

**IARC.
INFORMES
DE GRUPOS
DE TRABAJO**



**CONTROL DE LAS
MICOTOXINAS EN LOS
PAÍSES DE INGRESOS
BAJOS Y MEDIOS**

EDITADO POR CHRISTOPHER P. WILD,
J. DAVID MILLER Y JOHN D. GROOPMAN

**IARC. INFORMES
DE GRUPOS
DE TRABAJO N° 9**

W

IARC.
INFORMES
DE GRUPOS
DE TRABAJO



CONTROL DE LAS MICOTOXINAS EN LOS PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS

EDITADO POR CHRISTOPHER P. WILD,
J. DAVID MILLER Y JOHN D. GROOPMAN

IARC. INFORMES
DE GRUPOS
DE TRABAJO N° 9

Publicado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer,
150, cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, Francia

©Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), 2015

Distribuido por
Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza
(Tel: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; email: bookorders@who.int).

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud benefician de la protección prevista por las disposiciones del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derecho de Autor. Todos los derechos reservados.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte del Secretariado de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de los países, territorios, ciudades o zonas citados o de sus autoridades, ni respecto a la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas y discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales es posible que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, los nombres comerciales de los productos mencionados, se destacan con las iniciales en mayúscula.

De las opiniones expresadas en la presente publicación responden únicamente los autores.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer acoge favorablemente las solicitudes de autorización para reproducir o traducir sus publicaciones, en parte o en su totalidad. Las solicitudes de autorización de reproducción o traducción de las publicaciones de la IARC – ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales – deben dirigirse al Servicio de Comunicaciones de la IARC, al correo electrónico: publications@iarc.fr.

Imagen de portada: Dispersión del maní para el secado al sol antes de su almacenamiento en Guinea
(Fuente: C.P. Wild/IARC).

Este libro también está disponible en formato electrónico en:
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk9/indexsp.php>.

Catalogación en la fuente: Biblioteca de la IARC

[Mycotoxin control in low- and middle-income countries. Español]

Control de las micotoxinas en los países de ingresos bajos y medios / editado por Christopher P. Wild,
J. David Miller y John D. Groopman

(IARC. Informes de Grupos de Trabajo; 9)

1. Micotoxinas 2. Aflatoxinas – efectos nocivos 3. Fumonisinias – efectos nocivos 4. Países en desarrollo
5. Contaminación alimentaria – prevención y control 6. Problemas del crecimiento – epidemiología
7. Cáncer hepático – prevención y control
I. IARC. Informes de Grupos de Trabajo II. Colección

Traducción de: Mycotoxin control in low- and middle-income countries

ISBN 978-92-832-2516-4

(Clasificación NML: W1)

Índice

Miembros del Grupo de Trabajo	v
Agradecimientos	viii
Resumen	ix
Capítulo 1	1
Exposición humana a las aflatoxinas y fumonisinas	
Capítulo 2	7
Retraso del crecimiento infantil en los países en desarrollo	
Capítulo 3	13
Papel de las aflatoxinas en la aflatoxicosis y el cáncer hepático	
Capítulo 4	17
Efectos de las aflatoxinas y fumonisinas en el crecimiento infantil	
Capítulo 5	23
Toxicidad fetal y neonatal de las aflatoxinas y fumonisinas	
Capítulo 6	27
Efectos de las aflatoxinas y fumonisinas sobre el sistema inmunitario y la función intestinal	
Capítulo 7	31
Estrategias de intervención que buscan reducir la exposición humana a las aflatoxinas y fumonisinas	
Referencias	45
Declaraciones de intereses.....	56

Miembros del Grupo de Trabajo

Participantes

Dr. Chidozie Amuzie

MPI Research and Michigan State University
Mattawan, MI, USA
chidozie.amuzie@mpiresearch.com

Dr. Ranajit Bandyopadhyay

International Institute of Tropical Agriculture (IITA)
Ibadan, Oyo State, Nigeria
r.bandyopadhyay@cgiar.org

Dr. Ramesh V. Bhat

(ausente excusado)
International food safety specialist (jubilado)
Hyderabad, India
rameshbhatv@gmail.com

Dr. Robert Black

Director, Institute of International Programs
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Baltimore, MD, USA
rblack@jhsph.edu

Dra. Hester Burger

Institute of Biomedical and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University of Technology
Cape Town, Sudáfrica
burgerh@cput.ac.za

Dra. Kitty F. Cardwell

National Institute of Food and Agriculture
Washington, DC, USA
kcardwell@nifa.usda.gov

Dr. Wentzel Gelderblom

Institute of Biomedical and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University of Technology
Cape Town, Sudáfrica
gelderblomw@cput.ac.za

Dra. Yun Yun Gong

School of Biological Sciences
Queen's University Belfast
Belfast, Reino Unido
y.gong@qub.ac.uk

Dr. John D. Groopman

Department of Environmental Health Sciences
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Baltimore, MD, USA
jgroopm1@jhu.edu

Dr. Martin Kimanya

School of Life Sciences
and Bioengineering
Nelson Mandela African Institution
of Science and Technology
Arusha, República Unida
de Tanzania
martin.kimanya@nm-aist.ac.tz

Dr. J. David Miller

(Presidente de la reunión)
Department of Chemistry
College of Natural Sciences
Carleton University
Ottawa, Ontario, Canada
david_miller@carleton.ca

Dra. Isabelle Oswald

Toxalim Research Centre
in Food Toxicology
French National Institute for
Agricultural Research (INRA)
Toulouse, Francia
isabelle.oswald@toulouse.inra.fr

Dr. Michelangelo Pascale

Institute of Sciences
of Food Production
National Research Council of Italy
Bari, Italia
michelangelo.pascale@ispa.cnr.it

Dr. Gary A. Payne

Department of Plant Pathology
North Carolina State University
Raleigh, NC, USA
gary_payne@ncsu.edu

Dr. Timothy D. Phillips

College of Veterinary Medicine
and Biomedical Sciences
Texas A&M University
College Station, TX, USA
tphillips@cvm.tamu.edu

Dr. Ronald Riley

Toxicology and Mycotoxin
Research Unit
United States Department
of Agriculture
Athens, GA, USA
ron.riley@ars.usda.gov

Dr. Gordon S. Shephard

Institute of Biomedical
and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University
of Technology
Cape Town, Sudáfrica
gshephard@mweb.co.za

Dra. Rebecca Stoltzfus

Director, Program in
International Nutrition
Division of Nutritional Sciences
Cornell University
Ithaca, NY, USA
rjs62@cornell.edu

Dra. Yoshiko Sugita-Konishi

Department of Food Hygiene
The Graduate School of Life
and Environmental Sciences
Azabu University
Sagamihara, Kanagawa Prefecture,
Japón
y-konishi@azabu-u.ac.jp

Dr. Paul C. Turner

Maryland Institute for Applied
Environmental Health
College Park, MD, USA
pturner3@umd.edu

Dr. Gerald N. Wogan

Department of Biological
Engineering
Massachusetts Institute
of Technology
Cambridge, MA, USA
wogan@mit.edu

Dra. Felicia Wu

(participación por teleconferencia)
Department of Agricultural, Food,
and Resource Economics
Michigan State University
East Lansing, MI, USA
fwu@anr.msu.edu

Delegados**Dr. Amare Ayalew**

(ausente excusado)
Partnership for Aflatoxin Control
in Africa (PACA)
African Union Commission
Addis Ababa, Etiopia
amarea@africa-union.org

Dr. Vittorio Fattori

Unidad de inocuidad y calidad
de los alimentos
Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura (FAO)
Roma, Italia
vittorio.fattori@fao.org

Dr. Sindura Ganapathi

Program Officer, Global Health
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, WA, USA
sindura.ganapathi@gatesfoundation.org

Dr. Jef Leroy

International Food Policy
Research Institute
Washington, DC, USA
j.leroy@cgjar.org

Dra. Adelheid Onyango

Departamento de Nutrición
para la salud y el desarrollo
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza
onyangoa@who.int

Dra. Shelly Sundberg

Senior Program Officer,
Global Health
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, WA, USA
shelly.sundberg@gatesfoundation.org

Dra. Angelika Tritscher

Departamento de Inocuidad de los
Alimentos, Zoonosis y Enfermedades
de Transmisión Alimentaria
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza
tritschera@who.int



IARC Secretaría

Dra. Rosita Accardi-Gheit

Grupo Biología de las infecciones y cáncer
Sección de infecciones
Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)
Lyon, Francia
accardir@iarc.fr

Dra. Reetta Holmila

Grupo de epigenética
Sección Mecanismos de la carcinogénesis
Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)
Lyon, Francia
holmilar@iarc.fr

Dr. Christopher P. Wild

Director
Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)
Lyon, Francia
director@iarc.fr

Asistencia administrativa

Susan Haver-Legros

Asistente administrativa
Oficina de Dirección
Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)
Lyon, Francia
havers@iarc.fr

Laurence Marnat

Secretaria
Oficina de Dirección
Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)
Lyon, Francia
marnatl@iarc.fr

Equipo de Producción

Jennifer Brandt

Editora técnica

Karen Müller

Editora Inglés

Sylvia Lesage

Asistente de Publicaciones

Traducción

Viviana J. López Toro

Traductora

Agradecimientos

Este Informe del Grupo de Trabajo de la IARC fue parcialmente financiado a través de una subvención de la Fundación Bill & Melinda Gates.

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Reetta Holmila, Rosita Accardi-Gheit, Susan Haver-Legros y Laurence Marnat por su ayuda durante la reunión del Grupo de Trabajo y en la preparación de este Informe.

Esta reunión fue la ocasión para otorgar la Medalla de Honor de la IARC (2010) al Profesor Gerald Wogan, en reconocimiento de su larga y brillante carrera consagrada al estudio de la función de las aflatoxinas en el cáncer hepático en los humanos.

Resumen

Según las estimaciones, 500 millones de personas de las más pobres en África subsahariana, América Latina y Asia están expuestas a niveles de micotoxinas que aumentan sustancialmente la mortalidad y la morbilidad (Pitt et al., 2012). El problema es conocido desde hace mucho tiempo. En efecto, poco después de la identificación de las aflatoxinas, su impacto sobre la salud infantil llamó la atención inmediatamente. En 1966, tras el reporte de la muerte de varios niños en África, por haber consumido alimentos contaminados con aflatoxinas, el Grupo consultivo FAO/OMS/UNICEF sobre proteínas, tomó la decisión de establecer en 30 ppb los niveles límite de aflatoxina en los suplementos proteínicos preparados a base de maní (Anónimo, 1966). En esta época, en África el maíz sólo representaba una

modesta proporción del aporte de calorías que era cubierta esencialmente por el sorgo, mijo y mandioca, pero en la actualidad la situación ya no es la misma.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) constituyó un Grupo de Trabajo que se reunió en Lyon, del 30 de junio al 3 de julio de 2014. El presente Informe del Grupo de Trabajo de la IARC proporciona una revisión sistemática e independiente, de los datos con evidencia científica sobre los efectos nocivos sobre la salud de la exposición a las aflatoxinas y fumonisinas a través del consumo de maíz y maní contaminados. El Informe proporciona además, una evaluación de las intervenciones aplicables tanto a nivel individual como comunitario, capaces de reducir la exposición humana y la morbilidad

asociada. Así pues, este Informe constituye un documento de referencia para el desarrollo de las intervenciones a nivel internacional, lo que debería permitir a los responsables de la toma de decisiones, invertir con confianza en las estrategias eficaces que pueden salvar vidas. También orienta sobre los estudios adicionales que serían necesarios para obtener más evidencia de la validez de ciertos enfoques específicos de intervención.

El Grupo de Trabajo tomó en cuenta los conocimientos científicos de cuatro áreas principales: el nivel de exposición a las aflatoxinas y fumonisinas; sus efectos en la salud prenatal e infantil; los mecanismos por medio de los cuales éstas podrían ejercer sus efectos nocivos y finalmente, las estrategias efectivas de intervención en países de ingresos bajos y medios. Hasta el

momento, las investigaciones se habían centrado principalmente sobre el efecto cancerígeno de las aflatoxinas. Pero teniendo en cuenta varios estudios recientes, realizados principalmente en África, este Informe también analiza su enorme incidencia y efectos nocivos sobre el crecimiento del niño después del destete.

La desnutrición crónica ocasiona en el niño un retraso del crecimiento, con repercusiones sobre su supervivencia, salud y desarrollo, lo que representa una gran carga para la población mundial; en 2012, se estimaba que 162 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo sufrían de retraso del crecimiento. Una alimentación de mala calidad y tasas elevadas de infección, tanto en el embarazo como en los primeros años de vida, dan lugar a problemas de crecimiento en el niño, pero no se conoce la contribución de cada uno de estos factores a dicho retraso. Por otra parte, las estrategias de intervención existentes y reconocidas como eficaces en materia de nutrición en las regiones más afectadas sólo permiten reducir en un 20% la prevalencia en el retraso del crecimiento (Bhutta et al., 2013), lo que muestra la falta de conocimientos sobre la forma de prevenir el retraso del crecimiento, incluyendo el impacto potencial de la exposición a las micotoxinas.

Este Informe concluye que, en general, no se dispone de datos de vigilancia sobre la exposición a las aflatoxinas, fuera de los países desarrollados. Sin embargo, los datos disponibles provenientes del análisis de los cultivos contaminados y de la utilización de biomarcadores en poblaciones expuestas, demuestran que el riesgo de exposición a las micotoxinas es probablemente muy elevado en toda África, así como en América Latina y ciertas regiones de Asia. Más recientemente también

se ha descrito que las poblaciones con un importante consumo de maíz en estas regiones, están expuestas simultáneamente a niveles elevados de aflatoxinas y fumonisinas.

A pesar de los desafíos, es necesario dar prioridad a los futuros programas de monitoreo de las micotoxinas y evaluar la posibilidad de integrarlos en los sistemas de vigilancia existentes. A corto plazo, se podrían integrar a la Base de datos sobre la contaminación de los alimentos del Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente (*Global Environment Monitoring System*; GEMS), los datos provenientes de estudios individuales, si estos son de calidad suficiente. Por último, es necesario desarrollar un test de detección rápida, de amplio espectro, bajo costo y fácil de usar, que permita detectar estas toxinas en las zonas agrícolas. Podría tratarse de un sistema de alerta rápida que proporcione orientaciones que permitan responder de manera adecuada y llevar a cabo las acciones apropiadas para la seguridad alimentaria.

Las aflatoxinas son una de las causas del cáncer de hepático en humanos y, en dosis altas, pueden causar la muerte por aflatoxicosis. Informes recientes muestran los efectos nocivos significativos de las aflatoxinas sobre el crecimiento infantil así como sobre la modulación del sistema inmunitario. Estas observaciones coinciden con la identificación de alteraciones de desarrollo fetal, del sistema inmunitario y de la función intestinal en modelos animales después de la exposición a las aflatoxinas. Según los pocos estudios poblacionales bien documentados y los datos mecanicistas obtenidos en modelos animales apropiados, la exposición a las micotoxinas contribuye al retraso del crecimiento, ya sea de manera independiente o combinada con

otros factores de riesgo. Estos resultados justifican inversiones en nuevos estudios longitudinales sobre la exposición a las micotoxinas y el retraso del crecimiento infantil, incluido el estudio de los mecanismos subyacentes.

Para evaluar la efectividad de las intervenciones en los países de ingresos bajos y medios, el Grupo de Trabajo también efectuó un análisis crítico de los estudios que podrían proporcionar evidencias confiables, directas o indirectas, de la capacidad de las intervenciones de mejorar la salud, y especialmente, de generar una disminución de los niveles de biomarcadores de las micotoxinas. Con la ayuda de criterios ampliamente aceptados para la evaluación de las acciones en materia de salud pública, unas quince intervenciones fueron incluidas en una de las siguientes cuatro categorías: (1) evidencias suficientes para la ejecución de la intervención, (2) necesidad de datos suplementarios sobre el trabajo de terreno, (3) necesidad de investigación formativa, y (4) ausencia de evidencia o ineficacia de la intervención. Asimismo, el Grupo de Trabajo elaboró una serie de recomendaciones relativas a la concepción de nuevos estudios que se hacen necesarios y la posibilidad de realizarlos a mayor escala.

Para el Grupo de Trabajo, cuatro de las intervenciones examinadas están listas para ser implementadas. La intervención que ha mostrado las pruebas más concluyentes de un impacto positivo sobre la salud es también la más difícil de implementar, pues consiste en aumentar la diversidad alimentaria. Las otras tres estrategias son: la clasificación de la cosecha; un paquete de medidas para aplicar después de la cosecha, incluyendo la mejora del almacenamiento y, en América Latina, la optimización de la

nixtamalización del maíz. Varias intervenciones fueron consideradas como aplicables en situaciones de emergencia y contaminación extrema (por ejemplo la utilización de quimioprotectores, agentes que se pueden añadir a los alimentos para reducir los efectos de las aflatoxinas, una vez que éstas han sido ingeridas).

Como se prevé actualmente, sería conveniente que las orga-

nizaciones del sector público, las organizaciones no gubernamentales y los fondos privados invirtiesen en las medidas recomendadas, a la escala de las parcelas de subsistencia, pequeñas explotaciones agrícolas y diferentes etapas de la cadena alimentaria.

Referencias

Anónimo (1966). Alarm about mycotoxins. *Nature*. 212:1512.

Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al.; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 382(9890):452–77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4) PMID:23746776

Pitt JI, Wild CP, Baan RA, Gelderblom WCA, Miller JD, Riley RT, et al., editors (2012). *Improving public health through mycotoxin control*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications Series, No. 158).

Exposición humana a las aflatoxinas y fumonisinas

Para poder estudiar el impacto de las micotoxinas sobre la salud e identificar las medidas eficaces de atenuación, es esencial disponer de datos sobre su prevalencia en los alimentos de base. Igualmente es necesario tener buenos conocimientos de las particularidades de cada país o región para poder identificar los cultivos comestibles responsables de la exposición a las toxinas en diferentes poblaciones. Los datos de prevalencia permiten verificar la eficacia de las medidas de seguridad alimentaria tales como la implementación de niveles máximos, reconociendo al mismo tiempo que su aplicación podría tener implicaciones para la seguridad del suministro alimentario. El seguimiento de la prevalencia también proporciona información sobre la eficacia de las diversas estrategias implementadas para reducir los niveles

de contaminación o los niveles de exposición.

Idealmente, la determinación del nivel de exposición, que constituye uno de los elementos de la evaluación de los riesgos, integra los niveles de micotoxinas con los patrones de consumo alimentario y proporciona, a través de la caracterización del riesgo, una imagen clara del impacto de las micotoxinas en la seguridad alimentaria y la salud de los individuos o de la población. Sin embargo, en general esto no se logra en los países en desarrollo, principalmente debido a la ausencia de datos específicos sobre cada país, así como a la falta de recursos y de capacidades de análisis.

Los biomarcadores de exposición, tales como los aductos de aflatoxina–albúmina de suero (AF–alb) o la fumonisina B₁ urinaria (UFB₁), permiten estimar la

exposición a cada una de estas toxinas independientemente de su fuente, de manera más integrada y en principio más confiable. La medición de la exposición, ya sea combinando la evaluación del consumo de alimentos con los niveles de contaminación o mediante el uso de biomarcadores de exposición, puede utilizarse para identificar los principales componentes alimenticios que contribuyen a la exposición, definir las zonas donde los niveles de exposición son inaceptables, evaluar el impacto de las micotoxinas en la salud y su papel en el desarrollo de la enfermedad y finalmente, determinar la eficacia de las estrategias de intervención. El desarrollo reciente de métodos de análisis de multitoxinas, aplicados a los alimentos o a las muestras biológicas, ha permitido tomar conciencia sobre la exposición

simultánea a las aflatoxinas y a las fumonisinas, así como a otras micotoxinas que no habían sido previstas.

Exposición a las aflatoxinas

Las aflatoxinas son micotoxinas encontradas en cuatro formas principales: aflatoxinas B₁ (AFB₁), B₂ (AFB₂), G₁ (AFG₁) y G₂ (AFG₂). Las aflatoxinas se encuentran en una amplia gama de cultivos agrícolas, principalmente en los cereales alimenticios básicos (como el maíz), frutos secos y leguminosas comestibles así como sus productos derivados. En general, la AFB₁ alcanza los niveles de contaminación más elevados y es la más tóxica. Las aflatoxinas son producidas esencialmente por *Aspergillus flavus*, que produce las AFB₁ y AFB₂, y *Aspergillus parasiticus* que produce las cuatro formas de aflatoxinas. La contaminación puede ocurrir antes o después de la cosecha o en los dos casos.

Los niveles de contaminación por aflatoxinas pueden variar ampliamente, desde productos que cumplen con los niveles máximos estrictos establecidos por la Comisión Europea (2 µg/kg para la AFB₁; 4 µg/kg para el nivel total de aflatoxinas [suma de las AFB₁, AFB₂, AFG₁ y AFG₂] en los cereales y frutos secos destinados al consumo directo humano) (European Commission, 2010) hasta los productos con niveles de contaminación que pueden suponer un riesgo de aflatoxicosis aguda. Por ejemplo, la determinación de niveles de aflatoxinas totales, durante una encuesta efectuada en 2004 en los mercados rurales de cuatro distritos de Kenia, con ocasión de una epidemia aguda, mostró niveles de aflatoxinas que iban desde 1 a 46.400 µg/kg, con un 7% de las muestras por encima de 1.000 µg/kg (Lewis et al.,

2005). En 2003, Shephard (2003) realizó una síntesis de los datos disponibles para los países africanos. Más recientemente Rodrigues et al. (2011) y Schatzmayr y Streit (2013) publicaron datos sobre la incidencia de aflatoxinas en diversas muestra recolectadas a través del mundo. Así mismo, Gnonlonfin et al. (2013) publicaron recientemente los resultados concernientes a África. Entre los ejemplos de contaminación de productos alimenticios citados en estas publicaciones figuran los pasteles de maní provenientes de Nigeria (niveles desde 20 a 455 µg/kg), maní bruto proveniente de Kenia (niveles no detectables y hasta 7.525 µg/kg) y de Botsuana (12–329 µg/kg); y del maíz proveniente de Benín (2–2.500 µg/kg), de Ghana (20–355 µg/kg) y de Zambia (1–109 µg/kg). Las otras fuentes de contaminación alimentaria reportadas por los diversos países de África incluyen la mandioca, chufas, caupí, sorgo, okra y pimientos picantes, aunque debido a los hábitos alimentarios, el maíz y el maní son los más importantes en términos de niveles de exposición.

La aflatoxina M₁ (AFM₁) es un metabolito tóxico de la AFB₁, clasificado como posible cancerígeno humano (IARC, 2012). Este compuesto puede ser detectado en la orina y la leche de los animales expuestos y incluyendo los humanos. Los datos sobre el paso de la AFM₁ en la leche materna son limitados, pero según estimaciones se situaría entre 0,1% y 0,4% (Zarba et al., 1992), y la exposición de los lactantes a la AFM₁ por la leche materna fue observada en los países en desarrollo (Shephard, 2004; Turner, 2013; Magoha et al., 2014). Además, la presencia de AFM₁ en la leche de vacas que consumen alimentos contaminados por la AFB₁ es una fuente adicional de exposición. Durante la 56ª sesión del Comité Mixto

FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*; JECFA) los científicos compilaron los datos sobre los niveles de AFM₁ encontrados en la leche de vaca comercializada, fresca o transformada (Henry et al., 2001). Sin embargo, los datos disponibles sobre África son escasos y los que fueron reportados no reflejan probablemente los niveles de exposición habituales en los pueblos o explotaciones agrícolas de subsistencia. Es necesario realizar estudios complementarios para comprender mejor las consecuencias de la ingestión de AFM₁ a través de la leche materna y/o de animales de granja en África.

