a AFB1 varió de 0,08 a 1,78 ng / kg por día y la exposición media UB de 0,58 a 6,95 ng / kg por día. La exposición de LB P95 a AFB1 varió de 0,62 a 1,36 ng / kg pc por día para adultos y de 0,35 a 6,22 ng / kg pc por día para los grupos de edad más jóvenes. La exposición de UB P95 a AFB1 varió de 2,76 a 6,78 ng / kg pc por día y de 2,79 a 14,01 ng / kg pc por día, respectivamente.

La exposición estimada más alta a AFM1 fue en lactantes con una exposición media de 1,6 / 2,0 ng / kg pc por día (LB / UB) y una exposición P95 de 6,2 / 7,9 ng / kg pc por día.

En general, los “granos y productos a base de granos” hicieron la mayor contribución a la exposición alimentaria crónica media LB a AFB1 en todas las categorías de edad. Las subcategorías que impulsaron la contribución de esta categoría de alimentos fueron “granos para consumo humano” (en particular granos de maíz), “pan y bollos” y “productos de panadería fina”.

Las categorías de alimentos “leche líquida” y “productos lácteos fermentados” fueron los principales contribuyentes a la exposición media general de AFM1 en todos los grupos de edad.

CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

Basado en un BMDL₁₀ (Límite de confianza inferior de dosis de referencia) de 0,4 µg / kg pc por día para la inducción de CHC por AFB1 en ratas macho, los valores de MoE (mínimo-máximo) variaron para las diferentes encuestas dietéticas y grupos de edad como se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Rango de MOE calculados para diferentes escenarios de exposición a AFB1 evaluados.

<i>Escenario evaluado</i>	<i>Rango</i>
<i>Exposición media LB</i>	5.000 - 225
<i>Exposición media UP</i>	690 - 58
<i>Exposición P95 LB</i>	1.143 - 64
<i>Exposición P95 UP</i>	145 – 29

Los MoE calculados son inferiores a 10.000, lo que plantea un problema de salud.

Para AFM1, basado en el BMDL₁₀ de 0,4 µg / kg pc por día derivado para AFB1 y un factor de potencia de 0,1, los valores de MoE variaron para las diferentes encuestas dietéticas y grupos de edad como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2. Rango de MOE calculados para diferentes escenarios de exposición a AFM1 evaluados.

<i>Escenario evaluado</i>	<i>Rango</i>
<i>Exposición media LB</i>	100.000 - 2.564
<i>Exposición media UP</i>	66.667 - 2.020
<i>Exposición P95 LB</i>	33.333 - 642
<i>Exposición P95 UP</i>	25.000 - 508

El Panel CONTAM señaló que los MOE calculados son inferiores a 10.000 para algunas encuestas, particularmente para los grupos de edad más jóvenes, lo que plantea un problema de salud. Sin embargo, la alta exposición a AFM1 de la leche y los productos lácteos puede limitarse a un corto período de vida.

Los riesgos estimados de cáncer en humanos después de la exposición a AFB1 están en línea con la conclusión extraída de los datos en animales. **Esta conclusión también se aplica a AFM1 y AFT + AFM1.**

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones emitidas por el Panel CONTAM de EFSA son las siguientes:

- Es necesario generar datos para derivar en factores de potencia.
- Se deben desarrollar estudios que permitan cuantificar relaciones entre biomarcadores e ingesta alimentaria a nivel individual.
- Se necesitan más estudios de aflatoxicol y aflatoxina M2 (AFM2) para aclarar si es necesario incluirlas en las evaluaciones de riesgos.
- Para obtener factores de potencia para AFG1 y AFB2 en relación con AFB1, y para AFG2 si es necesario, se necesitan más datos.
- La ocurrencia de aflatoxinas debe continuar siendo monitoreada a la luz de los posibles aumentos debido al cambio climático utilizando métodos con altos niveles de sensibilidad para la detección.

FUENTE

EFSA CONTAM Panel (EFSA Pañolón Contaminants in the Food Chain), Schlenk, D, Bignami, M, Bodin, L, Chipman, JK, del Mazo, J, Grasl-Kraupp, B, Hogstrand, C, Hoogenboom, LR, Leblanc, J-C, Nebbia, CS, Nielsen, E, Ntzani, E, Petersen, A, Sand, S, Schwerdtle, T, Vleminckx, C, Marko, D, Oswald, IP, Piersma, A, Routledge, M, Schlatter, J, Baert, K, Gergelova, P and Wallace, H, 2020. Scientific opinion – Risk assessment of aflatoxins in food. EFSA Journal 2020;18(3):6040, 112 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040>