Liu y Wu (2010) evaluaron la ingesta de aflatoxinas en el mundo (en ng/kg de peso corporal [pc]/día) con base en estimaciones del consumo habitual de maíz y de maní, en sus niveles de contaminación y del peso corporal. En África, se realizaron estimaciones para Etiopía (1–36 ng/kg de pc/día), Gambia (4–115), Kenia (4–133), Mozambique (39–180), Nigeria (139–227), República Democrática del Congo (rango, 0–27), República Unida de Tanzania (0–50), Sudáfrica (0–17) y Zimbabue (18–43). Del mismo modo fueron reportados niveles de ingestión elevados en China y los países del Sudeste de Asia, en comparación con los países de Europa occidental y América del Norte donde los niveles se sitúan entre 0 y 1 ng/kg de pc/día (Turner et al., 2012; Schleicher et al., 2013). Estos datos indican una carga mucho más elevada de exposición en las regiones de ingresos bajos y medios. Sin embargo, es importante señalar que estas estimaciones se basan en datos extremadamente limitados, sobre todo en aquellas regiones donde el riesgo de exposición es el más elevado.

Exposición a las fumonisinas

Las fumonisinas, producidas principalmente por *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg y *F. proliferatum* (Matsush.) Nirenberg, son contaminantes comunes del maíz y los productos con base de maíz. La fumonisina B₁ (FB₁) es la más abundante (generalmente ~70% de las contaminaciones por fumonisinas) y se encuentra normalmente al mismo tiempo que las fumonisinas B₂ (FB₂) y B₃ (FB₃), estas últimas en menores cantidades. Su presencia en el sorgo también ha sido reportada (Bulder et al., 2012).

Las fumonisinas fueron evaluadas por el JECFA en 2001 y en 2012 (Bolger et al., 2001; Bulder et al., 2012). Como la exposición resulta a la vez del nivel de contaminación y del nivel de consumo, algunas comunidades rurales en los países en desarrollo pueden exceder la ingesta diaria tolerable máxima provisional (IDTMP) de 2 µg/kg de pc/día de fumonisinas si su alimentación contiene cantidades importantes de maíz (Burger et al., 2010).

Wild y Gong (2010), analizaron los datos disponibles sobre los niveles de ingestión de fumonisinas (µg/kg de pc/día) en varios países de África, especialmente los de Burkina Faso (0–2); los de Kenia (Bomet [$< 0,1$]) y los de Sudáfrica (Bizana [1–19] y de Centane [2–36], Transkei [4] y KwaZulu-Natal [0]). En la República Unida de Tanzania, Kimanya et al. (2014) reportaron niveles de exposición de 0,2 a 26 µg/kg de pc/día en los niños.

En América Latina, la ingesta de fumonisinas fue estimada en 3,5 µg/kg de pc/día (zonas urbanas) y en 15,5 µg/kg de pc/día (zonas rurales) en Guatemala (Wild y Gong, 2010). Un estudio más reciente reportó dosis que se sitúan entre 0,20 y 23 µg/kg de pc/día (Torres et al., 2014).

Biomarcadores de las aflatoxinas y fumonisinas

Los niveles de contaminación y de consumo de productos alimenticios pueden variar enormemente entre los pueblos y entre los individuos en un contexto de agricultura de subsistencia en zonas rurales. Las evaluaciones de ambos parámetros (contaminación y consumo) presentan dificultades de análisis y medición. Además, existen variaciones interindividuales entre la toxicocinética y la toxicodinamia de las toxinas ingeridas. Es por ello que se ha realizado un esfuerzo considerable para desarrollar biomarcadores de las aflatoxinas y de las fumonisinas (Turner et al., 2012).

Para la AFB₁, los aductos AF–alb presentes en la sangre periférica fueron validados como biomarcadores de las exposiciones de duración moderada o de larga duración (varios meses), mientras que los biomarcadores urinarios, aflatoxina–N7-guanina y la AFM₁, reflejan las exposiciones a corto plazo. La aplicación de estos biomarcadores ha ayudado a establecer el vínculo entre la exposición a las aflatoxinas y el desarrollo de cáncer de hígado (Kensler et al., 2011; IARC, 2012) y ha permitido demostrar la eficacia de los estudios de intervención (Turner et al., 2005).

Los datos obtenidos en África subsahariana con los biomarcadores de aflatoxinas validados, muestran que los niveles de exposición varían considerablemente en varias regiones, entre las zonas agroecológicas y los pueblos vecinos, así como entre las estaciones y a lo largo de los años (Turner et al., 2012; Turner, 2013). Los datos obtenidos con los biomarcadores señalan aún la importancia de la exposición prenatal, especialmente *in utero* y durante la primera

infancia. Los estudios efectuados en África occidental de la exposición muestran que el maíz y el maní son las dos principales fuentes de ingestión de aflatoxinas. Los niveles de biomarcadores encontrados habitualmente en los niños menores de 5 años en Benín, Gambia y Togo alcanzan hasta 1.000 pg de aflatoxina–lisina/mg de albúmina (Turner, 2013). En comparación, los niveles de aductos AF–alb reportados en la reciente Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) estaban casi todos (99%) por debajo del límite de detección (LOD) y la media geométrica de los resultados positivos fue de sólo 0,8 pg/mg (Schleicher et al., 2013).

La AF–alb también ha sido utilizada en varios estudios para evaluar la asociación entre la exposición a las aflatoxinas y el retraso del crecimiento en niños lactantes y en niños en la primera infancia (Turner, 2013). Normalmente los marcadores de largo plazo de la exposición crónica a las aflatoxinas son considerados como más confiables para evaluar los resultados en materia de salud, ya que proporcionan una medida integrada durante varios meses. Varios biomarcadores potenciales de la exposición a las fumonisinas han sido estudiados, entre estos las bases esfingoides en plasma y la orina y la FB₁ en el pelo, las uñas, el suero, la orina y las heces (Shepherd et al., 2007); sin embargo, ninguno de ellos ha sido validado en estudios en humanos en regiones conocidas por su alta exposición a las fumonisinas procedentes de la dieta (Gong et al., 2008a; Xu et al., 2010; van der Westhuizen et al., 2011; Riley et al., 2012; Torres et al., 2014). En general, se reportaron relaciones estadísticamente significativas entre los niveles de UFB₁ y los niveles de ingesta de FB₁, medidos o estimados; sin embargo, los datos

publicados indican que la medida de marcadores urinarios reflejaba sólo moderadamente el nivel de la ingesta.

Presencia simultánea de aflatoxinas y fumonisinas

La presencia simultánea de aflatoxinas y fumonisinas ha sido ampliamente documentada por el estudio de biomarcadores y por el análisis de alimentos. En la República Unida de Tanzania, los niveles de AF₁-alb y UFB₁ fueron evaluados en los niños en la primera infancia (Shirima et al., 2013); la prevalencia de la detección de las dos micotoxinas fue elevada y el 82% de los niños mostraron una exposición simultánea a ambas toxinas. Además, se observó una correlación modesta pero estadísticamente significativa entre las concentraciones de estos biomarcadores ($r = 0,375$, $P < 0,001$) (Shirima et al., 2013). La presencia de aflatoxinas y fumonisinas fue menos frecuente en las muestras de orina provenientes de dos grandes ciudades de Camerún, Yaundé y Bamenda (Abia et al., 2013) y de zonas rurales de Nigeria (Ezekiel et al., 2014), aunque se evidenció la co-exposición. Las diferencias de sensibilidad de los métodos analíticos utilizados por estos diferentes estudios limitan sin embargo la posibilidad de comparaciones directas. En otro estudio efectuado en Camerún, la búsqueda de marcadores urinarios de las micotoxinas en los niños de corta edad, mostró su exposición a la aflatoxina y a la fumonisina (Njumbe Ediage et al., 2013). Estos datos fueron complementados con una encuesta en varias zonas agroecológicas de Camerún, donde se encontró que el maíz, el maní y la mandioca estaban contaminados por múltiples micotoxinas (se encontraron fumonisinas en el 74% de las muestras

de maíz y aflatoxinas en el 22% de las muestras de maíz, 29% de las muestras de maní y 25% de las muestras de mandioca) (Ediage et al., 2014). En otro estudio realizado por Probst et al. (2014), se evaluó la contaminación por aflatoxina y fumonisina de 339 muestras de maíz provenientes de 18 países de África. Se detectaron aflatoxinas en 47% de las muestras (LOD, 1 µg/kg), de las cuales un 7% tenía niveles superiores a 20 µg/kg y 6% sobrepasaban 100 µg/kg (el nivel máximo fue de 1.409 µg/kg). También se detectaron fumonisinas (LOD, 500 µg/kg) en 81% de las muestras, con un 7% superior a 5.000 µg/kg y 3% superior a 100.000 µg/kg. Una contaminación simultánea de aflatoxinas y fumonisinas fue observada en 35% de las muestras. Las concentraciones de los dos contaminantes varían según la región, pero para la Provincia de la Costa en Kenia, por ejemplo, 50% de las muestras contenían altos niveles de ambos: aflatoxinas (media, 97 µg/kg) y fumonisinas (media, 32.000 µg/kg) (Probst et al., 2014).

En América Latina, también ha sido documentada la exposición simultánea a las aflatoxinas y fumonisinas. Se analizó el maíz proveniente de 22 distritos en Guatemala; 36% de las 572 muestras dieron positivo para las aflatoxinas (media, 63 µg/kg; rango para las muestra positivas, 5–2.655 µg/kg); y el 99% de las 640 muestras dieron positivo para las fumonisinas (media, 1.800 µg/kg; rango para las muestras positivas, 10–17.000 µg/kg) (Torres et al., 2015).

Limitaciones de los análisis

Una de las limitaciones de los enfoques que utilizan biomarcadores urinarios es el volumen de orina necesario. A pesar de que el desarrollo de técnicas altamente sensibles de cromatografía de líquidos

acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS) facilita la biovigilancia, el enfoque en sí podría estar limitado por los costos de la instrumentación necesaria, restringiendo el análisis a los laboratorios especializados. Con el desarrollo de técnicas de análisis multitoxinas basadas en la LC-MS/MS, los métodos de multibiomarcadores – extensiones de los métodos multimicotoxinas para el análisis de alimentos – se han desarrollado para la dosificación biológica de las toxinas, incluyendo la FB₁ y la AFM₁ (Solfrizzo et al., 2011; Warth et al., 2012). Estos métodos se han aplicado en África para evaluar la exposición (Abia et al., 2013; Shephard et al., 2013; Ezekiel et al., 2014). Hasta la fecha, los esfuerzos realizados para comparar los métodos multitoxinas de diferentes laboratorios han sido limitados. Es por ello que en la actualidad existe una mayor confianza en los datos arrojados por las medidas individuales, sin embargo es urgente realizar estudios comparativos de los métodos de los diferentes laboratorios para poder explotarlos mejor. Una preocupación adicional es que algunos de los métodos multitoxinas, especialmente para los alimentos, podrían medir contaminantes sin demasiada importancia para la salud humana, lo que podría originar costos adicionales (por ejemplo, si es necesario medir > 60 metabolitos) y conducir a mediciones inexactas.

Principales lagunas científicas

El problema de la exposición a las micotoxinas es más grave en los países en desarrollo, que carecen de los recursos y la capacidad analítica para efectuar los análisis. Por consecuencia, son pocos los datos reportados por estos y los que están disponibles se basan generalmente en un número limitado de

muestras de calidad incierta. Como resultado, hay una creciente brecha entre los países desarrollados y los países en desarrollo en lo que respecta a la calidad y cantidad de los datos de prevalencia generados por los laboratorios. Es entonces necesario disponer, en los países en desarrollo, de herramientas de muestreo y análisis adaptadas a las necesidades específicas, tales como:

- Un método de detección rápido, utilizable *in situ* en las explotaciones de subsistencia, que no sea costoso y que sea fácil de usar y que permita una amplia gama de análisis dinámicos. Esto, además, podría ayudar a mantener un sistema de alerta rápida que ofrecería indicaciones sobre las acciones apropiadas a seguir para garantizar la seguridad sanitaria de los alimentos.
- Un programa integral de monitoreo regional o nacional, que implique el establecimiento de un laboratorio de referencia en el país o la región concernida. Este programa de monitoreo debería ser integrado a los sistemas de vigilancia existentes y ampliarse con el tiempo. Por ejemplo, numerosas regiones tienen programas nacionales de salud y nutrición a los que podría solicitárseles la obtención de muestras biológicas. Se les podría pedir la recolección de volúmenes de muestras más importantes (por ejemplo para permitir la vigilancia urinaria de sustancias xenobióticas) con ocasión de sus encuestas nacionales. Las nuevas actividades de monitoreo podrían incluir tanto análisis de productos alimenticios como la investigación de biomarcadores.

Para llevar a cabo un buen programa de vigilancia de productos alimenticios, es fundamental contar con planes bien establecidos de recolección de muestras. Si bien

se reconoce que el desarrollo de planes eficaces para la detección de micotoxinas en los productos alimenticios es una tarea compleja, existe una herramienta para ayudar a los países en este sentido: la herramienta de muestreo de micotoxinas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*; FAO) (<http://www.fstools.org/mycotoxins/>). Además existe el programa GEMS/Food (Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente – Programa de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que recoge los datos sobre la contaminación de alimentos a nivel mundial y proporciona información sobre el consumo de productos alimenticios. Los datos sobre el consumo de alimentos *per capita* promedio son determinados con base en el balance sobre el equilibrio alimentario de la FAO. Es importante tener en cuenta que la base de datos proporciona niveles medios de consumo, pero no captura el patrón de consumo de alimentos en las explotaciones agrícolas de subsistencia. Otra base de datos de la GEMS/Food recopila datos sobre los niveles de contaminación, incluidas las aflatoxinas y fumonisinas en los productos alimenticios y en los cultivos. Sería útil recordar a los investigadores la posibilidad de enriquecer esta base de datos al añadir los resultados de sus estudios. Sin embargo, la colecta de información sobre los niveles de contaminación y consumo de los pequeños agricultores de subsistencia sigue siendo un obstáculo importante.

Para la vigilancia, una de las opciones que podrían ser implementadas es el muestreo en los molinos de maíz comunitarios. Por ejemplo, en algunas partes de África

oriental, los agricultores podrían traer el maíz a una cooperativa local, donde los análisis para detectar aflatoxinas y fumonisinas podría llevarse a cabo utilizando kits de detección rápida especialmente creados para la aplicación *in situ*. En este contexto, podría ser posible coleccionar datos sobre una base relativamente amplia, lo que permitiría una mejor vigilancia, aunque esto sólo permita capturar algunos de los datos de prevalencia en ciertas regiones y ninguno en otras regiones. Esto podría, sin embargo, permitir identificar los sitios donde es conveniente intervenir.

La medida de la exposición individual es importante para las investigaciones epidemiológicas sobre la causa de las enfermedades y para demostrar la eficacia de la intervención. El desarrollo de una fuente confiable de normas certificadas, especialmente para los biomarcadores de aflatoxinas, permitiría aumentar sustancialmente su utilización en las investigaciones epidemiológicas.

Por lo tanto, el problema de la escasez de datos también podría resolverse con el uso de biomarcadores de la exposición individual. Los biomarcadores de las aflatoxinas son conocidos, pero el más útil para los estudios sobre la exposición crónica es la AF–alb, que actualmente sólo es medida en un número limitado de laboratorios. Sería interesante poder generalizar este análisis, especialmente en los países donde se conoce que la exposición a las aflatoxinas es elevada. La falta de reactivos para la detección de aductos de aflatoxina–lisina y de mono–aductos AF–alb representa una limitación importante que debe ser resuelta. Los métodos inmunoenzimáticos (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA) son generalmente menos costosos, pero el problema es

la ausencia de kits o anticuerpos disponibles comercialmente. Si bien la LC-MS ofrece datos concisos, los costos del análisis la hacen prohibitiva para la mayoría de los laboratorios. También es necesario vigilar la exposición de los lactantes a la AFM₁ en los países en desarrollo, donde la exposición a la AFM₁ es elevada.

En varias regiones del mundo, se mide la UFB₁ mediante la LC-MS, y nuevamente el costo del análisis constituye una preocupación. Si bien se reportaron correlaciones

dosis–respuesta en diferentes ocasiones, la medida urinaria no es lo suficientemente predictiva del nivel de ingesta cuando se compara con las correlaciones reportadas por los biomarcadores de aflatoxinas. Para la vigilancia biológica en general esto no es un problema importante; sin embargo, esto sí es una preocupación cuando se trata de evaluar los efectos potenciales sobre la salud o la eficacia de las intervenciones. En lo que respecta a la utilización de FB₁ y la AFM₁, se observó que ninguna de las dos

permite predecir las exposiciones crónicas y mientras que los aductos AF–alb séricos son utilizados para este propósito en la biovigilancia y la epidemiología de las aflatoxinas, sigue existiendo la necesidad de desarrollar un marcador de la exposición prolongada para las fumonisinas. Un reto adicional es la necesidad de instrumentos de análisis de mayor rendimiento, que podrían beneficiar de una cooperación entre especialistas de la media de la exposición y expertos en micotoxinas que podría ser extremadamente benéfica.

Retraso del crecimiento infantil en los países en desarrollo

El retraso del crecimiento y la emaciación en los niños, son el reflejo de los estados de desnutrición crónica y aguda que tienen efectos negativos importantes sobre la supervivencia, la salud y el desarrollo. En situaciones de pobreza, la malnutrición y las altas tasas de infección, tanto en el embarazo como en los primeros 2 años de vida, ocasionan una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y problemas de crecimiento en niños. Se estima que 26% de los niños a nivel mundial, menores de 5 años presentan un retraso del crecimiento y el 8% presentan bajo peso para su estatura (es decir, emaciado) (UNICEF-OMS-Banco Mundial, 2012). Entre las intervenciones eficaces para prevenir la RCIU que contribuye al retraso del crecimiento, encontramos los múltiples suplementos vitamínicos y minerales, el suministro de

suplementos proteínicos/energéticos a las mujeres embarazadas, así como el control de las infecciones maternas. Después del nacimiento, la intervención más efectiva es el suministro de alimentos con adecuada calidad nutricional para complementar la lactancia materna en los primeros 2 años de vida.

El crecimiento físico de los niños dentro de un rango normativo tiene implicaciones importantes tanto en la infancia como en la edad adulta (Bhutta et al., 2013). Una ganancia insuficiente de longitud/talla y peso desde el nacimiento hasta la edad de 5 años, como resultado de la desnutrición infantil, pone al niño en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas, deterioro en el desarrollo mental, reducción de la capacidad de aprendizaje escolar, y a largo plazo tiene repercusiones en la vida

adulta del individuo, provocando una menor productividad económica, entre otros efectos (Victora et al., 2008; Adair et al., 2013; Bhutta et al., 2013). Como se ha señalado, la desnutrición infantil se define generalmente por las medidas antropométricas. Las medidas de longitud/talla y peso son las más comunes, aunque existen otras como el perímetro cefálico y la circunferencia del brazo que comúnmente se utilizan en la vigilancia de la desnutrición aguda severa.

La longitud/talla (medida en posición horizontal, para los niños < 2 años) o la estatura (medida en bipedestación, para los niños de 2 a 4 años) o el peso, son comparados con un estándar de crecimiento internacional (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006), y el resultado se expresa generalmente como una puntuación

Z (Z-score) (puntuación de la desviación estándar). El Z-score es el valor observado para la longitud/talla o peso, menos el valor de la mediana del valor de referencia para la misma edad o talla, dividido por la desviación estándar de la población de referencia. Si la puntuación Z de la longitud/talla para la edad está por debajo de -2 , se considera que el niño tiene un crecimiento lineal inadecuado, es decir, retraso del crecimiento. Si la puntuación Z del peso para la edad es inferior a -2 , se considera que el niño tiene bajo peso. Las medidas de peso y longitud/talla se pueden utilizar juntas para crear un indicador de deterioro: un niño cuya puntuación Z del peso para la longitud/talla es inferior a -2 es considerado como emaciado.

Prevalencia de la desnutrición infantil

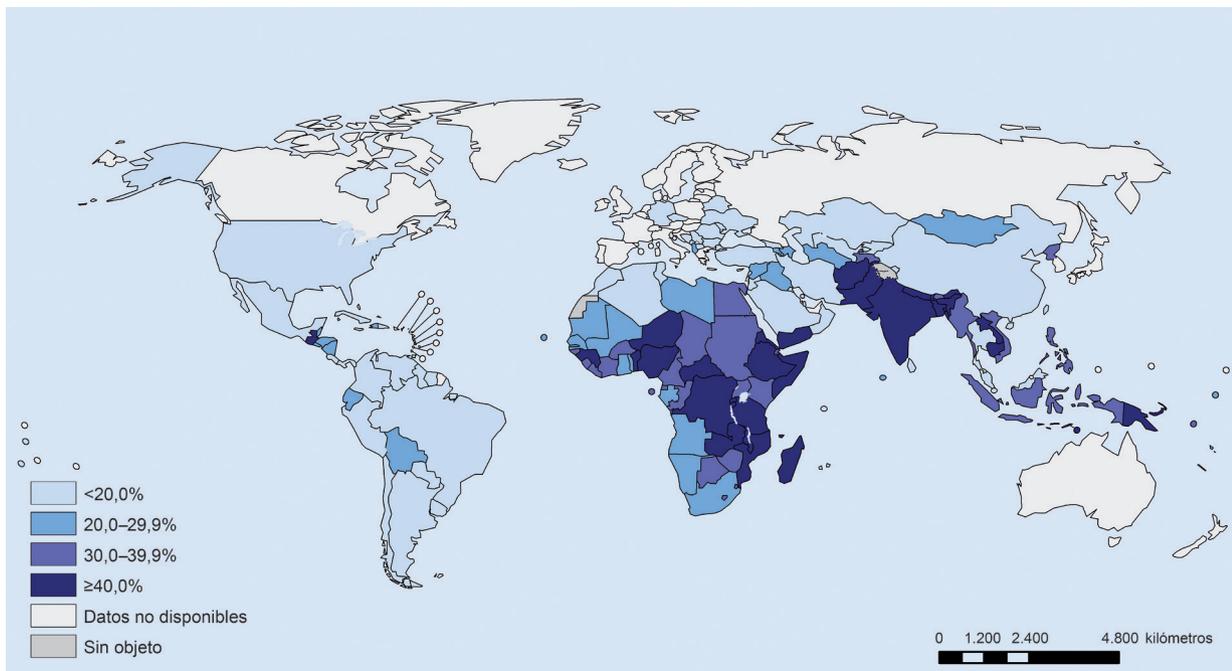
Las últimos datos proporcionados por UNICEF-OMS-Banco Mundial

en materia de desnutrición infantil, muestran una prevalencia mundial y regional para el retraso del crecimiento y emaciación, obtenidos principalmente a partir de encuestas en poblaciones representativas a nivel nacional, utilizando la modelización para obtener estimaciones regionales (UNICEF-OMS-Banco Mundial, 2012). Se estimó una prevalencia mundial del retraso del crecimiento en niños menores de 5 años del 26% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 24–28%) para 2011, año de los datos más recientes. El número de niños que presentaron retraso del crecimiento en ese año fue estimado en 165 millones. La prevalencia del retraso del crecimiento, que en 1990 era del 40%, ha disminuido desde entonces, con una tasa media de reducción anual del 2,1%. La prevalencia del retraso del crecimiento varía considerablemente según la región del mundo (Fig. 2.1), la prevalencia más alta se encuentra en África y Asia del Sur

y Central (que incluye la India). La disminución de la prevalencia del retraso del crecimiento ha sido mayor en Asia y América Latina que en África, que es la única región donde el número de niños que padecen de retraso del crecimiento ha aumentado, debido a la lenta disminución de la prevalencia y de las elevadas tasas de fecundidad (Fig. 2.2) (UNICEF-OMS-Banco Mundial, 2012; Bhutta et al., 2013).

En los países en los que la prevalencia mundial del retraso del crecimiento es superior al 10%, existe un vacío – en algunos casos muy amplio – entre la prevalencia (elevada) del 20% de la población más pobre y la prevalencia (baja) del 20% menos pobre dentro de esta última población. Esto ilustra la relación entre el retraso del crecimiento y otras formas de desnutrición con la pobreza y los problemas asociados a la inseguridad alimentaria y la exposición ambiental a agentes infecciosos y toxinas. La prevalencia mundial de

Fig. 2.1. Estimación de la prevalencia del retraso del crecimiento en niños menores de 5 años. Fuente: De acuerdo a la UNICEF-OMS-Banco Mundial (2012), p. 9, © 2012, con la autorización del editor.



la emaciación moderada o grave se estimó en 8,0% (IC 95%: 6,8–9,3%) para el año 2011. Una vez más, existen variaciones regionales en la prevalencia (Fig. 2.3), con la prevalencia más alta en Asia del Sur y Central (14,8%; IC 95%: 11,1–19,4%), en Asia Sudoriental (9,7%; IC 95%: 7,5–12,6%) y en África (8,5%; IC 95%: 7,4–9,6%). El número de niños que sufren de emaciación fue estimado en 52 millones y el número de niños con emaciación severa en 19 millones, para el año 2011. Las estimaciones recientes indican que casi 2 millones de las muertes infantiles en el mundo pueden atribuirse a la RCIU y al retraso del crecimiento, es decir, un tercio de todas las muertes infantiles (UNICEF-OMS-Banco Mundial, 2012; Bhutta et al., 2013).

Factores de riesgo de la desnutrición infantil

Entre las causas prevenibles de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y la reducción del crecimiento del niño durante los primeros 2 años de vida se incluyen, el bajo índice de masa corporal, la poca ganancia de peso, las deficiencias de micronutrientes durante el embarazo y las infecciones maternas (Bhutta et al., 2013; Christian et al., 2013). Se estima que el 27% de todos los nacimientos en los países de ingresos bajos y medios tienen RCIU, con mayor prevalencia en Asia, particularmente en el sur de Asia (Bhutta et al., 2013; Lee et al., 2013). El estado nutricional al nacer está relacionado con el riesgo de padecer retraso del crecimiento a la edad de 2 años. A nivel mundial, se ha estimado que el 20% de los retrasos del crecimiento pueden ser atribuidos a la RCIU. En algunos países la fracción atribuible a la RCIU es aún mayor. En la India, donde casi la mitad de todos los nacimientos

son afectados por RCIU, la fracción atribuible al retraso del crecimiento es de más de un tercio (Christian et al., 2013).

La mayoría de los problemas que conducen a un retraso en el crecimiento ocurren entre los primeros 3 meses y los 18–24 meses (Victoria et al., 2010), período de vulnerabilidad porque, a menudo, la alimentación que se le proporciona al niño es insuficiente y de mala calidad. La lactancia materna exclusiva es recomendada durante los primeros 6 meses de vida, pero es una práctica poco común; a nivel mundial, sólo un 30% de los niños de 1 a 5 meses reciben exclusivamente lactancia materna (Bhutta et al., 2013). La introducción temprana de otros líquidos reduce la producción y la ingesta de la leche materna así como la introducción de alimentos sustitutos de menor calidad nutricional que también tienen un alto riesgo de contaminación microbiana. En la mayoría de las regiones afectadas, más del 60% de los niños de 6 a 23 meses son amamantados (Bhutta et al., 2013). Sin embargo, los complementos alimenticios que se introducen, con frecuencia no poseen la densidad de nutrientes requerida ni la cantidad adecuada de calorías, proteínas, grasas esenciales y micronutrientes necesarios, y pueden, entre otros, contener bacterias infecciosas y/o toxinas. Las deficiencias del micronutriente zinc han sido regularmente asociadas al retraso del crecimiento, y ha sido posible mejorar la curva de crecimiento de los niños con el suministro diario de suplementos de zinc (Bhutta et al., 2013).

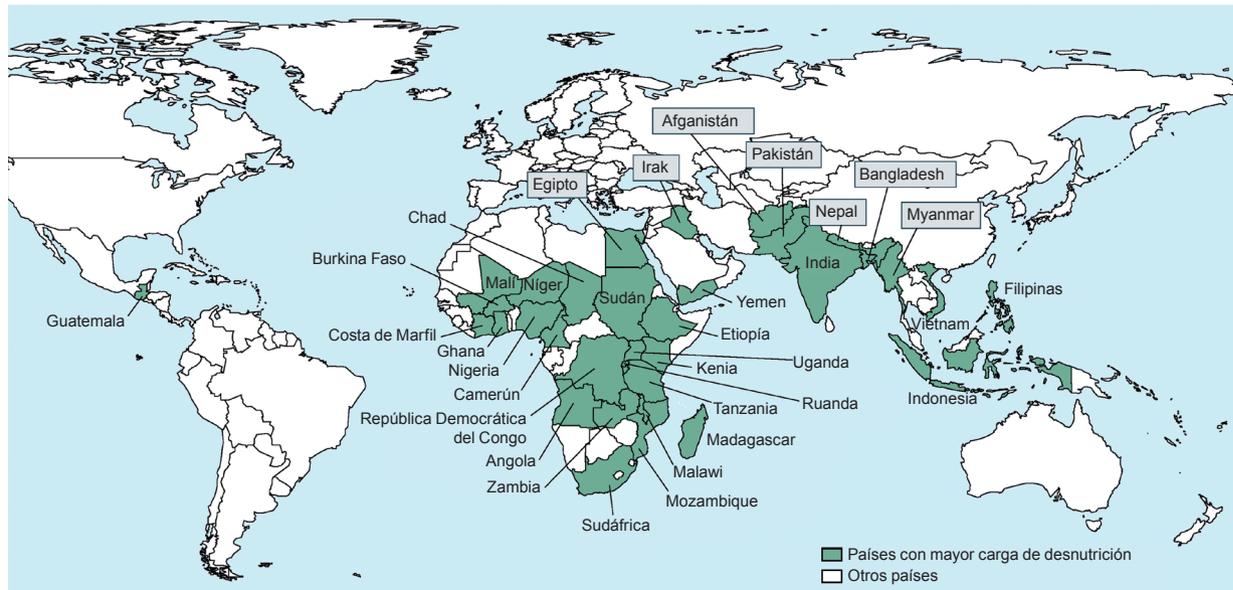
Tasas elevadas de diarreas y otras enfermedades infecciosas también afectan a este grupo de edad, incluso si la lactancia continúa paralelamente a la introducción de alimentos complementarios. En un análisis conjunto de los nueve

estudios realizados en países de ingresos bajos y medios, el riesgo de retraso del crecimiento a la edad de 24 meses aumentó de manera significativa con cada episodio de diarrea o cada día de la diarrea antes de esta edad. La proporción de retraso del crecimiento atribuida a cinco episodios previos de diarrea fue de 25% (IC 95%: 8–38%) (Checkley et al., 2008). Además de las infecciones clínicas, la exposición frecuente a alimentos y agua contaminados, así como el entorno del hogar favorecen la ingestión de microbios, causando infecciones subclínicas que lesionan el intestino delgado. Se ha planteado la hipótesis de que la disfunción entérica ambiental (EED) o enteropatía ambiental, condición caracterizada por anomalías estructurales del epitelio intestinal, alteración de la integridad de la barrera, inflamación de la mucosa y una disminución en la absorción de nutrientes, podría alterar el crecimiento y contribuir al retraso del crecimiento (Keusch et al., 2013). También se ha planteado la hipótesis de que una deficiencia de zinc puede estar implicada en la patogénesis de la EED (Lindenmayer et al., 2014). Como lo señaló Lunn (2000) y se verá más adelante en este Informe, las micotoxinas ingeridas pueden jugar un papel determinante en la aparición de la EED o estar implicadas en otros mecanismos que conducen al retraso del crecimiento.

Intervenciones contra la desnutrición infantil

Aunque la lactancia materna, recomendada para los primeros 2 años de vida, es importante para la salud del bebé y la ingesta alimentaria, las principales intervenciones para prevenir el retraso del crecimiento están compuestas de alimentos dados junto con la leche materna en la edad de 6 a 23 meses (es decir,

Fig. 2.4. Países con mayor carga de desnutrición. Estos 34 países concentran el 90% de la carga mundial de desnutrición. Fuente: De acuerdo a Bhutta et al. (2013), © 2013, con la autorización del editor.



alimentación complementaria). Ha sido demostrado que la educación sobre la cantidad y la calidad de los alimentos y el suministro de complementos alimenticios sanos que contengan los micronutrientes apropiados para la edad, permiten mejorar el crecimiento y reducir la prevalencia del retraso del crecimiento. La completa implementación (cobertura del 90%) de estas intervenciones reduciría el retraso del crecimiento en al menos un 20% en los 34 países con la carga del 90% de los niños que padecen de retraso del crecimiento en el mundo (Fig. 2.4). Estas intervenciones también serían útiles para prevenir la emaciación (Bhutta et al., 2013). En situaciones de estabilidad, es decir, excluyendo las situaciones de emergencia, la emaciación coexiste generalmente con retraso del crecimiento después de la edad de 6 a 9 meses. Sin embargo, la desnutrición aguda severa (emaciación grave) puede ocurrir abruptamente aún en niños bien alimentados,

como consecuencia de una escasez de alimentos, en tiempo de hambrunas, desastres naturales o conflictos civiles. En estas situaciones, es necesario desarrollar programas dirigidos de distribución de alimentos.

Existen datos, aunque limitados, que muestran que ciertas intervenciones en sectores distintos a los de la salud y la nutrición pueden tener un impacto benéfico sobre el retraso del crecimiento. Estas áreas, bien pueden incluir las iniciativas que buscan un mejoramiento de la productividad agrícola y la calidad del agua potable, y las acciones de saneamiento e higiene, que pueden reducir las tasas de diarreas y eventualmente la aparición de EED (Dangour et al., 2013; Spears, 2013). Se podría esperar que las intervenciones que conciernen la seguridad alimentaria, influyeran positivamente la nutrición y el crecimiento en los niños en la primera infancia, mediante la eliminación de agentes infecciosos, responsables de las

diarreas transmitidas por los alimentos, y evitando eventualmente la exposición a los productos químicos y a las micotoxinas.

Principales lagunas científicas y necesidades en materia de investigación

Las publicaciones recientes indican que la RCIU contribuye de manera más importante a lo que se pensaba a la mortalidad neonatal e infantil (Katz et al., 2013) y a los problemas asociados al retraso del crecimiento del niño (Christian et al., 2013). Esto hace que sea imperativo vigilar más de cerca las causas de la RCIU y las posibilidades de intervención para reducir o mitigar sus efectos negativos. Es necesario realizar estudios adicionales sobre la desnutrición y las infecciones maternas, así como de los factores determinantes de la RCIU, para identificar las intervenciones susceptibles de repercutir en la reducción de la incidencia. Si los programas buscan aumentar el

suministro de suplementos energéticos/proteicos equilibrados durante el embarazo, aún existen dudas sobre la composición de los suplementos (utilizando de preferencia alimentos sanos, disponibles a nivel local), el periodo del embarazo en el que deberían suministrarse, la mejor manera de lograr el envío de los suplementos alimenticios a las poblaciones vulnerables y a las mujeres desnutridas o que viven en condiciones de inseguridad alimentaria, la manera de lograr un consumo suficiente, y en última instancia, el costo y eficacia de las diversas alternativas de hacer llegar esta ayuda.

A pesar de los beneficios conocidos de los suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo, en la actualidad la utilización de esta intervención es reducida. El suministro de suplementos con micronutrientes múltiples durante el embarazo, sin limitarse solamente al hierro y ácido fólico, podría proporcionar beneficios adicionales a un costo complementario modesto. Si se quiere proporcionar a las mujeres embarazadas o a los niños micronutrientes múltiples, es necesario continuar con las investigaciones y el desarrollo de estos productos, paralelamente con los estudios de prevalencia y del alcance de las deficiencias en micronutrientes en diversas poblaciones de los países de ingresos bajos y medios. Esto permitirá una optimización de la composición de los suplementos, de manera que se puedan satisfacer las necesidades

nutricionales, reducir las interacciones entre nutrientes, evitar los efectos secundarios, mejorar la aceptabilidad y reducir los costos.

La mayoría de los retrasos del crecimiento se presentan durante los primeros 2 años de vida. La contribución relativa a los diversos factores implicados en el retraso del crecimiento: insuficiencia alimentaria, enfermedades infecciosas o infecciones subclínicas y la inflamación, se desconoce y puede variar, al igual que la prevalencia del retraso del crecimiento de acuerdo a la región en los países de ingresos bajos y medios. Existen pruebas sólidas de que la promoción de alimentos complementarios nutritivos o de complementos alimentarios mejora el crecimiento y reduce la incidencia del retraso del crecimiento; sin embargo, el alcance del efecto sobre la talla no es muy significativo. Los suplementos de zinc para los niños durante los primeros 2 años de vida también ofrecen un beneficio estadísticamente significativo, pero mínimo en cuanto a la reducción del retraso del crecimiento. De acuerdo con la serie de artículos *The Lancet* sobre la nutrición, las intervenciones nutricionales específicas, aplicadas en su conjunto hasta un 90%, sólo reducirían la prevalencia del retraso del crecimiento en un 20% (Bhutta et al., 2013), lo que demuestra la enorme brecha en nuestros conocimientos sobre la prevención del retraso del crecimiento. Estudios adicionales sobre los factores determinantes del retraso del crecimiento deberían incluir el posible papel

desempeñado por las infecciones subclínicas y la exposición a agentes potencialmente nocivos como las micotoxinas.

Los primeros 2 años de vida son un período crucial tanto para el desarrollo como para el crecimiento, por lo que deben ser considerados por separado, así como de forma conjunta. Los niños de los hogares pobres en la primera infancia carecen tanto de la estimulación necesaria para el desarrollo cognitivo y psicosocial como de los alimentos y condiciones ambientales necesarias para promover su crecimiento físico y prevenir las enfermedades.

En conclusión, el retraso del crecimiento y emaciación son estados nutricionales que afectan con mayor frecuencia a los niños de países de ingresos bajos y medios y tienen graves consecuencias para su supervivencia, salud y desarrollo. La implementación de las intervenciones cuya efectividad ha sido probada, para prevenir la aparición de estas consecuencias y para proporcionar un tratamiento, deberían ser consideradas como una prioridad. Del mismo modo, deberían abordarse las preguntas que aún subsisten para tener una mejor comprensión de los factores determinantes, conductuales y biológicos, del retraso del crecimiento y la emaciación, especialmente el posible papel de las micotoxinas, así como la eficacia de otras intervenciones en materia de nutrición y otros enfoques relacionados con la nutrición.

Papel de las aflatoxinas en la aflatoxicosis y el cáncer hepático

Si bien ha habido un extenso enfoque sobre el papel de la exposición a las aflatoxinas en el carcinoma hepatocelular (CHC), en los últimos años han sido reportados varios casos de aflatoxicosis aguda en humanos en varias regiones situadas en países en desarrollo (Shank et al., 1971).

La intoxicación aguda por aflatoxina

Las manifestaciones clínicas de la aflatoxicosis incluyen vómitos, dolores abdominales, edema pulmonar, infiltraciones grasas y necrosis del hígado. En la década de 1970, en el oeste de la India, se produjo un brote de lo que se cree una intoxicación por aflatoxinas provocada por el consumo de maíz fuertemente enmohecido. Este episodio ocasionó al menos 97 víctimas

mortales, las cuales ocurrieron en su totalidad en los hogares donde se había consumido el maíz contaminado. La histopatología practicada a las muestras de hígado reveló una proliferación intensa del conducto biliar, una lesión que es observada a menudo en los animales de laboratorio tras una exposición aguda a la aflatoxina (Krishnamachari et al., 1975; Bhat y Krishnamachari, 1977). Un brote de aflatoxicosis aguda ocurrido en Kenia en 1981 también fue asociado al consumo de maíz altamente contaminado con aflatoxina (Ngindu et al., 1982). Se contaron 20 hospitalizaciones, con una mortalidad del 60%. En un reporte más reciente (Lye et al., 1995), el consumo de fideos contaminados con aflatoxinas ocasionó una encefalopatía hepática aguda en niños en Malasia. Se sospechó la presencia

de cerca de 3 mg de aflatoxina en una sola porción de fideos contaminados.

En abril de 2004, uno de los mayores brotes de aflatoxicosis que hayan sido reportados ocurrió en zonas rurales de Kenia, produjo 317 casos y 125 muertes. La principal fuente del brote fue la contaminación con aflatoxina del maíz producido localmente. En un estudio realizado en 65 mercados y 243 vendedores de maíz, se recogieron 350 muestras de productos de maíz en los distritos más afectados. De éstas muestras, un 55% tenía niveles de aflatoxinas superiores al límite reglamentario de 20 ppb establecido en Kenia, 35% tenía niveles superiores a 100 ppb y el 7% a 1.000 ppb. En Makueni, distrito que registró el mayor número de casos de aflatoxicosis, los niveles de aflatoxinas en el maíz vendido en los mercados fueron

significativamente más elevados que en Thiaka, el distrito estudiado que presentó el menor número de casos (media geométrica de aflatoxina, 52,91 ppb contra 7,52 ppb; $P = 0,0004$). La probabilidad de niveles de aflatoxina superiores a 20 ppb fue mayor para el maíz proveniente de granjas locales situadas en las zonas afectadas que para el maíz comprado en otras regiones de Kenia o en otros países (odds ratio [OR]: 2,71; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,12–6,59). Además del estudio sobre la exposición a las aflatoxinas efectuado en los mercados, este brote de 2004 representó la primera vez en la que los niveles de aductos de aflatoxina–albúmina (AF–alb) permitieron confirmar de forma independiente la exposición en individuos (CDC, 2004; Azziz-Baumgartner et al., 2005; Lewis et al., 2005; Strosnider et al., 2006; Probst et al., 2007).

Carcinoma hepatocelular

Durante décadas, se ha sabido que la exposición a la aflatoxina es responsable de cánceres del hígado en los seres humanos y en numerosas especies animales. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha evaluado la carcinogenicidad de las aflatoxinas en varias ocasiones, iniciando en 1972 con el Volumen 1 de las Monografías de la IARC sobre la Evaluación de los Riesgos Carcinogénicos para Humanos. Desde entonces, muchos estudios en humanos y animales de laboratorio han aportado información adicional, y las mezclas de aflatoxinas de origen natural ahora son clasificadas como Grupo 1, del que hacen parte los carcinógenos para los humanos (IARC, 1993). Además, como se describe más adelante, la exposición simultánea a la aflatoxina y al virus de la hepatitis B (VHB) es común

en los países en desarrollo, lo que aumenta en gran medida el riesgo de un CHC (Wu et al., 2013). Las personas expuestas a ambos carcinógenos tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC en comparación a las personas expuestas solamente a la aflatoxina (Wogan et al., 2012).

El CHC representa el 5,6% de todos los casos de cáncer reportados y es el sexto cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo (Ferlay et al., 2013). La incidencia mundial de cáncer de hígado varía enormemente, y la carga de esta enfermedad, casi siempre mortal, es mucho mayor en los países menos desarrollados de Asia y África subsahariana. En total, se calcula que cada año se presentan más de 780.000 nuevos casos de cáncer de hígado y más de 745.000 muertes (Ferlay et al., 2013). A diferencia de la mayoría de los cánceres frecuentes en los países desarrollados, donde más del 90% de los casos se diagnostica en personas de 45 años y más, en las regiones de alto riesgo el cáncer de hígado comienza a aparecer en los hombres y mujeres desde la edad de 20 años, alcanzando un pico máximo en el grupo de edad de 40–49 años en los hombres y de 50–59 años en las mujeres (Parkin et al., 2005; Chen et al., 2006). Esta diferencia de edad al momento de la aparición del CHC, puede ser atribuida a exposiciones significativas y continuas a lo largo de la vida. Las diferencias entre hombres y mujeres en la incidencia de cáncer de hígado también han sido descritas; la tasa de incidencia anual estandarizada por edad (población mundial) es del 15,3 por 100.000 entre los hombres y del 5,4 por 100.000 entre las mujeres (Ferlay et al., 2013). Estos resultados epidemiológicos también corresponden a los datos obtenidos en animales de laboratorio con la aflatoxina: la

aparición temprana del cáncer es mayor en las ratas macho que en las ratas hembra (Wogan y Newberne, 1967).

Durante más de 50 años, la relación entre la exposición a la aflatoxina y el cáncer de hígado en los humanos ha sido abordada utilizando estudios ecológicos, transversales, estudios caso–control (testigo) y las investigaciones de cohortes prospectivas en poblaciones expuestas. Los primeros estudios, realizados en las Filipinas, demostraron que era posible detectar en la orina un metabolito oxidativo de la aflatoxina, que podía servir como marcador de la dosis ingerida (Campbell et al., 1970). En estudios posteriores realizados en Kenia, Astrup et al. (1983, 1987) reportaron la presencia de aductos de la aflatoxina B₁ (AFB₁) y de ADN (aductos AFB₁–ADN) en muestras de orina humana. Trabajos ulteriores efectuados en China y Gambia (África Occidental), regiones en las que la incidencia de CHC es elevada, examinaron tanto la ingesta alimentaria de aflatoxinas como los niveles de biomarcadores urinarios de la aflatoxina (Groopman et al., 1992). Los estudios que utilizaron como marcadores las tasas de aductos AFB₁–ADN y de aflatoxina M₁ (AFM₁) presentes en la orina, mostraron una relación dosis–dependiente entre la ingesta y la excreción de aflatoxina. Gan et al. (1988) y Wild et al. (1992) monitorearon las variaciones en los niveles AF–alb en el suero y observaron una asociación altamente significativa entre la ingesta de aflatoxinas y el nivel de aductos.

Numerosos estudios caso–control publicados han explorado la relación entre la exposición a la aflatoxina y el CHC. En uno de los primeros estudios caso–control realizado en las Filipinas, Bulatao-Jayme et al. (1982) compararon la ingesta de aflatoxina en los

pacientes con CHC con la ingesta de controles, emparejados por edad y sexo. Así encontraron que la exposición media por día a las aflatoxinas en los pacientes con CHC era 4,5 veces mayor que la de los controles; sin embargo, el consumo de alcohol puede haber aumentado este efecto. Van Rensburg et al. (1985) y Peers et al. (1976) efectuaron estudios similares en Mozambique y Suazilandia, respectivamente. Una vez más, el aporte cotidiano/diario de aflatoxinas en la alimentación estaba correlacionado a la incidencia del CHC, y los datos sugerían igualmente una relación dosis-dependiente entre la enfermedad hepática y la ingesta de aflatoxina.

En la Región Autónoma Zhuang de Guangxi en China, Yeh y Shen (1986) y Yeh et al. (1989) examinaron la interacción entre la infección por el VHB y la exposición a la aflatoxina, distinguiendo dos grupos según los niveles (bajo o elevado) de contaminación. En las personas cuyo suero mostraba la presencia del antígeno de superficie VHB (HBsAg) y que estaban expuestas a altos niveles de aflatoxinas, la incidencia del CHC era 10 veces más elevada que en aquellas personas que vivían en zonas donde la contaminación por aflatoxinas era baja. Aquellas que eran negativas para HBsAg y que consumían alimentos altamente contaminados por aflatoxinas tuvieron una tasa de CHC comparable a la de las personas con HBsAg positivo cuya alimentación estaba poco contaminada por la aflatoxina (Yeh et al., 1989). En un estudio caso-control en Taiwán, dos biomarcadores, AF-alb y aductos de ADN-aflatoxina, fueron medidos en muestras de tejido hepático (Lunn et al., 1997). La proporción de sujetos con un nivel detectable de AF-alb fue mayor en los pacientes que padecían de

CHC que en los controles emparejados (OR: 1,5). Igualmente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la detección de AF-alb y el riesgo de CHC en los hombres de menos de 52 años (OR ajustado por multivariable: 5,3).

En otro estudio, realizado en Qidong, China, 145 hombres que padecían una infección crónica por el VHB fueron seguidos durante 10 años para determinar si la exposición a la aflatoxina, o la exposición concomitante al virus de la hepatitis C (VHC), o el hecho de tener antecedentes familiares de CHC estaba asociado a un aumento del riesgo de desarrollar CHC. Ocho muestras de orina recogidas mensualmente antes del inicio de la fase de seguimiento fueron agrupadas para buscar la presencia de AFM₁. La AFM₁ fue detectada en 78 (54%) de los sujetos, y el riesgo de CHC se incrementó 3,3 veces (IC 95%: 1,2–8,7) en aquellos que presentaban niveles de AFM₁ detectables (> 3,6 ng/L). El riesgo atribuible a la exposición a las aflatoxinas, definido por la presencia de AFM₁, fue de 0,553 (IC 95%: 0,087–0,94). El riesgo relativo de cirrosis fatal para las personas cuya orina contenía niveles elevados de AFM₁ fue de 2,8 (IC 95%: 0,6–14,3). La infección concomitante por el VHC aumentó el riesgo de CHC en 5,8 veces (IC 95%: 2,0–17), después de ser ajustado por edad y por estado relativo a la AFM₁. Este estudio demuestra que la exposición a la aflatoxina, identificada por la presencia de AFM₁ en la orina, puede dar cuenta de una parte sustancial del riesgo de CHC en los hombres con una hepatitis B crónica (Sun et al., 1999).

Dos grandes estudios de cohortes que incorporan los biomarcadores de las aflatoxinas, han demostrado claramente el papel etiológico de este carcinógeno en

el CHC. El primer estudio, que involucraba más de 18.000 hombres que vivían en Shanghái, China, examinó si los biomarcadores del VHB y los biomarcadores de la aflatoxina eran marcadores independientes e interactivos del riesgo de CHC. El estudio caso-control anidado en esta cohorte, reveló un aumento estadísticamente significativo en el riesgo relativo de CHC de 3,4, para las personas que presentaba el biomarcador urinario de la aflatoxina (AFB₁-N7-guanina). Para los hombres cuyo suero fue positivo para el antígeno HBsAg pero cuya orina no indicaba exposición a la aflatoxina, el riesgo relativo fue de 7,3, pero en los sujetos que tenían tanto el biomarcador urinario de la aflatoxina como el antígeno HBsAg, el riesgo relativo fue de 59,4 (Ross et al., 1992; Qian et al., 1994). Estos resultados apoyan firmemente la existencia de una relación causal entre la presencia de biomarcadores específicos del agente cancerígeno y del virus y el riesgo de CHC. El segundo estudio de cohorte, efectuado posteriormente en Taiwán, China, confirmó la veracidad de los resultados del estudio de Shanghái. Wang et al. (1996) efectuaron un estudio de casos de CHC y controles anidado al interior de la cohorte y encontraron, en las personas infectadas por el VHB, un odds ratio ajustado de 2,8, para la presencia de AF-alb detectable en comparación con la ausencia de AF-alb detectable, y un odds ratio ajustado de 5,5 para las tasas elevadas de metabolitos de aflatoxina en la orina frente a tasas más bajas. La misma cohorte dio lugar a un segundo estudio caso-control, que mostró una relación dosis-respuesta entre los niveles de AFM₁ urinaria y el riesgo de CHC en los portadores crónicos de VHB (Yu et al., 1997). Al igual que en la cohorte de Shanghái, el riesgo de CHC asociado a la

exposición a la AFB₁, fue mucho más importante entre los portadores del VHB que tenían niveles detectable de AFB₁-N⁷-guanina en la orina.

Asimismo, la relación entre la exposición a la aflatoxina y el desarrollo del CHC ha sido demostrada por los estudios de biología molecular sobre el gen supresor de tumores *p53*, gen que muta frecuentemente en múltiples cánceres humanos (Greenblatt et al., 1994). Muchos estudios sobre las mutaciones de *p53* en los CHC producidos en las poblaciones expuestas por su alimentación a altos niveles de aflatoxina, han identificado la presencia de frecuencias elevadas de transversiones de G:C → T:A, esencialmente a nivel del codón 249 (Bressac et al., 1991; Hsu et al., 1991). Por el contrario, no se encontró ninguna mutación del codón 249 de *p53* en los CHC censados en Japón y otras regiones donde la exposición a la aflatoxina es baja (Ozturk, 1991; Aguilar et al., 1994).

Por tanto, parece que la transversión G → T en la tercera base del codón 249 de *p53* está asociada a la exposición a la aflatoxina. Esto es lo que indican los estudios que comparan la prevalencia de las mutaciones del codón 249 de *p53* en los CHC, producidos en las poblaciones de las regiones donde la exposición a la aflatoxina es elevada con aquellos presentados en las regiones donde la exposición es baja. Los datos *in vitro* parecerían confirmar esta hipótesis. La utilización de estas mutaciones específicas como biomarcadores de detección precoz ofrece perspectivas interesantes para la prevención del CHC (Sidransky y Hollstein, 1996). En un estudio pionero, Kirk et al. (2000) reportaron por la primera

vez la detección de mutaciones en el codón 249 del gen *p53*, en el plasma de pacientes con cáncer de hígado residentes en Gambia; sin embargo, el tipo de mutaciones de sus tumores no fue determinado. Los autores también reportaron la presencia de esta mutación en el plasma de un pequeño número de pacientes con cirrosis. Dada la estrecha relación entre la cirrosis y el desarrollo ulterior del CHC es conveniente explorar la posibilidad de utilizar esta mutación como un marcador de detección precoz. Jackson et al. (2001) examinaron 25 tumores primitivos de hígado a la búsqueda de mutaciones específicas de *p53*. El análisis de 20 pares adicionales de muestras de tumor-plasma mostraron que 11 muestras de tumores y 6 muestras de plasma contenían la mutación específica. Este mismo grupo (Jackson et al., 2003) ha intentado encontrar el momento en el que es posible detectar esta mutación en el plasma, efectuando el análisis en muestras tomadas en los mismos pacientes antes y después del diagnóstico clínico del CHC. Este estudio fue facilitado por la disponibilidad de muestras de plasma recogidas longitudinalmente de una cohorte de 1.638 individuos de alto riesgo que han estado en seguimiento desde 1992 en Qidong, China. Los resultados mostraron que en las muestras recogidas antes del diagnóstico del cáncer de hígado, el 21,7% (IC 95%: 9,7–41,9%) de las muestras de plasma tenían niveles detectables de mutaciones en el codón 249 de *p53*, mientras que en las muestras de plasma recogidas después del diagnóstico de hígado cáncer, esta mutación estaba presente en el 44,6% (IC 95%: 21,6–70,2%) de dichas muestras.

Este porcentaje de muestras positivas después del diagnóstico de cáncer de hígado representa alrededor del 50% de todos los tumores de hígado en Qidong, lo que sugiere una concordancia de casi el 90% de los resultados obtenidos en cuanto a la mutación del codón 249 de *p53* a partir del plasma y del tumor.

Por último, los trabajos recientes se han beneficiado de los registros de cáncer de base poblacional para conocer la mortalidad por cáncer primario de hígado en Qidong, China, ciudad de 1,1 millones de habitantes. Esta base de datos muestra una reducción superior al 50% en las tasas de mortalidad por CHC en los habitantes menores de 35 años, pertenecientes a las cohortes de nacimiento situadas entre 1960 y 1980. La prevalencia de la infección por el VHB no mostró cambios ya que todos habían nacido antes de la vacunación universal de los recién nacidos. Se analizaron los biomarcadores de la aflatoxina en muestras de suero seleccionadas al azar en los bancos de productos biológicos tomadas desde la década de 1980 hasta la actualidad y correspondientes a estas cohortes. La mediana de AF-alb, biomarcador de la aflatoxina, pasó de 19,3 pg/mg en 1989 a no detectable (< 0,5 pg/mg) en 2009. Esta reducción de un 65% de la mortalidad por cáncer primario de hígado en la población, puede explicarse por la abolición de la obligación impuesta por el gobierno de consumir maíz producido localmente y la sustitución del maíz por el arroz. Estos datos muestran la importancia del rol que juegan las aflatoxinas en las regiones donde la exposición es elevada, con poblaciones en alto riesgo por el CHC (Chen et al., 2013).

Efectos de las aflatoxinas y fumonisinas en el crecimiento infantil

Aunque los estudios realizados en animales en los últimos 50 años han demostrado repetidamente una asociación entre la exposición a la aflatoxina y los problemas de crecimiento en muchas especies, se carece de pruebas en los seres humanos.

En los países de ingresos bajos y medios, los problemas de crecimiento comienzan generalmente *in utero* y persisten durante los primeros 2 años de vida. Es por esto que el presente análisis se centra en estudios de la exposición a las aflatoxinas y/o fumonisinas durante el embarazo y sus efectos sobre el recién nacido (por ejemplo, bajo peso al nacer), así como en el crecimiento en la primera infancia. La mayor parte de las publicaciones relativas al efecto de las micotoxinas sobre el crecimiento del niño se refieren al papel de las aflatoxinas en el

retraso del crecimiento. Khlangwiset et al. (2011) resumieron los estudios con animales y los estudios epidemiológicos que mostraban una asociación entre los problemas del crecimiento infantil y la exposición a las aflatoxinas. Aquí, los estudios en humanos son examinados de manera crítica, a la luz de los resultados obtenidos y de ciertos aspectos de la concepción del estudio, como la consideración de factores de confusión y cofactores importantes.

Seis estudios fueron considerados como de buena calidad, con muestras de tamaños bien definidos, estimaciones precisas de la exposición o de las dosis ingeridas, evaluación de resultados y análisis multivariados apropiados. Estos estudios son resumidos en la Tabla 4.1 y se clasifican por toxina (aflatoxina contra fumonisinas) y en función del periodo durante el cual se produjo

la exposición y la medida de los resultados (periodo prenatal contra periodo posnatal).

Ocho estudios adicionales no cumplían estos criterios de calidad y, por tanto, no han sido incluidos en este Informe (De Vries et al., 1989; Abdulrazzaq et al., 2002; Turner et al., 2003; Abdulrazzaq et al., 2004; Okoth y Ohingo, 2004; Sadeghi et al., 2009; Mahdavi et al., 2010; Shouman et al., 2012).

Estudios de las consecuencias sobre el crecimiento, derivadas de la exposición prenatal o posnatal a las aflatoxinas

Se publicaron dos estudios, uno transversal y otro longitudinal, que incluyeron un total de 680 niños residentes en cuatro zonas agroecológicas de Benin y Togo, en

Tabla 4.1. Resumen de los datos sobre los efectos de las aflatoxinas y fumonisinas sobre el crecimiento infantil

Referencia	Sitio del estudio; contexto	Muestra estudiada	Tipo de estudio	Medición y caracterización de la exposición	Medición y presentación de los resultados	Gestión de variables y factores de confusión	Resultados; conclusiones
ESTUDIOS SOBRE LA AFLATOXINA							
<i>Exposición posnatal</i>							
Gong et al. (2002)	Benín y Togo; zonas rurales, 16 pueblos seleccionados por exposición elevada; retrasos del crecimiento: 33%; bajo peso: 29%; emaciación: 6%	Población local, 479 niños de 9 meses a 5 años	Transversal	AF-alb por ELISA; media geométrica, 32,8 pg/mg (rango, 5–1.064 pg/mg)	Medida de estatura, peso, edad; resultados reportados: HAZ, WAZ	Edad, sexo, NSE (no definido), zonas agroecológicas, momento del destete	Relación dosis-respuesta con HAZ y WAZ; correlación negativa después de ajuste con HAZ ($P = 0,001$) y WAZ y WHZ ($P = 0,047$) después de ajuste.
Gong et al. (2004)	Benín; zona rural, 4 pueblos seleccionados por incluir diversas exposiciones; maíz y maní	Muestras de comunidades locales, 200 niños (50 por pueblo), 16–37 meses al inicio del estudio; 181 efectivamente analizados	Prospectivo (longitudinal), seguimiento de 8 meses; muestras recogidas al inicio, intermedio y fin del estudio	AF-alb por ELISA; exposición media por pueblo: 11,8; 31,1; 45,9 y 119,3 pg/mg	Medida de estatura, peso, edad; resultados reportados: ganancia absoluta en estatura y peso	Edad, sexo, estatura al inicio, momento del destete, NSE de la madre, pueblo	Fuerte correlación negativa ($P < 0,001$) entre AF-alb y el crecimiento en 8 meses; AF-alb medida en 3 momentos diferentes; Z-scores no reportados; ganancia de peso no asociada con la AF-alb
Shirima et al. (2015)	Tres distritos del norte y centro de la República Unida de Tanzania; co-exposición documentada con fumonisina; consumo elevado de maíz y maní	Muestras de comunidades locales, 166 niños de 6–14 meses; 44% con retraso del crecimiento y < 3% con emaciación al inicio del estudio	Prospectivo, seguimiento de 12 meses; muestras colectadas al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses	AF-alb por ELISA; media geométrica, 4,7 pg/mg al inicio, 12,9 pg/mg a los 6 meses y 23,5 pg/mg a los 12 meses (fumonisina también evaluada; ver más adelante)	Medida de estatura, peso, edad; resultados reportados: incremento ganancia absoluta en estatura y peso	Sexo, edad, longitud al inicio del estudio, pueblo, lactancia, educación materna, NSE, aporte proteico y energético	Ninguna asociación entre AF-alb y el crecimiento
<i>Exposición pre o posnatal y crecimiento posnatal</i>							
Turner et al. (2007)	Gambia; zona rural	Cohorte de mujeres en embarazo; 138 recién nacidos únicos seguidos durante 14 meses; 107 analizados	Prospectivo, seguimiento de 14 meses; muestras recogidas dos veces durante el embarazo (a los 4,5 meses y a los 8 meses) y sangre del cordón umbilical y del bebé a la edad de 16 semanas; seguimiento posnatal mensual	AF-alb por ELISA; valores medios (% detectable): embarazo (promedio): 38,9 pg/mg (100%); sangre del cordón umbilical: 2,5 pg/mg (48,5%); bebé a las 16 semanas: 2,5 pg/mg (11,0%)	Medida de peso y longitud al nacer, estatura, peso, edad posnatal; resultados reportados: WAZ y HAZ en el modelo longitudinal mixto utilizando las GEE	Sexo, edad, peso de la placenta, peso de la madre, duración de la gestación, estación	Asociación entre AF-alb durante el embarazo y tasas de disminución de HAZ y WAZ ($P < 0,001$); efectos sobre WHZ no reportados

Tabla 4.1. Síntesis de los datos sobre el efecto de las aflatoxinas y fumonisinas en el crecimiento infantil (continuación)

Referencia estudio; contexto	Sitio del estudio; contexto	Muestra estudiada	Tipo de estudio	Medición y caracterización de la exposición	Medición y presentación de los resultados	Gestión de variables y factores de confusión	Resultados; conclusiones
ESTUDIOS SOBRE LA AFLATOXINA (continuación)							
<i>Exposición prenatal y nacimiento</i>							
Turner et al. (2007)	Gambia; zona rural	Peso medio al nacer: 2,9 kg					AF-alb en el embarazo no asociada con el peso o la longitud al nacer
Shuaib et al. (2010)	Kumasi, Ghana	785 mujeres se presentaron para el parto, embarazo de feto único y sin complicaciones; 20,3% BNP, 19,1% pretérmino, 13,6% PEG	Transversal entre la madre y el bebé al nacer	AF-alb por HPLC; promedio: 10,9 pg/mg	Parto prematuro (< 37 semanas EG; método incierto); PEG (< 10° percentil de una referencia; referencia incierta); mortinatalidad (> 20 semanas EG); BNP (< 2,5 kg)	Sexo del bebé, número de hijos, educación e ingresos de la madre, exposición al paludismo, anemia, helmintos, <i>Strongyloides</i> o <i>stercoralis</i> en la madre	Tasas de todos nacimientos desfavorables más elevados para Q4 de AFB ₁ excepto pretérmino, pero solo BNP significativa, OR Q4 contra Q1: 2,09 (IC 95%: 1,19–3,68); NS para PEG o mortinatalidad

ESTUDIOS SOBRE LA FUMONISINA

Exposición posnatal

Kimanya et al. (2010)	Zona rural, norte de la República de Tanzania; consumo elevado de maíz y mani	Muestras de la comunidad local, 215 lactantes de 6 meses al inicio del estudio; prevalencia del retraso del crecimiento al inicio del estudio no reportada, pero LAZ parece ser < -1	Prospectivo, seguimiento de 6 meses; muestras colectadas al inicio del estudio y 6 meses más tarde.	Aporte alimentario de fumonisina estimado cuando los niños tenían entre 6 y 8 meses, de acuerdo a 2 refuerzos consecutivos de 24 horas y análisis HPLC de FB ₁ , FB ₂ y FB ₃ en muestras de maíz colectadas en el hogar durante los días del refuerzo; 26 lactantes con ingestión de > 2 µg/kg de pc/día (JECFA IDTMP)	Medida de peso, estatura, edad, sexo; solo el valor absoluto de la estatura y del peso a los 12 meses fue analizado en los resultados	Aporte proteico y energético total a partir de la ingesta de suplementos alimenticios, pueblo, sexo, WHZ al inicio del estudio	Análisis primario en función del aporte elevado frente a bajo en ingesta de fumonisina (suelo: 2 µg/kg de pc/día); niños con aporte elevado fueron significativamente más pequeños al inicio del estudio; a 12 meses niños con un aporte elevado eran, en promedio, 1,3 cm más pequeños y 328 g más ligeros que los recién nacidos con aporte bajo.
Shirima et al. (2015)	Tres distritos del norte y centro de la República Unida de Tanzania; co-exposición documentada con aflatoxina; consumo elevado de maíz y mani	Muestras de comunidad local, 166 niños incluidos a la edad de 6–14 meses; 44% con retraso del crecimiento y < 3% con emaciación al inicio del estudio	Prospectivo, seguimiento de 12 meses, muestras colectadas al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses	UFB, libre en muestras de orina colectadas en 2 días y medidas por HPLC-MS después de la extracción en fase sólida	Medida de; estatura, peso, edad; resultados reportados: ganancia de estatura y de peso en valor absoluto	Sexo, edad, longitud al inicio, pueblo, lactancia, educación materna, NSE, aporte proteico y energético	Asociación entre niveles de UFB, al inicio del estudio, después de 6 meses y 12 meses; correlación negativa entre niveles medios de UFB, para las tres medidas (inicio del estudio, después de 6 meses y 12 meses) y LAZ después de 12 meses; correlación negativa entre cuartiles de UFB ₁ y LAZ, con una dosis–respuesta lineal

AF–alb, aductos de aflatoxina–albúmina; AFB₁, aflatoxina B₁; BNP, bajo peso al nacer; EG, edad gestacional; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*); FB₁, fumonisina B₁; FB₂, fumonisina B₂; FB₃, fumonisina B₃; GEE, ecuaciones de estimación generalizadas; HAZ, puntuación Z de la estatura para la edad; HPLC-MS, cromatografía líquida de alta eficacia-espectrometría de masas; IC, intervalo de confianza; IDTMP, ingesta diaria tolerable máxima provisional; JECFA, Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios; LAZ, puntuación Z de la longitud para la edad; NS, no significativo; NSE, nivel socioeconómico; OR, odds ratio ajustada; PEG, pequeño para la edad gestacional; UFB₁, fumonisinas B₁ urinaria; Q1–Q4, cuartil 1–cuartil 4; WAZ, puntuación Z del peso para la edad; WHZ, puntuación Z del peso para la talla.

Africa Occidental (Gong et al., 2002, 2004). El estudio transversal, mostró que la estatura para la edad y el peso para la edad disminuían de manera dosis-dependiente cuando la exposición a las aflatoxinas aumentaba, la exposición fue medida por los niveles de aductos de aflatoxina–albúmina (AF–alb) presentes en el suero (Gong et al., 2002). Un análisis multivariado publicado separadamente, ajustado sobre estos factores pero además sobre la edad y el sexo, mostró una asociación significativa entre los niveles de aductos AF–alb en el suero de los niños y las condiciones de destete: entre más temprano se efectuaba el destete, la exposición a la aflatoxina resultaba más significativa (Gong et al., 2003). En el estudio longitudinal, que cubría un periodo de 8 meses, los niños con la exposición más elevada mostraban un aumento de estatura menos significativo (Gong et al., 2004). Estos resultados también fueron ajustados para el destete, zona agroecológica y situación socioeconómica. La contribución de estos trabajos, sean transversales o longitudinales, es muy importante, ya que muestran claramente una correlación entre la exposición a las aflatoxinas y la longitud/estatura para la edad de los niños, así como entre la exposición y la curva de crecimiento durante este periodo crítico del desarrollo infantil.

Un estudio realizado en Gambia encontró una asociación significativa entre la exposición *in utero* a las aflatoxinas y el retraso del crecimiento en los lactantes (Turner et al., 2007). Este estudio longitudinal involucró 138 mujeres embarazadas y sus bebés, los cuales fueron seguidos durante un año después de su nacimiento; este estudio estaba controlado para la época del año, sexo, peso de la placenta, peso de la madre y tiempo de gestación; los aductos AF–alb fueron medidos a

través de la técnica de inmunoensayo enzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA). Las tasas de AF–alb en el suero sanguíneo de la madre eran un importante indicador del crecimiento (longitud/talla) y del incremento de peso durante el primer año de vida. Según los autores, la disminución de los niveles de AF–alb en la madre, de 110 pg/mg a 10 pg/mg, generaban un aumento de 0,8 kg y 2 cm en los niños a la edad de un año (Turner et al., 2007).

En la República Unida de Tanzania, Shirima et al. (2015) estudiaron una cohorte de 166 lactantes de 6 a 14 meses de edad, al momento de la inclusión en el estudio, efectuando un seguimiento de los mismos durante 12 meses. La AF–alb fue medida mediante el método ELISA al inicio del estudio y después de los 6 y 12 meses. Las medidas antropométricas también fueron tomadas al momento de cada muestreo. Los niveles de aflatoxinas en este estudio más bajos que en los estudios efectuados en África Occidental, pasando de una media geométrica de 4,7 pg/mg al inicio del estudio a 23,5 pg/mg al final del mismo. Los autores no encontraron ninguna asociación significativa entre la dosis de aflatoxina y el retraso del crecimiento en la población estudiada.

Ningún estudio ha encontrado una asociación entre la exposición a la aflatoxina y la emaciación, aunque esta última no sea muy común en estas poblaciones.

Además de los estudios realizados en Benín y Togo, es difícil establecer una relación causal entre la exposición a la aflatoxina y los problemas de crecimiento, debido a la dificultad general de separar los efectos de la aflatoxina de aquellos generados por la malnutrición de los niños. Sin embargo, en el estudio longitudinal no se halló ninguna asociación entre los niveles de

AF–alb y los niveles de micronutrientes, lo que sugiere que la exposición a la aflatoxina no fue acompañado por una deficiencia general de micronutrientes (Gong et al., 2004). Además, la alimentación de los lactantes en Gambia incluye maní, mientras que en Benín y Togo incluye maíz; sin embargo, los resultados obtenidos a través de estas poblaciones fueron ampliamente concordantes. La ausencia de asociación entre la exposición a la aflatoxina y el retraso del crecimiento en el estudio realizado en la República Unida de Tanzania sugiere que podría haber un efecto de umbral. Es difícil generalizar los resultados de estos cuatro estudios debido a los límites de su distribución geográfica (tres sitios en África occidental) y a la insuficiencia de información sobre los vínculos entre los niveles de aflatoxina, los factores alimentarios y otros cofactores, y las consecuencias en el crecimiento.

Estudios de las consecuencias de la exposición materna a las aflatoxinas sobre el nacimiento

Shuaib et al. (2010) estudiaron los niveles de AF–alb en las madres al momento de dar a luz en relación con los resultados del embarazo (nacimientos prematuros, talla pequeña para la edad gestacional, bajo peso al nacer y mortinato) en Kumasi, Ghana. En este estudio, la AF–alb se midió inmediatamente después de haber dado a luz, utilizando la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) a partir de las muestras de sangre de 785 madres. Después de ajustar por variables sociodemográficas (edad, educación, situación socioeconómica, residencia y tipo de servicios sanitarios), se encontró que las madres en las que el nivel de AF–alb se

situaba en el cuartil más elevado de exposición a la aflatoxina, tenían un riesgo significativamente mayor de tener bebés con bajo peso al nacer, es decir, inferior a 2,5 kg (odds ratio ajustada: 2,09; intervalo de confianza del 95%: 1,19–3,68). Ninguno de los otros resultados del embarazo estaba asociado a la aflatoxina.

En su estudio en Gambia sobre la relación entre la exposición a la aflatoxina y el crecimiento posnatal descrito anteriormente, Turner et al. (2007) midieron el peso y la longitud al nacer, pero no observaron una relación con las concentraciones maternas de AF–alb en las etapas intermedias y avanzadas del embarazo.

La validez de los resultados de estos estudios puede ser cuestionada en cuanto al impacto de la aflatoxina sobre el bajo peso al nacer. Es posible, en efecto, que estos no sean los suficientemente potentes como para detectar incluso efectos importantes, debido al pequeño tamaño de las muestras que presentan problemas al nacer. Por otra parte, en los estudios observacionales es difícil separar los efectos de la exposición a la aflatoxina de aquellos de la mala calidad nutricional de la alimentación materna (por ejemplo, alimentación esencialmente a base de maíz y poco diversificada).

Estudios de las consecuencias de la exposición posnatal a las fumonisinas sobre el crecimiento infantil

Dos estudios recientes realizados en la República Unida de Tanzania sugieren que la exposición a la fumonisina también puede estar asociada con el retraso del crecimiento en los niños. Kimanya et al. (2010) evaluaron la exposición a la fumonisina en 215 recién nacidos, a través de la medición de las fumonisinas

en la harina de maíz y la estimación de la ingesta de la absorción diaria de fumonisinas de los niños, sobre la base de las respuestas de sus madres a una encuesta alimentaria. En este estudio prospectivo de cohortes, los niños fueron incluidos a la edad de 6 meses y seguidos hasta la edad de 12 meses. La exposición se clasificó como elevada o baja, utilizando como suelo la ingesta diaria tolerable máxima provisional (IDTMP) de 2 µg/kg de peso corporal/día, definida por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). Al momento de la inclusión en el estudio, los 26 niños pertenecientes a la categoría de exposición elevada ya eran más pequeños que aquellos con una exposición baja. A la edad de 12 meses, los niños altamente expuestos eran significativamente más pequeños (de 1,3 cm) y menos pesados (de 328 gramos) que el promedio de los 105 niños con baja exposición, después de controlar la absorción total de energía y de proteínas, el sexo y el pueblo.

En el estudio realizado en la República Unida de Tanzania descrito anteriormente, Shirima et al. (2015), encontraron que los niveles de fumonisina urinaria (UFB₁) al momento de la inclusión en el estudio, estaban negativamente asociados a los Z-score de la longitud para la edad (LAZ) de los niños (edad de 6 a 14 meses) 6 meses y 12 meses después de la inclusión. Los niveles medios de UFB₁ en las muestras tomadas en 3 momentos diferentes (al momento de la inclusión, 6 meses y 12 meses después de la inclusión en el estudio), mostraron una asociación negativa con el LAZ y la velocidad de crecimiento 12 meses después de la inclusión. Los niveles de UFB₁ (promedio de dos muestras de orina) medidos al inicio del estudio y 6 meses más tarde, estaban respectivamente correlacionados

con el LAZ medido 6 meses y 12 meses después de la inclusión. Los niveles medios de las tres muestras estaban negativamente correlacionados con el LAZ a los 12 meses.

Estos estudios iniciales sobre la exposición a la fumonisina y el crecimiento infantil son reducidos y sólo ofrecen evidencia limitada, pero son fuertes incentivos para continuar las investigaciones sobre esta relación. El estudio de Shirima et al. (2015) también demuestra la presencia simultánea de aflatoxinas y fumonisinas en los alimentos con base de maíz y hace hincapié en la necesidad de efectuar múltiples evaluaciones de las micotoxinas para poder realizar inferencias claras sobre los factores etiológicos.

Es fundamental estudiar las aflatoxinas y fumonisinas en un marco único ya que las co-exposiciones alimentarias son frecuentes en África y en ciertas partes de América Latina (ver Capítulo 1). Smith et al. (2012) evocaron los posibles mecanismos por los que la exposición a las micotoxinas presentes en los alimentos, por separado o en combinación, podrían contribuir a los problemas de crecimiento, comprometiendo la integridad del intestino. Las enteropatías fueron asociadas con la estimulación inmunitaria crónica, estando esta última inversamente correlacionada con el crecimiento durante la infancia (Campbell et al., 2003). El aumento de la permeabilidad intestinal puede permitir la translocación de productos microbianos y estimular así una respuesta inflamatoria sistémica. Smith et al. (2012) describieron dos vías principales por las que la enteropatía ambiental podría causar retraso del crecimiento: la mala absorción de nutrientes en el intestino delgado y la activación anómala de la respuesta inmunitaria sistemática, lo que resulta en la neutralización de la vía de la IGF-1 (factor de crecimiento

análogo a la insulina de tipo 1), que está fuertemente asociado con el retraso del crecimiento en los bebés africanos (Prendergast et al., 2014). En niños mayores (6–17 años), existen datos que muestran que la aflatoxina modula la IGF-1 (Castelino et al., 2015).

Lagunas científicas y necesidades en materia de investigación

Tomados en conjunto, los estudios descritos anteriormente sugieren que la exposición a las micotoxinas contribuye a los problemas de crecimiento infantil de manera independiente y en asociación con otros factores de riesgo que pueden causar retraso del crecimiento.

Entre las múltiples causas posibles de problemas de crecimiento de los niños en la primera infancia en el mundo, la exposición alimentaria a las micotoxinas parece ser un factor potencialmente importante. La evidencia del papel que juega la aflatoxina en el retraso del crecimiento ha ido aumentando durante las últimas cinco décadas de investigación – en primer lugar y sobre todo, gracias a los estudios con animales y, en los últimos 10 años, a los estudios epidemiológicos descritos anteriormente.

El problema principal es que no se conocen los mecanismos por los que las micotoxinas pueden causar problemas de crecimiento en los niños. También se ignora si todas las micotoxinas inducen los problemas de crecimiento de acuerdo al mismo mecanismo (y nada permite suponerlo). La elucidación de estos mecanismos permitiría confirmar el papel de las micotoxinas en los problemas de crecimiento. De hecho se han propuesto varios mecanismos

posibles, de los cuales, uno o más podrían ser relevantes en el papel de las micotoxinas en los problemas del crecimiento.

La disfunción del sistema inmunológico asociada a la exposición a las micotoxinas (Bondy y Pestka, 2000; Turner et al., 2003) podría aumentar el riesgo de infecciones en los niños y por lo tanto ocasionar problemas de crecimiento por las pérdidas de energía (debidas, por ejemplo, a diarreas o vómitos) y/o al desgaste de energías suplementarias necesarias para la curación y recuperación de la enfermedad. También, la alteración de la integridad intestinal bajo la acción de las aflatoxinas y/o fumonisinas, podría aumentar la vulnerabilidad del huésped de los patógenos intestinales (Gong et al., 2008b; Smith et al., 2012).

El eje del IGF-1 podría representar la vía común a través de la cual las micotoxinas inducen a carcinomas hepatocelulares, así como al retraso del crecimiento. Se ha identificado que la desregulación de la vía de los IGF desempeña un papel en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Un aumento de la expresión del IGF-2 y del receptor del IGF-1 (IGF-1R) y de las proteínas de unión asociadas con los receptores de degradación constituiría un evento crucial en la transformación maligna y el crecimiento tumoral, mediante la alteración de la proliferación celular y la desactivación de las vías de la apoptosis. La aflatoxina B₁ (AFB₁) induce a la fosforilación del IGF-1R y la activación de la cascada de señalización que implica AKT (también conocida como proteína quinasa B) y ERK1/2 (*extracellular signal-regulated protein kinases*), en las líneas celulares de hepatomas (Ma et al., 2012). También se

encontró que la AFB₁ reprime el sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1), mientras que la misma activa la regulación positiva de IRS-2 al no permitir la degradación proteasómica. Es interesante observar que la mutante *p53*-mt249 de *p53* aumenta la transcripción de IGF-2, lo que sugiere que la mutación de *p53* podría ser el nexo entre AFB₁ y el IGF-2.

Dada la prevalencia mundial generalizada de exposición a las aflatoxinas y fumonisinas y las importantes asociaciones observadas con el retraso en el crecimiento en los estudios pioneros desarrollados en África occidental y oriental, es necesario efectuar estudios prospectivos adicionales ampliando el contexto a campos de acción más variados. Si la asociación con los problemas de crecimiento descritos en este capítulo es confirmada, el impacto mundial de la exposición a las micotoxinas podría ser mucho más importante que si la exposición a las mismas sólo estuviese ligada al cáncer. Será necesario concebir a futuro estudios prospectivos con muestras de tamaños suficientemente importantes, que permitan determinar si existen umbrales en las dosis de exposición después de realizar los ajustes rigurosos sobre los otros factores responsables de los retrasos del crecimiento, tales como el déficit de nutrientes y la prevalencia de la diarrea. Los estudios sobre la emaciación (además del retraso del crecimiento) también podrían aportar informaciones valiosas. Los estudios de intervención en humanos son finalmente necesarios para elucidar los efectos de las toxinas de los efectos de las dietas monótonas, esencialmente a base de maíz, vinculadas a la pobreza.

Toxicidad fetal y neonatal de las aflatoxinas y fumonisinas

El estudio sobre los efectos de la exposición a las micotoxinas al inicio de la vida en los animales de laboratorio podría ayudar a comprender los mecanismos de la toxicidad a corto y largo plazo en los niños. Algunas de las observaciones pertinentes se resumen a continuación.

Aflatoxinas

La toxicidad fetal de aflatoxina B₁ (AFB₁) ha sido descrita en ratas y ratones. Los efectos tóxicos se manifiestan por una disminución del peso fetal, malformaciones externas y esqueléticas y defectos del tubo neural (DTN) (IARC, 1993). Los DTN son malformaciones congénitas relativamente frecuentes que resultan de un defecto en el cierre del tubo neural (Wilde et al., 2014). En los seres humanos, el tubo neural se cierra dentro de los primeros 30

días de gestación, y en los ratones dentro de los primeros 9 días.

Se han reportado DTN en embriones de ratas expuestas *in vitro* a la AFB₁ (IARC, 1993). La administración de AFB₁ a ratas embarazadas, ocasiona el desarrollo de tumores benignos y malignos en el hígado, estómago, glándulas endocrinas y en el sistema nervioso central y periférico en la descendencia.

La administración intraperitoneal de AFB₁ a los ratones durante el embarazo produce un retraso del desarrollo fetal, particularmente paladar hendido y malformaciones del diafragma. La carcinogénesis en ratones adultos afecta principalmente los pulmones, mientras que en los ratones lactantes se observaron tasas elevadas de tumores hepáticos (IARC, 2002). La tasa de aductos de ADN es 20 veces menor en ratones adultos que en ratones

recién nacidos, lo que se traduce en una incidencia más baja de carcinomas hepatocelulares (CHC), que se explican por las diferencias en el metabolismo de la AFB y en la producción de intermediarios que reaccionan con el ADN (IARC, 2002; Shupe y Sell, 2004).

Los estudios genéticos realizados en ratones transgénicos recién nacidos no mostraron diferencias entre machos y hembras en cuanto a las tasas de mutación de los genes diana. (Woo et al., 2011; Wattanawaraporn et al., 2012). Sin embargo, los ratones hembras tienen una incidencia mucho menor de CHC, lo que podría explicarse por las diferencias asociadas al sexo y al nivel de respuesta inflamatoria, así como al nivel de la expresión de citoquinas y hormonas sexuales. En los humanos también existen diferencias entre hombres y mujeres

en lo que respecta la aparición de CHC, estas diferencias podrían eventualmente explicarse por la respuesta del huésped a las interacciones entre AFB y el virus de la hepatitis B, por las diferencias en el metabolismo y los parámetros oxidativos e inflamatorios (Wild y Montesano, 2009).

Fumonisin

Es esencial contar con un aporte alimentario suficiente en folatos para reducir la incidencia de los DTN en los humanos (Wilde et al., 2014). En las regiones del mundo donde el maíz es la base de la alimentación y donde la exposición a las fumonisinas es crónica, las tasas de DTN son a menudo muy altas en comparación con los países donde el consumo de maíz es bajo (Marasas et al., 2004; Gelineau-van Waes et al., 2009). Wilde et al. (2014) señalaron que la fumonisina podía constituir un factor de riesgo para los DTN al bloquear el transporte de los folatos. En 2012, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) evaluó los estudios epidemiológicos que establecían un vínculo entre la exposición humana a las fumonisinas y los DTN; el Comité concluyó que los resultados, en combinación con lo que se sabe sobre la toxicología de las fumonisinas, “confirma que la exposición a las fumonisinas en mujeres gestantes puede ser un factor que contribuye a un mayor riesgo de defectos del tubo neural en sus bebés” (Bulder et al., 2012).

Desde un punto de vista mecanicista, existen buenas razones para considerar la ingestión de fumonisinas como un factor de riesgo ya que éstas inhiben las ceramidas sintetasas, lo que interrumpe los procesos dependientes de los esfingolípidos y vías de señalización necesarias para el cierre normal del tubo

neural. Por ejemplo, los estudios sobre las células, embriones de ratón y ratones tratados *in vivo* con fumonisina, muestran que el transporte de los folatos es inhibido como resultado de las alteraciones en las propiedades biofísicas de las membranas, inducidas por la inhibición de la biosíntesis de esfingolípidos complejos (Sadler et al., 2002; Marasas et al., 2004). En los ratones, la incidencia de los DTN resultante de la exposición intraperitoneal después de 7.5 y 8.5 días de gestación, se redujo significativamente por la administración de suplementos de folato y fue casi completamente impedida por la restauración de la función de las capas de lípidos mediante la administración de gangliósidos GM1 (Gelineau-van Waes et al., 2005). En este punto de la gestación, el corion (envoltura externa en contacto con los tejidos maternos) y el alantoides (membrana que protege el embrión) se encuentran todavía en el proceso de fusión, lo que constituye el inicio de la formación de la placenta madura. La fumonisina B₁ (FB₁) radiomarcada atraviesa la placenta en formación, lo que origina la acumulación de bases esfingoides libres en la placenta y embriones, el resultado indica que la fumonisina inhibe la ceramida sintetasa en el embrión en desarrollo. Tanto la incidencia de los DTN en los ratones como el grado de perturbación del metabolismo de los esfingolípidos dependen de la cepa del ratón, lo que indica un posible vínculo genético entre la inducción a los DTN y la perturbación del metabolismo de los esfingolípidos (Gelineau-van Waes et al., 2005).

Los estudios realizados posteriormente mostraron que era posible detectar niveles elevados de derivados 1-fosfato de bases esfingoides en el hígado de los fetos de ratones gestantes cuya alimentación contenía FB₁ (Riley et al., 2006).

Los niveles de esfinganina 1-fosfato en los fetos de cepas de ratones predispuestos a los DTN fueron mucho más elevados que en las cepas resistentes. Estudios más recientes en ratones han demostrado que el análogo FTY720 de base esfingoides también puede inducir a incidencias elevadas de DTN en las cepas de ratones predispuestas después de una exposición oral durante el periodo de cierre del tubo neural (6,5–8,5 días de gestación). Tanto la esfinganina libre como el FTY720, son fosforilados por la esfingosina quinasa para formar la esfinganina 1-fosfato y el FTY720 1-fosfato, que se pueden acumular a niveles muy elevados en la sangre materna y la placenta de los ratones de la cepa pertenecientes a líneas predispuestas, tratados con la FB₁ y FTY720, respectivamente (Gelineau-van Waes et al., 2012). En ratones gestantes tratados con FTY720, tanto el FTY720 como el FTY720 1-fosfato, se acumulan en los embriones que presentan una exencefalia, examinados a los 9,5 días de gestación (Gelineau-van Waes et al., 2012). Estos resultados proporcionan una prueba de que, en principio, además de la inhibición del transporte de los folatos, los derivados 1-fosfato de bases esfingoides también juegan un papel importante en la inducción de DTN en ratones tratados con fumonisinas.

Tratadas *in vitro* con la FB₁, las células madre neuroepiteliales derivadas de células madre embrionarias humanas, acumulan las bases esfingoides libres y la esfinganina 1-fosfato, que se conoce perturban las vías de señalización en estas células (Callihan et al., 2012). La inhibición de la ceramida sintetasa para la fumonisina ha sido también demostrada en otras células humanas en cultivo primario (células endoteliales de la vena umbilical humana y queratinocitos epidérmicos). Por lo tanto,

la fumonisina es un inhibidor de la ceramida sintasa en las células humanas *in vitro*, y (como en el ratón *in vivo*), la esfinganina acumulada puede ser metabolizada en esfinganina 1-fosfato altamente activa biológicamente.

Tomados en conjunto, los resultados de los estudios *in vivo* en ratón y de los estudios con células humanas *in vitro* apoyan la hipótesis según la cual la fumonisina podría inhibir la ceramida sintasa y alterar el metabolismo de los esfingolípidos, si ésta logra penetrar el embrión en desarrollo. También es posible que las bases esfingoides y sus derivados 1-fosfatos bioactivos, presentes en concentraciones muy altas en la sangre, puedan atravesar la placenta o actuar indirectamente sobre la estructura vascular y perturbar el desarrollo embrionario.

Numerosos estudios de alimentación efectuados en animales de granja y de laboratorio han documentado la relación dosis-dependiente entre la exposición a las fumonisinas y los niveles en la sangre y los tejidos de los principales esfingolípidos, conocidos por regular los procesos fisiológicos y los sistemas de señalización, y por jugar un papel esencial para la salud de los animales (Marasas et al., 2004). Muchos procesos son afectados por la alteración de los niveles de esfingolípidos bioactivos y un gran número de ellos cumple un papel fundamentales para la salud de la madre, del feto en desarrollo, de los recién nacido y de la camada. Por ejemplo, los esfingolípidos complejos y sus metabolitos son esenciales, entre otros, para la absorción intestinal de nutrientes (Jennemann y Gröne, 2013), la vía de señalización de la insulina y del receptor IGF-1 (IGF-1R) (Martin et al., 2009; Park et al., 2014), la circulación de linfocitos (Pappu et al., 2007), la integridad de la barrera hematoencefálica y del

endotelio vascular (Cannon et al., 2012; Cruz-Orengo et al., 2014) y para la acetilación de histonas (Hait et al., 2009).

Exposición *in utero* a la fumonisina en los seres humanos: lagunas científicas y necesidades en materia de investigación

Como se señaló anteriormente, en las regiones del mundo donde el maíz es un alimento básico en la dieta y donde existe una exposición crónica a las fumonisinas, las tasas de DTN son a menudo muy elevadas. Por ejemplo, en Sudáfrica, una alta incidencia de DTN ha sido reportada en zonas rurales de Transkei (61/10.000) y en las zonas rurales de la provincia de Limpopo (35/10.000). Por el contrario, la incidencia es mucho menor en las comunidades urbanas del Cabo (1,06/10.000), de Pretoria (0,99/10.000) y Johannesburgo (1,18/10.000) (Marasas et al., 2004). Las dificultades encontradas para procesar con precisión las tasas de DTN de base poblacional, particularmente en los países de ingresos bajos y medios, complican la evaluación en las regiones donde la exposición a las fumonisinas es elevada.

Existen numerosas lagunas en la comprensión de la exposición *in utero* a las fumonisinas y de sus repercusiones en la salud del niño. Los estudios en ratones han revelado que los DTN son el resultado de la exposición a una etapa muy temprana del desarrollo fetal. Actualmente no existen datos que demuestren la capacidad de las fumonisinas de cruzar la placenta humana en formación, como es el caso en los ratones. Es poco probable que la fumonisina sea detectable en la sangre del cordón umbilical, dada la pequeña cantidad que ha sido

detectada en la sangre de los animales después de la exposición a niveles relativamente altos de fumonisina (Riley y Voss, 2006; Bulder et al., 2012) y la rapidez con la que se borra la FB₁ de la orina humana (Riley et al., 2012), lo que sugiere que su vida media en el cuerpo humano es muy corta.

Incluso si se puede demostrar la inhibición de la ceramida sintasa por la fumonisina,

la utilización de un aumento de las tasas de esfinganina 1-fosfato en la sangre como biomarcador, tiene la desventaja de funcionar bien sólo para comparar grupos en los que el nivel de exposición también ha sido clasificado como alto o bajo de acuerdo a la tasa de FB₁ urinaria.

Los progresos en una mejor comprensión de las posibilidades de exposición *in utero* a la fumonisina o a sus metabolitos bioactivos, los esfingolípidos, en los seres humanos, depende del descubrimiento de nuevos biomarcadores que tengan una vida media más larga o que reflejen una exposición a largo plazo. La vida media de los derivados 1-fosfato de bases esfingoides en la sangre humana es probablemente muy corta, si se toma como base la vida media del FTY720 1-fosfato y de los derivados esfingoides en la sangre de los ratones (Gelineau-van Waes et al., 2012; Riley et al., 2015). Los estudios en ratas y ratones muestran que la subida de esfinganina y de esfinganina 1-fosfato libres, tiene una vida media más larga que la de la FB₁ en la sangre o en la orina; sin embargo, estas tasas elevadas sólo persisten de unos pocos días a una semana antes de regresar al mismo nivel de aquellos de los controles (Bulder et al., 2012; Riley et al., 2015).

En los modelos animales, la fumonisina inhibe el transporte de

folatos. Los estudios han demostrado repetidamente que la administración de suplementos de folato reduce la incidencia de la DNT en los humanos. Así pues, será necesario efectuar estudios para saber si el aporte de micronutrientes, vitaminas y folatos es suficiente en las poblaciones en las que el maíz es el alimento de base, con el fin de orientar las acciones pedagógicas que buscan mejorar el estado nutricional de las mujeres. Esta información también será útil para el diseño de

estrategias encaminadas a proporcionar suplementos alimenticios a nivel individual o comunitario.

Igualmente se ignoran las posibles consecuencias de la exposición *in utero* a las fumonisinas o a tasas elevadas de derivados 1-fosfato de base esfingoide para la salud del niño en la primera infancia o más adelante en la vida. Los estudios efectuados sobre el modelo de ratón han permitido identificar varios marcadores y objetivos moleculares en los embriones de ratones tratados con

fumonisininas, pero su relevancia para la exposición humana aún es desconocida.

En las regiones donde el maíz es la base de la alimentación, será necesario tener en cuenta desde ahora la posibilidad de exposición simultánea a otras micotoxinas, y en particular a las aflatoxinas, en los estudios que busquen descubrir cualquier posible vínculo entre la exposición materna a las fumonisinas y la toxicidad en materia de reproducción y de problemas de crecimiento en el niño.

Efectos de las aflatoxinas y fumonisinas sobre el sistema inmunitario y la función intestinal

Pocos estudios han sido efectuados en seres humanos en lo que concierne al impacto de las aflatoxinas sobre el sistema inmunológico. Aquellos que están disponibles sugieren que sus efectos son similares a los observados en modelos animales pertinentes (IARC, 2002; Turner et al., 2003; Wild y Gong, 2010). De hecho no existe ningún estudio sobre el efecto de la fumonisina, sola o asociado a la aflatoxina, en la función inmunitaria en poblaciones de niños altamente expuestos. Dada la prevalencia de las exposiciones a las micotoxinas en las poblaciones vulnerables a las enfermedades infecciosas, es necesario diseñar y llevar a cabo estudios sobre el impacto de las aflatoxinas y fumonisinas, solas o en combinación, sobre el sistema inmunológico y la integridad intestinal.

Aflatoxinas

Los estudios *in vivo* efectuados en cerdos indican que la exposición a la aflatoxina B₁ (AFB₁) es capaz de activar las citoquinas a niveles relativamente bajos (~0,9 mg de AFB₁/kg de alimento) (Meissonnier et al., 2008). En las ratas Fischer 344, los niveles de interleucina-1 (IL-1), producida por los macrófagos peritoneales, se incrementaron 1 día después de una única inyección de 1 mg de AFB₁/kg de peso corporal (pc) (Cukrová et al., 1992). En otro estudio, también en ratas Fisher, se alimentó a los animales destetados con dietas alternativamente sin AFB₁ o que contenían de 0 a 1,6 ppm de AFB₁, cada 4 semanas durante 40 semanas, o una dieta que contenía 1,6 ppm de AFB₁ (~0,1 mg/kg de pc/día) administrada de forma continua. Los porcentajes de

células T y B en el bazo se vieron afectadas tras la administración cíclica. Un aumento significativo de la producción de IL-1 y de IL-6 por los linfocitos en cultivo fue observado durante el segundo ciclo de AFB₁ (12 semanas) y del segundo ciclo de “sin” (16 semanas) para las dosis más elevadas. Después de 8 semanas de administración continua e intermitente de AFB₁, se observaron infiltrados inflamatorios en el hígado, cuyo tamaño y número aumentaron a 12 semanas en los dos grupos que recibían las dietas con las dosis de 1,6 ppm, al mismo tiempo que se observó un pico de producción de IL-1 y de IL-6 (Hinton et al., 2003).

La administración de AFB₁ por sonda a ratas Fisher, a tasas de 5–75 mg/kg de pc durante 1 semana dio como resultado una disminución dosis-dependiente de la proporción de

células T CD8+ y de células asesinas naturales (NK) CD3-CD8a+ en el bazo. A esto se sumó una inhibición general de la expresión de IL-4 y del interferón gamma (IFN- γ) por las células T CD4+, y por las células CD8a+, y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por las células NK. Estos resultados indican que la AFB₁ provoca respuestas inflamatorias mediante la inducción de la expresión de citoquinas (Qian et al., 2014).

Los estudios efectuados sobre líneas celulares muestran que la AFB₁ inhibe la viabilidad de las células madre hematopoyéticas y la quimiotaxis de neutrófilos inducida por IL-8 (Roda et al., 2010; Bruneau et al., 2012). Estos efectos, aunque identificados *in vitro*, probablemente hacen parte del mecanismo responsable de la alteración de la fagocitosis y la actividad bactericida por la AFB₁ observada *in vivo* en los modelos animales. La alteración de la función de las células blancas de la sangre es probablemente responsable de infecciones bacterianas y fúngicas más prolongadas y severas con una amplificación de la inflamación. Un aumento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias fue reportado en los humanos, asociado a la exposición a la AFB₁ (Jiang et al., 2005). Sin embargo, no está claro si esta activación de la expresión de citoquinas es predominantemente directa o indirecta (como consecuencia de la infección y/o inflamación prolongada). La activación directa de las citoquinas podría resultar del aumento de la relación del factor de transcripción o del aumento de la estabilidad del ARN mensajero (ARNm). Por otra parte, la activación de las citoquinas podría resultar de la presencia de una infección en el huésped debilitado. La alteración del sistema inmunitario, en un contexto de exposición a la AFB₁, ha sido

asociado a un aumento de viremias y parasitemias, a una acentuación de la sensibilidad a la infección y a una disminución de la respuesta a las vacunas en los animales (Bondy y Pestka, 2000; Meissonnier et al., 2006).

El intestino funciona como una barrera selectivamente permeable, colocando al epitelio mucoso en el centro de las interacciones entre la mucosa y el contenido luminal, en el que se encuentran los antígenos alimentarios, los productos microbianos y los nutrientes (Groschwitz y Hogan, 2009; Turner, 2009). Es en el intestino que los diferentes mecanismos inmunitarios participan en la defensa contra los patógenos. Las toxinas que alteran la integridad del epitelio intestinal tienen probablemente un impacto sobre la absorción de los nutrientes y líquidos restringiendo el acceso de los antígenos lumenales al medio interno. Cualquier alteración de la capa celular ocasiona un aumento de su permeabilidad. Algunos estudios sobre el impacto de la AFB₁ de origen alimentario sobre la función intestinal en los modelos animales pertinentes, han sido publicados recientemente (Grenier y Applegate, 2013). La línea celular Caco-2 (células del epitelio colorrectal humano) es comúnmente utilizada como modelo *in vitro* de la integridad intestinal. En este modelo, la aflatoxina (150 μ M) provoca una disminución de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) (Gratz et al., 2007).

Fumonisin

Se realizaron dos estudios en ratones BALB/c, que recibieron una inyección subcutánea cotidiana de 2,25 mg/kg de pc de fumonisin B₁ (FB₁) durante 5 días. El tratamiento con FB₁ originó, únicamente en las hembras, una reducción notable

del peso del bazo del timo, así como un aumento de la población de células de linfocitos T y una disminución importante de la población de células inmaduras doble positivo (CD4+/CD8+) en el timo (Johnson y Sharma, 2001). En un segundo estudio efectuado bajo las mismas condiciones, el tratamiento con FB₁ redujo notablemente los niveles de inmunoglobulina G (IgG) en el plasma en los ratones hembra, mientras que en los ratones macho el efecto fue mucho menor. Además, la proliferación de los linfocitos T inducida por la concanavalina A y la fitohemaglutinina, se redujo considerablemente en los ratones hembra expuestos a la FB₁. Los resultados de este estudio sugieren que la FB₁ ejerce un efecto inmunosupresor en los ratones. La magnitud del efecto depende en gran medida del sexo, los ratones hembra son más susceptibles que los ratones macho (Johnson et al., 2001).

Varios estudios han demostrado que la fumonisin altera la integridad de la barrera intestinal (Bouhet et al., 2004) y la respuesta inmunitaria, afectando la salud de los animales. Entre los efectos sobre la respuesta inmunitaria figuran las alteraciones de la expresión de las citoquinas, la disminución de los títulos de anticuerpos en respuesta a la vacunación, y el aumento de la sensibilidad a infecciones secundarias (Bulder et al., 2012). En los cerdos, la exposición oral a las fumonisin da lugar a una disminución de los títulos de anticuerpos después de la vacunación y una mayor sensibilidad a las infecciones secundarias que varían en función del sexo (Oswald et al., 2003; Halloy et al., 2005; Marin et al., 2006). En otro estudio, a los cerdos se les administraron dosis de 1,5 mg/kg de pc de fumonisin durante 7 días. Este tratamiento produjo una disminución significativa

de la expresión de ARNm de IL-4 en el bazo y los ganglios linfáticos mesentéricos (Taranu et al., 2005). En este mismo estudio, los lechones fueron alimentados durante 28 días con raciones de 8 mg de FB₁/kg. Al octavo día los animales recibieron una inyección subcutánea de Agavac, una vacuna elaborada a partir de diversas cepas de *Mycoplasma agalactiae* inactivadas con formol, y una inyección de refuerzo 2 semanas más tarde. En los animales cuya alimentación estaba contaminada, los títulos de anticuerpos específicos de *M. agalactiae* inducidos por la vacunación eran más bajos que en los animales testigo. En cambio, la ingestión de alimentos contaminados no tuvo ningún efecto sobre la concentración sérica de las subclases de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM). Los autores concluyeron

que la FB₁ alteró el perfil de las citoquinas, que a su vez afectó la respuesta de anticuerpos (Taranu et al., 2005).

La ingestión crónica de ~0,25 mg/kg de pc de fumonisinas con los alimentos, ocasionó una alteración del intestino en los cerdos, en comparación con los animales control: atrofia multifocal con fusión de vellosidades, necrosis apical de las vellosidades, vacuolización citoplasmática de enterocitos, y edemas de lámina propia del tejido intestinal. Los animales tratados también presentaron una dilatación de los vasos linfáticos y prominencia de los folículos linfoides (Bracarense et al., 2012). No se proporcionó ninguna información sobre el impacto funcional de estos cambios morfológicos. La modulación de la producción de citoquinas intestinales también fue observada en otros

estudios con cerdos expuestos a la fumonisina, así como en líneas celulares intestinales (Bouhet et al., 2006; Bracarense et al., 2012). Por lo menos dos estudios en ratones han mostrado que el tratamiento con FB perturba el metabolismo de los esfingolípidos en el intestino delgado. En uno de estos estudios la FB fue inyectada por vía subcutánea (una dosis única de 25 mg/kg de pc), mientras que en el otro fue administrada por sonda oral (una dosis única de 25 mg/kg de pc) (Enongene et al., 2000, 2002). Este trabajo ilustra la importancia del papel de los esfingolípidos y de sus metabolitos presentes en el intestino en la inflamación y la función de barrera, así como en la regulación de la respuesta inflamatoria asociada a la sepsis microbiana y al choque tóxico (Enongene et al., 2000, 2002).

Estrategias de intervención que buscan reducir la exposición humana a las aflatoxinas y fumonisinas

En este capítulo se revisan una serie de intervenciones que buscan reducir la exposición a las aflatoxinas y/o fumonisinas, cuyo impacto benéfico en términos de salud ha sido demostrado a nivel comunitario, y que pueden ser implementados en zonas rurales de África y América Central. Las intervenciones varían en cuanto a los recursos necesarios, la complejidad y el alcance. Su aplicación efectiva depende de la voluntad política y del consenso social. Algunas intervenciones son complicadas y requiere la movilización de recursos considerables, y otras son de fácil implementación a escala comunitaria o incluso doméstica. Sin embargo, todas deben adaptarse a las particularidades culturales e individuales, y si éstas están dirigidas específicamente a las mujeres; todas deben apoyarse sobre una tecnología sólida y poder

ser implementadas de manera sostenible. Es necesario verificar previamente la eficacia de algunas de estas intervenciones en las zonas donde la exposición a las aflatoxinas es elevada.

Para identificar las intervenciones eficaces en los países de ingresos bajos y medios, el Grupo de Trabajo analizó los estudios que proporcionan evidencias fiables, directas o indirectas, de mejoras en la salud y de una reducción de los niveles de biomarcadores de las micotoxinas. Para evaluar las evidencias sobre las intervenciones en materia de salud pública, es conveniente examinar su credibilidad, así como su exhaustividad, y verificar si éstas son aplicables a nivel individual, comunitario o nacional. Las pruebas de “mejor calidad” (es decir, las que indican que una intervención está lista para su imple-

mentación) provienen de enfoques que han alcanzado una etapa avanzada de desarrollo, que mostraron efectos notables, y responden a las principales necesidades de las partes interesadas (Rychetnik et al., 2002). Quince intervenciones fueron clasificadas en una de estas cuatro categorías: (1) evidencias suficientes para la ejecución de la intervención, (2) necesidad de datos suplementarios sobre el trabajo de terreno, (3) necesidad de investigación formativa, y (4) ausencia de evidencia o ineficacia de la intervención. Así mismo, el Grupo de Trabajo elaboró recomendaciones relativas a la concepción de nuevos estudios y la posibilidad de realizarlos a mayor escala. Los resultados de estas evaluaciones se resumen en la Tabla 7.1. A continuación se muestra el análisis de diversas intervenciones.

Tabla 7.1. Síntesis de la evaluación efectuada por el Grupo de Trabajo de las intervenciones asociadas a la reducción de la exposición a las aflatoxinas y/o fumonisinas

Intervención	Categoría de pruebas ^a	Contexto	Lagunas/brechas (investigación/aplicación)	Combinaciones/problemas/comentarios
Diversidad alimentaria	— ^b	Reducción del carcinoma hepatocelular en función de la dosis	<ul style="list-style-type: none"> Inversión en cultivos apropiados para la región considerada, adaptados al clima y culturalmente aceptables 	Comentario: Difícil en situaciones de inseguridad alimentaria o en los países con inseguridad en términos de alimentos, tierras cultivables o de agua
Resistencia genética		Contaminación		
Aflatoxina en el maíz	3		<ul style="list-style-type: none"> Introducción de la resistencia en las líneas agrícolas Identificación de los genes de resistencia 	Combinación: Control biológico; prácticas agronómicas y poscosecha Problemas: Comunidad científica reducida; efectos significativos del medio ambiente en la expresión fenotípica; la resistencia es poligénica
Fumonisina en el maíz	2		<ul style="list-style-type: none"> Introducción de la resistencia en las líneas agrícolas Identificación de los genes de resistencia 	Combinación: Prácticas agrícolas y poscosecha Problemas: Comunidad científica reducida; efectos significativos del medio ambiente en la expresión fenotípica; la resistencia es poligénica
Aflatoxina en el maní	4		<ul style="list-style-type: none"> Identificación de fuentes de resistencia Introducción en las líneas agrícolas 	Combinación: Control biológico, prácticas agrícolas y poscosecha Problemas: Efectos significativos del medio ambiente en la expresión fenotípica en vastas zonas; comunidad científica reducida; la resistencia es poligénica y está mal descrita
Control biológico		Contaminación		
Cepas no toxigénicas	2		<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia y consecuencias de las recombinaciones genéticas Constancia de la eficacia evaluada en diferentes zonas geográficas y con diferentes usuarios 	Combinación: Prácticas agrícolas y poscosecha Comentario: Investigación transnacional en curso en África y en los Estados Unidos
Prevención primaria		Relación dosis–resultado		
Arcillas esmectita dioctaédrica	2		<ul style="list-style-type: none"> Dosis y duración sobre la eficacia y la inocuidad Efectos en lactantes, niños y mujeres embarazadas 	Combinación: Arcilla modificada con clorofilina y otros agentes capaces de retener las toxinas Problema: Estrategias de formulación Comentarios: Posibilidad de una mayor eficacia durante las epidemias; oportunidad de mitigar la acción de aflatoxinas y fumonisinas
Clorofilina	2			
<i>Lactobacillus</i>	3			
Glucano extraído de la levadura	4			
Poscosecha		Relación dosis–efecto/contaminación		
Conjunto de medidas (paquete)	1		<ul style="list-style-type: none"> Le transmisión de conocimientos es cultural Necesidad de desarrollar módulos en colaboración con los agricultores, servicios de extensión agrícola, líderes tradicionales, grupos religiosos, trabajadores de la salud y la sociedad civil 	Comentarios: Lista para ser implementada; un conjunto de medidas para aplicar en los casos de exposición crónica; para poner en práctica de manera conjunta como un “paquete de intervenciones multifactorial”
Clasificación	1		<ul style="list-style-type: none"> Realizado en todos los cultivos para todas las cosechas, pero necesita de educación sobre las mejores prácticas en los pueblos 	Problema: Suerte/destinación de los alimentos rechazados Comentario: Importante para los complementos alimenticios
Nixtamalización	1		<ul style="list-style-type: none"> Requiere tener suficiente agua para el lavado No ha sido adaptada para África y Asia 	

Tabla 7.1. Síntesis de la evaluación efectuada por el Grupo de Trabajo de las intervenciones asociadas a la reducción de la exposición a las aflatoxinas y/o fumonisinas (continuación)

Intervención	Categoría de pruebas ^a	Contexto	Lagunas/brechas (investigación/aplicación)	Combinaciones/problemas/comentarios
Quimiopreención		Relación dosis–efecto		
Extractos de brotes de brócoli	2		<ul style="list-style-type: none"> Hasta la fecha, necesidad de ampliar de ensayos clínicos de eficacia de fase II a intervenciones a más largo plazo Transposición a los alimentos locales culturalmente aceptables que contengan estos inductores enzimáticos Hasta la fecha, solamente estudios de biomarcadores; ningún estudio cuyos resultados se basen en criterios de salud 	Comentario: Se puede utilizar en caso de exposición aguda; plantas nativas; diversificación alimentaria
Dithioléthiones	2			
Polifenoles del té verde	2			

^a Categorías de pruebas de la eficacia de las intervenciones de salud pública: (1) suficientes para la ejecución de la intervención, (2) necesidad de datos suplementarios sobre el trabajo de terreno, (3) necesidad de investigación formativa, y (4) ausencia de evidencia o ineficacia de la intervención.

^b Se trata de una intervención validada (ver texto), pero que no es posible clasificar en la categoría 1 (evidencias suficientes para su ejecución), debido a su complejidad que la hace inaplicable en la mayoría de situaciones.

Regulación

A pesar de que no son considerados explícitamente como intervenciones, los marcos reglamentarios empresariales, internacionales y gubernamentales pueden ser un importante motor de liderazgo en la reducción de los niveles de micotoxinas en la alimentación humana y animal. Con respecto a la seguridad alimentaria, la implementación de una regulación comienza en el sector empresarial, tanto para los cultivos destinados a la alimentación doméstica como para aquellos destinados a la exportación (Reardon et al., 1999; Kussaga et al., 2014). Con la puesta en marcha de las capacidades, el establecimiento de marcos y estructuras legales para garantizar su aplicación, los niveles de contaminación en los cultivos con el tiempo disminuyen. Sin embargo, el impacto positivo sobre los agricultores de subsistencia se limita generalmente, con los beneficios en general, a los grandes agricultores (Hansen y Trifković, 2014).

Cuando existe un marco legal, las estrategias de intervención son generalmente sólidas y la exposición de origen alimentario es baja. Cuando los sistemas de regulación aún no son completamente funcionales, el primer objetivo debe ser su desarrollo y aplicación. La aplicación de la legislación sobre la seguridad alimentaria es esencial para la salud pública y la viabilidad económica, que es el motor del desarrollo y de la utilización sostenible de las técnicas de intervención.

Atenuación de la exposición humana a las micotoxinas gracias a la diversidad alimentaria

La diversidad alimentaria es una excelente forma de mejorar la nutrición y la salud (FAO, 1997; Frison et al., 2006; Lovo y Veronesi, 2014). Una alimentación saludable se define por el número de alimentos diferentes, las cantidades y el valor nutricional de estos alimentos disponibles para el consumo (Drescher et al., 2007). Los datos alimentarios

de la República Unida de Tanzania permitieron estimar el efecto de la diversificación de cultivos sobre el crecimiento infantil así mismo ofrecieron una idea clara del impacto positivo y significativo sobre el estado nutricional de los niños, especialmente de las niñas y de la altura de los niños (Lovo y Veronesi, 2014).

La falta de diversidad alimentaria está directamente relacionada al nivel de exposición a micotoxinas. En zonas rurales de África y ciertas partes de América Latina, un alto porcentaje de calorías proviene del maíz, que está comúnmente contaminado por aflatoxinas y/o las fumonisinas. En África oriental, la exposición a las aflatoxinas está directamente correlacionada con el consumo diario de maíz, y la exposición a las fumonisinas proviene casi en su totalidad del maíz (Kimanya et al., 2008). Otra fuente importante de exposición a la aflatoxina es el consumo de maní (Liu y Wu, 2010; IARC, 2012). El acceso a una mayor variedad de alimentos reducirá el riesgo de exposición al disminuir el aporte de estos

alimentos comúnmente contaminados (Groopman et al., 2008). La sustitución de los alimentos con alto riesgo de contaminación por micotoxinas por alimentos con un menor riesgo, permitiría mejorar el acceso a una alimentación con mayor valor nutricional.

Lo ocurrido en Qidong, China, constituye un excelente ejemplo de la mejora de la salud al pasar de una fuente alimentaria con alto riesgo de contaminación por aflatoxinas a una de bajo riesgo. El gobierno había impuesto el consumo exclusivo de productos cultivados localmente y había prohibido el intercambio de productos alimenticios entre regiones, los habitantes del condado de Qidong se vieron obligados a producir y consumir maíz principalmente durante varias décadas. La liberalización de la política comercial entre provincias les permitió importar arroz de otras regiones de China, y de sustituir el maíz como alimento base. Como el nivel de contaminación del arroz por aflatoxinas es mucho menor que el del maíz, la exposición a las mismas disminuyó y se observó una caída de la incidencia del cáncer de hígado (Chen et al., 2013).

La diversidad alimentaria y el riesgo de exposición también pueden derivarse de factores socioeconómicos. En África occidental, Egal et al. (2005) informaron que la frecuencia media de consumo de maíz es de 5 a 7 días por semana. El maíz es actualmente el cereal de base más común; este ha reemplazado los cereales tradicionales como el sorgo y el mijo, y otros alimentos ricos en almidón (Miracle, 1966). El consumo de maní, es otra fuente común de aflatoxinas, está positivamente correlacionada a las variables que reflejan el nivel económico de la madre y del hogar, y varía en función de la zona agroecológica. En Ghana, Shuaib et al.

(2012) mostraron una relación negativa entre el ingreso de las mujeres y los niveles de biomarcadores de la aflatoxina en la sangre. Se podría pensar entonces que el aumento del poder adquisitivo podría favorecer la diversificación de la selección alimenticia.

El cambio las preferencias alimentarias, en ausencia de limitaciones económicas, pueden ser una cuestión de campañas promocionales y de acciones de concientización. Sin embargo, cambiar las preferencias y el modo de acceso a los alimentos para las poblaciones que viven en condiciones de inseguridad alimentaria supone un enorme desafío. En 1950, el sorgo y el mijo eran la principal fuente de almidón en la dieta en África subsahariana (40%), seguidos por la mandioca (30%) y el maíz (15%) (Miracle, 1966). La sustitución de los cereales tradicionales por el maíz obedece a una tendencia mundial; en los últimos 50 años, el consumo de sorgo y mijo ha disminuido en un 50% y el consumo de mandioca en un 40% (Khoury et al., 2014). Esta evolución pudo desempeñar un papel importante en el aumento de la exposición a las aflatoxinas. En África occidental, por ejemplo, las concentraciones de aflatoxinas en el mijo perla y el sorgo son sustancialmente inferiores a las de maíz (Bandyopadhyay et al., 2007).

Resistencia genética del maíz a la contaminación por aflatoxinas y fumonisinas

Aflatoxinas

Ciertas variedades de maíz presentan una resistencia genética a contaminación por aflatoxinas y fumonisinas, pero estas resistencias son complejas e implican múltiples genes. Sería necesario poder integrar estos genes de resistencia,

mediante ingeniería genética, en genotipos aceptables desde el punto de vista agroeconómico (Moreno y Kang, 1999; Eller et al., 2008; Warburton et al., 2013; Zila et al., 2013; Warburton y Williams, 2014).

La resistencia a los insectos que se alimentan de las espigas se asocia con una disminución de los niveles de aflatoxinas y fumonisinas (Miller, 2001; Munkvold, 2003). La expresión transgénica de toxinas del *Bacillus thuringiensis* (Bt) permite reducir los daños causados por los insectos y la contaminación por fumonisinas (de la Campa et al., 2005; Barros et al., 2009; Ostry et al., 2010; Abbas et al., 2013; Pray et al., 2013). Sin embargo, la eficacia de Bt en cuanto a la reducción de la contaminación por aflatoxinas no ha sido establecida (Abbas et al., 2013).

El análisis histológico, proteómico y transcriptómico de la interacción entre el hongo y los granos de maíz mostró sorprendentes similitudes con otros sistemas bien caracterizados, lo que sugiere que podría ser posible obtener variedades de maíz resistentes. Las nuevas tecnologías genéticas junto con las estrategias de mejora de los cultivos y del fenotipo, han aumentado considerablemente el número de marcadores genéticos asociados a la resistencia a las aflatoxinas y fumonisinas y han permitido identificar los genes y proteínas que podrían estar asociados a la resistencia (Lanubile et al., 2010; Brown et al., 2013; Campos-Bermudez et al., 2013; Dolezal et al., 2013, 2014; Warburton y Williams, 2014). Se ha avanzado en la selección de líneas parentales de maíz resistentes a la acumulación de aflatoxinas, que muestran alta resistencia y pueden ser reproducidas en diferentes ambientes (Mayfield et al., 2012; Williams y Windham, 2012). Fuentes adicionales de resistencia han sido identificadas por el

Germplasm Enhancement of Maize Project (Proyecto de mejoramiento genético del maíz), programa público-privado que utiliza germoplasma exótico proveniente del mundo entero, especialmente del Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y Trigo (CIMMYT) (Li et al., 2002; Henry et al., 2013). La utilización de una colección reducida representativa de la diversidad del maíz, constituida a partir de líneas de hibridación de los programas de selección de todo el mundo (Flint-García et al., 2005), ha permitido identificar más de 30 líneas que muestran una buena resistencia a las micotoxinas en siete ambientes diferentes (Warburton et al., 2013; Warburton y Williams, 2014). Estas líneas de germoplasma de maíz están a disposición del público, y varias ya han sido incluidas en un proyecto que involucra a la Agencia Internacional para el Desarrollo y el Ministerio de la Agricultura de Estados Unidos (USAID/USDA) y dos centros del Grupo consultivo para la investigación agrícola internacional (CGIAR), con el objetivo de desarrollar variedades híbridas resistentes (Warburton y Williams, 2014). Como parte de una estrategia de colaboración Estados Unidos-África, el Instituto Internacional de Agricultura Tropical (IITA) y el USDA obtuvieron seis líneas endogámicas adaptadas a África con una mayor resistencia a la acumulación de aflatoxinas (Menkir et al., 2006, 2008).

En resumen, ya se están utilizando híbridos de maíz con una mayor resistencia al *Aspergillus flavus* y a las aflatoxinas, pero su nivel de resistencia aún no es suficiente para limitar la contaminación por aflatoxinas de ciertos campos a niveles aceptables. Mediante estudios de perfiles de expresión genética se han identificado genes que están probablemente asociados a la resistencia y que resultaría conveniente

evaluar el papel que desempeñan en la resistencia a la contaminación por aflatoxinas.

Fumonisin

Se han identificado numerosos genotipos con una cierta resistencia a la acumulación de fumonisin (Mesterházy et al., 2012; Santiago et al., 2013), incluyendo las líneas de germoplasma adaptadas a Argentina (Presello et al., 2011), África Central y Occidental (Afolabi et al., 2007) y Sudáfrica (Small et al., 2011), pero no se dispone de ningún híbrido con una resistencia suficiente. La heredabilidad de la resistencia a la acumulación de fumonisin es más alta que para la aflatoxina (Zila et al., 2013). Una correlación genotípica desde moderada a elevada entre el enmohecimiento de la espiga y el contenido de fumonisin sugiere que la resistencia al hongo y la producción de fumonisin puede estar estrechamente ligada (Eller et al., 2008; Presello et al., 2011; Zila et al., 2013). Esta correlación ha permitido la selección de la resistencia a la acumulación de fumonisin basado en el índice del enmohecimiento Robertson et al., 2006; Eller et al., 2008; Santiago et al., 2013), permitiendo que el cribado sea más rápido y menos costoso.

Los estudios de asociación sobre la totalidad del genoma, realizados a partir de la colección reducida representativa de la diversidad genética del maíz, permitieron identificar tres nuevos locus correspondientes con 3-12% de las variaciones genéticas asociadas a la resistencia al enmohecimiento de la espiga (Zila et al., 2013). Tres genes que podrían estar implicados en las resistencias están localizados cerca de los marcadores genéticos. El gran número de marcadores genéticos disponibles en las colecciones de recursos genéticos permite la

disección de los rasgos cuantitativos complejos, tales como la resistencia a la acumulación de micotoxinas.

La acumulación de la fumonisin es sistemáticamente reducida en el maíz híbrido Bt resistente a los daños causados por los insectos. Esto puede ayudar a hacer la diferencia entre los productos de maíz que son relativamente seguros y los que no lo son (de la Campa et al., 2005; Pray et al., 2013).

Resistencia genética del maní a la contaminación por aflatoxina

La resistencia genética del maní a la contaminación por aflatoxina es compleja: la heredabilidad es de baja a moderada, la correlación entre el crecimiento de mohos y la contaminación por aflatoxinas es baja, y los resultados de ensayos en semillas *in vitro* no se correlacionan con los de los ensayos de campo (Holbrook et al., 2008; Arunyanark et al., 2010; Girdthai et al., 2010b; Hamidou et al., 2014).

Se dispone de germoplasmas con una cierta resistencia, pero los genotipos responden de manera diferente dependiendo del lugar, debido a las interacciones entre el genotipo y el ambiente sobre la contaminación por aflatoxina (Liang et al., 2006; Arunyanark et al., 2010; Girdthai et al., 2010a, 2010b; Hamidou et al., 2014).

El estrés originado por la sequía es uno de los factores ambientales cuyo efecto es importante, y numerosos programas se han centrado sobre la selección de la tolerancia a la sequía para mejorar la resistencia a la contaminación por aflatoxina. Un estudio de campo realizado en África Occidental examinó 268 genotipos en cuatro lugares diferentes y permitió confirmar que la contaminación por aflatoxina aumenta

con la intensidad del estrés por la sequía; sin embargo, los investigadores no mostraron una relación directa significativa entre la tolerancia a la sequía y la contaminación por la aflatoxina (Hamidou et al., 2014), lo que se debe probablemente al efecto de otros factores ambientales específicos de los sitios estudiados.

Una mejor comprensión de los mecanismos de resistencia debería ayudar a mejorar la selección de germoplasmas resistentes. Las secuencias genómicas de los dos progenitores diploides del maní están ahora disponibles (http://peanutbase.org/browse_search), y esto puede facilitar el mapeo molecular y la selección en función de la resistencia a las enfermedades.

Control biológico de las aflatoxinas

En los Estados Unidos, las estrategias de control biológico han sido desarrolladas para reducir la contaminación por aflatoxinas en semillas de algodón (Cotty, 1994), maní (Dorner y Lamb, 2006), maíz (Dorner et al., 1999) y pistachos (Doster et al., 2014) utilizando cepas de *A. flavus* que no producen aflatoxinas (es decir, cepas no toxigénicas). En la práctica comercial en los Estados Unidos, estas cepas no toxigénicas se aplican al campo durante el crecimiento de las plantas (Cotty, 1994; Dorner y Lamb, 2006). En condiciones adecuadas, la cepa introducida se propaga en todo el campo y reemplaza las cepas nativas toxigénicas (Mehl et al., 2012; Atehnkeng et al., 2014). Los productos utilizados en el control biológico pueden contener cepas provenientes de un sólo clon (Bock y Cotty, 1999) o de varias cepas diferentes, con el fin de facilitar su adaptación a las condiciones locales (Atehnkeng et al., 2014).

Se han identificado varios factores susceptibles de afectar la eficacia de este enfoque. El rocío y la humedad permitirán a las cepas no toxigénicas producir esporas durante varios días (o durante más tiempo si las condiciones propicias persisten). Si se sitúan las semillas en un suelo seco, es posible que no se realice de manera adecuada la producción de las esporas; éstas permanecerán inertes, pero viables, hasta que regrese la humedad (Bock y Cotty, 1999). La aplicación de las cepas no toxigénicas en el maíz puede resultar ineficaz si se realiza de manera tardía (después de la aparición de los pelos o barbas). En caso de lluvias fuertes poco después de la dispersión del inóculo, el producto de control biológico no puede quedar distribuido de manera uniforme sobre la superficie del campo. Abbas (2011) realizó una revisión crítica de la utilización de cepas no toxigénicas de *A. flavus* en los Estados Unidos, y concluyó que esta tecnología se está convirtiendo en una práctica útil para reducir las concentraciones de aflatoxinas en el maíz.

Control biológico en África

En un estudio realizado en Nigeria, la inoculación de una mezcla de cuatro cepas no toxigénicas endémicas de *A. flavus* durante 2 años seguidos, en explotaciones de maíz situadas en cuatro contextos agroecológicos diferentes, dio lugar a una reducción significativa de las concentraciones de aflatoxinas en la cosecha y después del almacenamiento (Atehnkeng et al., 2014). Al momento de la cosecha, la reducción del contenido de aflatoxina pasó de 57,2% (27,1 ppb en explotaciones no tratadas contra 11,6 ppb en explotaciones tratadas) a 99,2% (2.792,4 ppb en explotaciones no tratadas vs

23,4 ppb en explotaciones tratadas). Las cepas no toxigénicas quedaron en el maíz tratado, y las concentraciones de aflatoxinas en el grano después de un almacenamiento en malas condiciones, disminuyeron de 93,5% (956,1 ppb en maíz no tratado contra 66,2 ppb en maíz tratado) a 95,6% (2.408,3 ppb en maíz no tratado contra 104,7 ppb en el maíz tratado).

En Nigeria, un porcentaje similar de muestras de maíz estaban contaminadas tanto por aflatoxinas como por fumonisinas (Adetunji et al., 2014; Adetunji et al., 2014), situación que no es extraña. En situaciones donde las condiciones favorecen el desarrollo concomitante de aflatoxinas y fumonisinas en el campo, es necesario poder recurrir a intervenciones eficaces contra ambas toxinas. Pero aparte del maíz Bt, que aún no es ampliamente utilizado en África, existen pocas intervenciones capaces prevenir la fumonisina en el terreno. Ensayos preliminares han mostrado la posibilidad de desarrollar tratamientos de control biológico de *Fusarium verticillioides* (Sobowale et al., 2007).

La recombinación genética aplicada a *A. flavus* permite aumentar su diversidad (Olarte et al., 2012; Horn et al., 2014). La adquisición de genes de las toxinas es posible durante la recombinación que se produce durante la reproducción sexual, pero las consecuencias no son claras en lo que concierne el control biológico (Abbas et al., 2011). Hasta la fecha, los estudios realizados muestran que la producción de aflatoxina es un rasgo hereditario que no se pierde durante la recombinación sexual; Sin embargo, la hibridación entre las cepas tóxicas y no toxigénicas dio lugar a la producción de niveles bajos o negativos de aflatoxina para la descendencia (Olarte et al., 2012).

Producción de ácido ciclopiazónico por *A. flavus*

El ácido ciclopiazónico (ACP) ejerce un efecto tóxico e inmunosupresor sobre diversas cepas de ratones y ratas, así como en cerdos y aves de corral (Burdock y Flamm, 2000; De Waal, 2002; King et al., 2011). Una de las cepas comerciales no toxigénicas de *A. flavus* utilizadas en los Estados Unidos, la AF36, produce ACP. Es posible seleccionar cepas de *A. flavus* que no produzcan ni aflatoxina ni ACP (King et al., 2011). Antes de su utilización, es necesario encontrar un medio de reducir o eliminar la producción de ACP en las cepas utilizadas para el control biológico (Abbas et al., 2011; King et al., 2011).

Necesidades en materia de investigación

La utilización de cepas no toxigénicas para ayudar a controlar la presencia de aflatoxina en el maíz y el maní en África y en otras partes del mundo, requerirá de inversión para optimizar, adaptar e implementar esta tecnología de una manera sostenible.

Dado el gran número de investigaciones exploratorias en África, es necesario llevar a cabo estudios para evaluar el impacto de la recombinación genética en tasas bajas, y obtener información útil para la implementación de la tecnología en diversos entornos.

Clasificación

En los países desarrollados, es necesario utilizar las técnicas de clasificación y limpieza de los granos para reducir la contaminación por micotoxinas, especialmente en cereales contaminados por cornezuelo de centeno y en los frutos secos. Los esclerocios del

cornezuelo de centeno son eliminados separándolos de los granos por gravedad, una práctica que ha estado en vigor desde hace mucho tiempo. Para el maní, después de una limpieza elemental de la cosecha por los agricultores, clasificadores ópticos electrónicos de alta capacidad permiten retirar los granos contaminados por aflatoxinas (Whitaker et al., 2005). Para el maíz, los equipos de limpieza normales permiten reducir el contenido en aflatoxinas y fumonisinas de 50 a 60% (Malone et al., 1998; Pacin y Resnik, 2012), lo que es muy inferior a lo que se obtiene mediante clasificación manual (Brekke et al., 1975).

Poco después del descubrimiento de la aflatoxina en 1961, la clasificación se convirtió en una práctica regular y eficaz para mejorar la seguridad alimentaria del maní. La necesidad de encontrar medios eficaces para eliminar el maní contaminado impulsó los experimentos sobre las concentraciones de aflatoxinas del maní cuya cáscara no presentaba enmohecimientos visibles. Estos estudios revelaron que la clasificación visual permitía separar eficazmente, en el laboratorio, los granos más contaminados de los granos menos contaminados. Sin embargo, ciertos maníes que parecían sanos podían contener niveles importantes de aflatoxina (Cucullu et al., 1966). En los Estados Unidos, después de haber recibido 4 horas de formación sobre los indicios visuales de la contaminación por *Aspergillus*, se pidió a personas sin experiencia previa que clasificaran visualmente muestras de maní que habían sido clasificadas por inspectores federales que siguieron el procedimiento oficial, según su calidad (sanos, afectados, intermedios). Se observaron errores de clasificación en el lote de maní considerado como sano, errores que los autores atribuyeron

esencialmente a falsos positivos, con algunos falsos negativos y errores de muestreo (Dickens y Welty, 1969).

En 1968, el sistema de inspección de los Estados Unidos alcanzó una nueva etapa al introducir la búsqueda del *Aspergillus* mediante el examen visual de los granos afectados. Después de su formación, cada inspector recibió una carpeta con dos series de fotografías a color que mostraban lo que debían buscar y lo que no era necesario buscar. Mientras los métodos actuales de inspección se desarrollaban, este enfoque elemental fue de mucha utilidad (Goldblatt, 1973). Whitaker et al. (1998) demostraron que la clasificación visual del maní constituía una primera medida reglamentaria de aplicación práctica. Ellos encontraron que los granos maduros y los semigranos sanos tenían aproximadamente el 7% del contenido de aflatoxinas, los granos contaminados contenían el resto. Estudios sobre la clasificación manual de los granos de maíz contaminados por las toxinas de *Fusarium* muestran que estas estrategias funcionan mejor cuando se imparte una formación continua (Desjardins et al., 2000; van der Westhuizen et al., 2010). Un estudio realizado en Filipinas encontró que la clasificación manual de los lotes de maní en bruto permitía reducir la concentración de aflatoxinas, que pasaba de 300 ng/g a 15 ng/g (Galvez et al., 2003). Las investigaciones realizadas en Kenia (y en Haití) demostraron que la clasificación manual del maní comprado en mercados locales podría reducir aproximadamente en un 98% las concentraciones de aflatoxinas en los lotes (Filbert y Brown, 2012).

En el caso del maíz en África, la clasificación manual es moderadamente eficaz a nivel de los pueblos para separar los lotes de granos en los que el contenido de aflatoxina es

menor. Según un estudio realizado en Benín, la extracción manual de granos visiblemente mohosos, afectados por los insectos y rotos, ha permitido reducir en un 40% las concentraciones de aflatoxinas (Fandohan et al., 2005). Los estudios realizados en Sudáfrica y en la República Unida de Tanzania han demostrado que la clasificación manual de los granos de maíz por los agricultores locales, mediante la eliminación de los granos visiblemente infectados o dañados, reduce en un 20% las concentraciones de (Kimanya et al., 2009; van der Westhuizen et al., 2010).

La voluntad de clasificar manualmente los granos y frutos secos depende de los suministros disponibles (Kimanya et al., 2008; van der Westhuizen et al., 2010; y las referencias citadas en estos artículos); Un estudio realizado en Ghana encontró que la calidad del maní consumido aumentaba con los ingresos familiares y la formación agrícola (Adu-Gyamfi, 2013). En Sudáfrica, la eficacia de la clasificación manual del maíz en la reducción de los niveles de fumonisina fue verificada con la ayuda de biomarcadores (van der Westhuizen et al., 2011).

En los países desarrollados, se utiliza principalmente la clasificación de los granos contaminados poscosecha para reducir la contaminación de los cereales y frutos secos por las micotoxinas, este método puede ser eficaz en todas las escalas de producción.

Necesidades en materia de investigación

Es necesario adaptar los equipos de clasificación óptica disponibles en el mercado para el sector del maní en África, ya sea para operaciones a pequeña o gran escala.

La formación específica de las mujeres de zonas rurales en la

clasificación manual parece ser una buena inversión. En África, la seguridad alimentaria es la principal barrera para la implementación de la clasificación (Fandohan et al., 2008). Es necesario continuar con las investigaciones para encontrar una utilización para los lotes rechazados (por ejemplo, Filbert y Brown, 2012).

Nixtamalización

En México y América Central y del Sur, la nixtamalización es comúnmente utilizada desde hace miles de años. La fumonisina ha sido prácticamente eliminada todo por medio de la hidrólisis que se produce durante la producción comercial de la masa de nixtamal. La masa se obtiene mediante la cocción de los granos de maíz en agua de cal, a una temperatura cercana al punto de ebullición, seguido de un enjuague. Las proporciones respectivas de maíz, cal y agua utilizadas y las prácticas de cocción, remojo y enjuague pueden variar dependiendo del tipo de maíz, las tradiciones locales y el tipo de alimentos a preparar (De La Campa et al., 2004).

En los Estados Unidos, la concentración de fumonisinas en las tortillas vendidas por las grandes corporaciones es baja (Voss et al., 2001). Sin embargo, aún en los Estados Unidos, las masas producidas de manera artesanal a menudo contienen fumonisinas (De La Campa et al., 2004; Dvorak et al., 2008). Cuando el lavado del producto tratado con cal antes de su consumo se realiza de acuerdo al proceso tradicional, esto es suficiente para reducir la concentración de aflatoxinas y fumonisinas (De Arriola et al., 1988; De La Campa et al., 2004; Méndez-Albores et al., 2004; Guzmán-de-Peña, 2010). En América Latina, debido a la variabilidad del proceso, pueden existir residuos de fumonisina en las

tortillas (ver Dombrink-Kurtzman y Dvorak, 1999; Meredith et al., 1999) y por lo tanto exposición a la misma (Gong et al., 2008a).

Necesidades en materia de investigación

Se ha demostrado en América Latina que la nixtamalización reduce la exposición a la aflatoxina y a la fumonisina. Sería interesante poder distribuir un compendio de los conocimientos sobre los factores conocidos para reducir los niveles de fumonisina en la masa restante (De La Campa et al., 2004).

Reducción de la exposición a las aflatoxinas y fumonisinas mediante estrategias de intervención en el almacenamiento poscosecha

La contaminación de los cultivos por micotoxinas puede ocurrir antes y poscosecha debido a prácticas agrícolas inadecuadas. El crecimiento fúngico y la producción de toxinas puede ocurrir en el campo (este es el caso para la fumonisina y aflatoxina), durante el almacenamiento (aflatoxinas) o en ambas situaciones. El crecimiento del *Aspergillus flavus* y del *A. parasiticus* y la acumulación de aflatoxinas son favorecidos por niveles importantes de humedad (> 85%), las temperaturas elevadas (> 25 °C), la actividad de los insectos y roedores, un mal secado de la cosecha y la infiltración de agua en las estructuras de almacenamiento (Adegoke y Letuma, 2013).

La mayoría de los países en desarrollo se encuentran en áreas tropicales y están sujetos a los monzones y a temperaturas y niveles de humedad elevados, que son responsables de pérdidas significativas poscosecha. Las prácticas inadecuadas de almacenamiento son

responsables del 20 al 50% de estas pérdidas. Aunque es una de las principales prioridades de las Naciones Unidas desde 1946 (Schulzen, 1982), estas pérdidas son un problema mundial y aumentan el riesgo de la inseguridad alimentaria (disponibilidad de alimentos, hambre y valor nutricional) y de la pobreza (Hell et al., 2008; Jayas, 2012; Kimatu et al., 2012; Gitonga et al., 2013; Guillou y Matheron, 2014). La doble carga de la exposición crónica a las micotoxinas y la insuficiencia de alimentos aumenta la mortalidad y morbilidad, especialmente en los niños (Bryden, 2007; IARC, 2012). Por lo tanto, poscosecha se deben aplicar medidas adecuadas, prácticas, económicas y culturalmente aceptables, para tratar de resolver los problemas de seguridad alimentaria y de inocuidad de los alimentos, con el fin de mejorar la salud de las poblaciones.

En climas subtropicales, el maíz es generalmente infectado por *A. flavus* en el campo y a menos que sea secado muy rápidamente, las concentraciones de aflatoxinas aumentan poscosecha (IARC, 2012). Las condiciones de almacenamiento de productos agrícolas son, pues, una parte integral de las estrategias de prevención de micotoxinas (Marín et al., 2004; Choudhary y Kumari, 2010; Chulze, 2010). La mayoría de las condiciones asociadas con el periodo posterior a la cosecha pueden ser controladas, a diferencia de las que la preceden. Las estrategias que buscan reducir los niveles de micotoxinas durante el almacenamiento consisten principalmente en: secar las cosechas antes del almacenamiento; utilizar instalaciones de almacenamiento limpias, secas y cerradas; tener un buen sistema de drenaje del agua; disponer de almacenes bien ventilados; y eliminar la actividad de los insectos y otras plagas como

roedores y aves (Lanyasunya et al., 2005; Turner et al., 2005; Hell et al., 2008).

Antes del almacenamiento, se debe secar la cosecha sin demora para reducir el crecimiento fúngico; los niveles de humedad recomendados son de 10–13% para los cereales y de 7–8% para las semillas oleaginosas (Hell et al., 2008). El almacenamiento de la cosecha se hace comúnmente: en el campo; en el suelo de las casas; sobre los techos o por debajo de los techos de las casas; en sacos de yute o de polipropileno, en cajones de alambre (o malla), tanques (fosas) y contenedores metálicos; y en las estructuras cónicas y otros graneros con o sin techo, en madera, bambú, paja o barro (Hell et al., 2010; Narrod, 2013; Abass et al., 2014).

Pocas estrategias de intervención han demostrado su eficacia con respecto al almacenamiento de las cosechas de los pequeños agricultores que practican la agricultura de subsistencia. Turner et al. (2005) llevaron a cabo un estudio de campo con los productores de maní en África Occidental (600 voluntarios de 20 pueblos) con el fin de identificar los métodos para reducir la exposición a las aflatoxinas. Ellos establecieron una serie de intervenciones específicas, y evaluaron su impacto en los niveles de exposición, al medir el contenido de aflatoxina B₁ (AFB₁) en el maní y los niveles de aductos aflatoxina-albúmina (AF-alb) en las muestras de sangre de los voluntarios. El “paquete” de intervenciones incluyó la clasificación manual de granos de maní (con eliminación de los granos afectados), el secado del grano en esteras de fibra natural, el tiempo estimado para el secado al sol, el almacenamiento del maní sin cáscara en sacos de fibra natural, el suministro de plataformas de madera para depositar los sacos y

el uso de insecticidas (acetilite). Se observó una reducción significativa de aductos AF-alb en la sangre (reducción del 58%) y de los niveles de contaminación del maní (reducción del 70%). Este es el único estudio de este tipo que ha demostrado una reducción de la exposición a las aflatoxinas en una población consumidora de maní (Turner et al., 2005).

En África, el maíz madura en condiciones de sequía y a menudo se deja secar en el campo en el tallo, mientras que en Asia oriental y del sudeste, el maíz se cosecha a veces húmedo, amontonado en pilas y abandonado *in situ* durante algún tiempo para darle tiempo de secarse (Pitt et al., 2013). Algunas veces el maíz es descascarillado lo que, asociado a las prácticas de secado, aumenta los niveles de aflatoxinas. Sin embargo, cuando se seca adecuadamente, fuera de los campos y por encima del suelo, el maíz es menos vulnerable a los insectos y a la proliferación fúngica.

El secado al sol del maíz y del maní es una práctica común en África, lo que, con el uso de plataformas, ha demostrado su capacidad para reducir el crecimiento de mohos toxigénicos tales como *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium* (Hell et al., 2008). En Ghana, después de la cosecha, las vainas de maní se secan en pequeños montones (hileras) que son removidas regularmente, lo que asegura la circulación del aire y la exposición directa a la luz solar. Este método económico permite secar las vainas de forma rápida y suficiente para garantizar la reducción de los niveles de aflatoxinas (Amoako-Attah et al., 2007). Para el maní, el secado en superficies elevadas y en esteras, permite disminuir la humedad hasta un 8%, niveles de protección por los cuales el riesgo de contaminación por aflatoxinas es reducido (Waliyar et al., 2013).

Kaaya y Kyamuhangire (2010), estudiaron en Uganda el efecto de los secadores por convección natural calentados por biomasa sobre la calidad del maíz durante el almacenamiento. Durante este estudio, los investigadores siguieron los daños causados por los insectos, el moho y las aflatoxinas, y verificaron el potencial de germinación del maíz. Al parecer, la utilización de estos secadores tenía un efecto protector contra los daños causados por insectos, reducía la contaminación por mohos y aflatoxinas, y no alteraba la capacidad de germinación de los granos. Este método de secado también demostró ser muy eficaz contra las pérdidas por daños causados por insectos. Asimismo ayudó a reducir la utilización de insecticidas, ampliar el tiempo de almacenamiento de 1,8 a 2,4 meses, mejorar la disponibilidad de los alimentos en más de un mes y finalmente, para generar empleo y aumentar los ingresos.

Para reemplazar el secado al sol, se propusieron secadores solares que permitían secar los cereales más rápido y con mayor eficacia así como realizar un mejor control y limpiar el entorno (Sharma et al., 2009; Ogunkoya et al., 2011). El fracaso de los secadores solares en la agricultura comercial se ha atribuido a su costo, el hecho de que los procedimientos operativos son complicados y que los agricultores se resisten a abandonar los métodos tradicionales (Ekechukwu y Norton, 1999). Los pequeños agricultores necesitan secadores solares menos costosos para comprar o construir y que requieran poco mantenimiento (Ogunkoya et al., 2011). Entre los diferentes tipos de secadores solares disponibles, que incluyan secadores activos (convección forzada) y secadores pasivos (circulación natural), los

invernaderos ventilados podrían ser los más adecuados para los pequeños productores rurales, debido a su bajo costo, su facilidad de utilización y la capacidad de construirlos *in situ*, en el mismo lugar de su utilización (Ekechukwu y Norton, 1999).

El uso de bolsas de almacenamiento herméticas, como aquellas propuestas por el Proyecto para la mejora del almacenamiento de cosechas de la Universidad de Purdue (*Purdue Improved Crop Storage*) parece ser eficaz en el control de los insectos: se incrementa de 95 a 100% la mortalidad de los insectos en las existencias de maíz (Baoua et al., 2014; Hell et al., 2014). La eficacia de las técnicas de sellado hermético para evitar la proliferación fúngica y la contaminación por micotoxinas resultante, parece depender del tipo y las características específicas del producto agrícola de que se trate. El almacenamiento de maní en las bolsas de Súper Grano (bolsas con varios espesores de polietileno cerradas con un control deslizante de doble cremallera) permitió la reducción del crecimiento de mohos productores de aflatoxinas durante un estudio experimental (Navarro et al., 2012). Según Mutegi et al. (2013), la contaminación del maní es de 7 a 13% superior cuando se almacena en bolsas de polietileno en lugar de bolsas de polipropileno y yute. Los sacos de yute se consideraban más adecuados que las bolsas de polietileno y polipropileno, siempre que los productos sean secados adecuadamente antes de su almacenamiento; las bolsas de polietileno y polipropileno son poco ventiladas y no absorben la humedad. Según Turner et al. (2005), los sacos de fibra de yute natural permiten una mejor conservación de las cosechas.

Necesidades en materia de investigación

Es conveniente acordar una alta prioridad a la búsqueda de estrategias para aplicar poscosecha y mejorar las condiciones de almacenamiento de los cultivos (Anankware et al., 2012). Idealmente, serían necesarias tecnologías sostenibles y económicamente viables, prácticas que requieran poco trabajo, que estén ampliamente disponibles, que no tengan ningún problema de transporte y permitan reducir la utilización de productos químicos (Hell et al., 2010; Baoua et al., 2014). Las intervenciones deben ser apropiadas tanto para las pequeñas explotaciones agrícolas, como para las explotaciones comerciales de las zonas rurales. En África subsahariana, el 80% de los productores son pequeños agricultores que practican la agricultura de subsistencia (Mboya y Kolanisi, 2014), y es necesario distinguir las técnicas que resultan adecuados para las explotaciones comerciales y las que pueden aplicarse a los pequeños agricultores en las zonas rurales.

La aceptabilidad cultural de las intervenciones en los diferentes sistemas agrícolas también es importante. De ahí la necesidad de probar y validar en el campo la eficacia, la viabilidad económica y la sostenibilidad de las intervenciones posteriores a la cosecha en los países en desarrollo (Strosnider et al., 2006; De Groot et al., 2013; Jones et al., 2014). Para asegurarse de que son seguidas correctamente, es importante vigilar de cerca su aplicación a gran escala.

Además de la ausencia de estrategias viables y de bajo costo, varios obstáculos se presentan para la mejora del almacenamiento de alimentos poscosecha, como la falta de participación de los poderes públicos y la falta de personal

capacitado, especialmente en materia de extensión agrícola (Hell et al., 2010). El establecimiento de estrategias que busquen proteger las cosechas durante el almacenamiento, requieren inevitablemente de la cooperación y la comunicación entre los gobiernos, entidades de investigación, organizaciones no gubernamentales y otras partes interesadas (intermediarios comerciales, grupos de agricultores y consumidores), las empresas de la industria agroalimentaria y los agricultores.

En África, la concientización de los agricultores sobre los riesgos sanitarios asociados con las aflatoxinas y los mecanismos para reducir la exposición depende de su situación socioeconómica, su educación, el tamaño de sus explotaciones, su participación en la extensión agrícola, la orientación del mercado, la motivación económica y sus percepciones (Kumar y Popat, 2010; Adegoke y Letuma, 2013). No debemos olvidar que las mujeres de zonas agroecológicas rurales de los países en desarrollo, desempeñan un papel importante como madres, educadoras y mujeres de negocios a cargo de la administración del hogar, en especial de la alimentación, el cultivo y la venta de las cosechas de las pequeñas explotaciones agrícolas. En algunas regiones de Ghana y Nigeria, las mujeres no llegan a producir tanto maíz como los hombres, lo que se explica por la falta de acceso a los suelos fértiles, la tecnología o las innovaciones (Udoh et al., 2000; Adu-Gyamfi, 2013). En Ghana y Nigeria, las mujeres tienen menos influencia en las decisiones que los hombres (Ogunlela y Mukhtar, 2009; Adu-Gyamfi, 2013). En Sudáfrica, la situación es diferente; las mujeres dirigen el 60% de los hogares rurales en la Provincia Oriental del Cabo y administran sus propias granjas (Burger et al.,

2010). Es necesario continuar con las investigaciones sobre el papel de las diferencias entre hombres y mujeres en la gestión del problema de las micotoxinas, con el fin de llevar a cabo campañas de educación adaptadas y para asegurar que las mujeres tengan acceso a la información.

Las intervenciones poscosecha que buscan reducir la exposición a las micotoxinas deberían incluir programas de educación y sensibilización que faciliten la adopción de las mejores prácticas. Los resultados de una encuesta realizada en las zonas rurales de Sudáfrica durante la cual Mboya y Kolanisi (2014) entrevistaron a 260 familias de pequeños agricultores, muestran que pocos de ellos son conscientes de los riesgos sanitarios asociados a las micotoxinas. Resultados similares fueron obtenidos en un estudio mucho más importante (tamaño de la muestra: 2.400) llevado a cabo en Benín, Ghana y Togo (James et al., 2007). La aplicación de prácticas agrícolas adecuadas puede llegar a ser permanente si las campañas de información son repetidas continuamente (Strosnider et al., 2006; Jolly et al., 2009). Será necesario centrar la atención en la calidad de los productos agrícolas en lugar de la productividad para los mercados nacionales (Kumar y Popat, 2010).

Las estrategias de prevención culturalmente aceptables y validadas por datos objetivos (evidencias) permiten realizar las siguientes recomendaciones:

- Desarrollar módulos de transmisión de conocimientos, en colaboración con los agricultores, los funcionarios responsables de la extensión agrícola, los líderes tradicionales, los grupos religiosos, profesionales de la salud y la sociedad civil, dirigiéndose particularmente a las mujeres.

- Estar preparados para poner en práctica las estrategias de prevención a gran escala.
- En caso de exposición crónica, implementar de forma permanente todos los procedimientos recomendados.
- Incluir en el “paquete” de medidas que deben aplicarse: la clasificación manual, el secado rápido y adecuado (temperatura elevada) de las cosechas, el almacenamiento sobre estructuras elevadas y el control de los insectos.
- Tener en cuenta la necesidad urgente de construir secadores solares o por biomasa y estructuras de almacenamiento fabricadas con materiales disponibles localmente.

Intervenciones útiles en situaciones de emergencia

Se han presentado un número preocupante de casos de aflatoxicosis aguda, particularmente durante la última década. Aquellos que sufren los efectos más graves de la intoxicación aguda con aflatoxina, es decir, la enfermedad y la muerte, son los más expuestos al consumo de alimentos contaminados (Lewis et al., 2005). Por tanto, es imprescindible poner en práctica todo lo que es posible en términos de intervenciones y tratamientos para reducir la exposición humana y animal a las aflatoxinas cuando se inicia la epidemia de aflatoxicosis (primeros brotes).

Se ha investigado si las estrategias consistentes en secuestrar las aflatoxinas en el tracto gastrointestinal y reducir su biodisponibilidad, podrían resolver el problema que éstas suponen, de forma práctica, sostenible y económicamente viable. A menos que se pueda evitar la ingestión de alimentos contaminados, ninguna de estas estrategias de intervención primaria ofrece una protección completa. La arcilla muy

fina, montmorillonítica, calcio (NovaSil [NS]) y la clorofilina han sido ampliamente estudiadas en animales y humanos, con resultados prometedores en términos de eficacia y de inocuidad. Se están realizando investigaciones para evaluar la eficacia de otras estrategias similares que se dirigen a la adsorción intestinal, implicando especialmente las bacterias y los glúcidos no digeribles tales como glucanos, glucomanos, celulosa y peptidoglicano.

Adsorbentes intestinales de la aflatoxina

Los estudios que describen los materiales capaces de adsorber las aflatoxinas en las superficies internas y/o externas, reduciendo su biodisponibilidad y la absorción intestinal, fueron recientemente examinados de manera crítica (Kensler et al., 2013; Miller et al., 2014). Estudios sobre la factibilidad técnica, costos y eficacia de diversas estrategias de mitigación (especialmente el uso de adsorbentes y sensores de toxinas) también han sido reportados (Khlanguis y Wu, 2010). La inclusión de adsorbentes en la alimentación ha sido propuesta para reducir la morbilidad y la mortalidad durante las epidemias de aflatoxicosis aguda. Los productos más utilizados tales como agentes absorbentes y sensores de toxinas son descritos brevemente a continuación.

Clorofila/clorofilina

La clorofila y clorofilina son componentes naturales de la alimentación humana, que han demostrado ser eficaces contra el cáncer en varios modelos animales (Dashwood et al., 1998). Según las hipótesis, estos productos actuarían como sensores de moléculas

interceptando los carcinógenos como la AFB₁, y así disminuirían su biodisponibilidad al impedir su absorción (Breinholt et al., 1995).

En un ensayo clínico de una duración de 4 meses realizado en China, la ingestión de 100 mg de clorofilina en cada comida generó una reducción global del 55% en los niveles medios de orina de aductos aflatoxinas–N7-guanina en comparación al placebo (Egner et al., 2001). Los resultados de un estudio cruzado de cuatro voluntarios en los Estados Unidos sugieren que el consumo de clorofila o clorofilina podría limitar la biodisponibilidad de las aflatoxinas en los seres humanos, de la misma manera que en animales (Jubert et al., 2009). El tratamiento profiláctico con clorofilina o la suplementación de alimentos con alimentos ricos en clorofila puede ser una medida práctica para reducir el riesgo de aflatoxicosis (Kensler et al., 2013).

Arcillas

La utilización de productos con base de arcilla como adsorbentes de aflatoxina es una estrategia utilizada con frecuencia para reducir la exposición en los animales. Las arcillas esmectita dioctaédrica (especialmente la montmorillonita) se utilizan comúnmente para este propósito. Los estudios anteriores demostraron que la inclusión de montmorillonita de calcio (NS) en la alimentación de los animales reducía los efectos nocivos de la exposición a la aflatoxina en muchas especies animales y disminuía los niveles de aflatoxinas M₁ (AFM₁) en la leche de vaca y de cabra (Phillips et al., 2008). El equilibrio de las isotermas de adsorción, el modelado molecular y los estudios *in vivo* muestran que la NS se une a la AFB₁ y a la

fumonisina B₁ en el tracto digestivo, reduciendo su biodisponibilidad a nivel sistémico (Phillips et al., 2008; Robinson et al., 2012).

Los ensayos preliminares realizados en Ghana y Texas (Estados Unidos) no revelaron ningún efecto adverso sobre la salud humana (Phillips et al., 2008; Johnson et al., 2009; Mitchell et al., 2013). Según los estudios en animales y humanos, la arcilla NS no altera significativamente los niveles de vitaminas y minerales. En general, la utilización de NS durante las epidemias de aflatoxicosis aguda, se revela como una estrategia segura y práctica para las poblaciones vulnerables de alto riesgo de exposición (Mitchell et al., 2014).

Otros productos capaces de secuestrar la aflatoxina incluyen las bacterias del ácido láctico (El-Nezami et al., 2000, 2006; Hernandez-Mendoza et al., 2009; Dalié et al., 2010; Pizzolitto et al., 2011) y las levaduras (Baptista et al., 2002; Diaz et al., 2004; Stroud, 2006; Kutz et al., 2009; Pizzolitto et al., 2011; Fruhauf et al., 2012).

Necesidades en materia de investigación

Independientemente de la especie, siempre son los jóvenes quienes son más vulnerables a las aflatoxinas y los niños son las primeras víctimas de las epidemias de aflatoxicosis. Los ensayos publicados hasta la fecha se refieren principalmente a los adultos y no está claro cuáles son las estrategias a utilizar en situaciones de emergencia para proteger a los bebés y niños.

Es necesario realizar otros estudios para evaluar el efecto de la dosis de aflatoxina y la duración de la exposición sobre la eficacia y la inocuidad de la NS y clorofilina en las poblaciones vulnerables, especialmente entre lactantes, niños desnutridos y mujeres embarazadas.

También es necesario realizar investigaciones para: determinar el efecto de las mezclas de NS, clorofilina y otros adsorbentes; evaluar la eficacia de combinaciones de adsorbentes y quimio-protectores; identificar estrategias eficaces y sostenibles para el tratamiento de la aflatoxicosis aguda y realizar ensayos clínicos para cada fase.

Estudios de quimiopreención

Dithioléthiones (oltipraz)

El oltipraz, 1,2-ditio-3-tiona sustituida, fue desarrollado originalmente por la industria farmacéutica como tratamiento de la esquistosomiasis y estudiado extensamente en ensayos clínicos realizados a principios de 1980. Los estudios posteriores han demostrado, en ratas y ratones, que el oltipraz y algunas 1,2-ditio-3-tionas eran potentes inductores de enzimas asociadas con el mantenimiento de las reservas de glutatión en forma reducida, así como de las enzimas involucradas en la detoxificación de carcinógenos, presentes en numerosos tejidos (Ansher et al., 1983, 1986).

Los biomarcadores de aflatoxinas fueron utilizados como criterios de evaluación intermediarios en un ensayo de fase IIa del oltipraz en Qidong, China (Kensler et al., 1998; Wang et al., 1999). Se trataba de un estudio doble ciego controlado con placebo, en el que los participantes fueron elegidos de manera aleatoria para recibir el placebo, una dosis diaria de 125 mg de oltipraz o una dosis semanal de 500 mg de oltipraz. Entre los participantes que recibían una dosis semanal de 500 mg, los niveles de AFM₁ urinaria eran 51% más bajos que los del

grupo placebo. La mediana de los niveles de aflatoxinas en combinación con el ácido mercaptúrico (derivado conjugado del glutatión) eran seis veces mayores en el grupo que recibió 125 mg, pero se mantuvieron sin cambios en el grupo que recibió 500 mg. El aumento de los niveles conjugados de aflatoxina-ácido mercaptúrico refleja la inducción de la conjugación de aflatoxina por la acción de las glutatión S-transferasas. La aparente ausencia de inducción en el grupo de 500 mg se debe probablemente a la reducción de la formación de aflatoxina-8,9-epóxido susceptible de combinarse como resultado de la inhibición de CYP1A2 observada en este grupo. Este estudio inicial demuestra por primera vez que los biomarcadores de aflatoxinas son modulados en los seres humanos de una manera que debería permitir predecir una disminución en el riesgo de enfermedad.

Sulforafano

Aunque el estudio clínico del oltipraz demuestra que es capaz de activar varias vías de desintoxicación de aflatoxina en los seres humanos, la aplicación de esta modalidad de prevención farmacológica en los países en desarrollo parece difícil. Afortunadamente, el oltipraz no es el único agente capaz de afectar las enzimas vía Nrf2-Keap1. Muchos alimentos poseen altos niveles de inductores de estas enzimas (Talalay y Fahey, 2001; Fahey y Kensler, 2007).

Una bebida a base de infusión de brotes de brócoli de 3 días, que contienen concentraciones definidas de glucosinolato, precursor estable del sulforafano conocido como anticancerígeno,

fue estudiada por su capacidad para alterar la disponibilidad de la aflatoxina (Kensler et al., 2005). El sulforafano, que ha sido ampliamente estudiado por sus propiedades quimiopreventivas, es un potente activador de la ruta Nrf2-Keap1; aumenta la expresión de las enzimas que desintoxican los carcinógenos (Fahey et al., 2002; Dinkova-Kostova et al., 2007). En el estudio realizado en Qidong, China, 200 adultos sanos bebieron todas las noches durante 2 semanas, las infusiones que contenían 400 μmol sea menos de 3 μmol de glucorafanina (glucosinolato precursor del sulforafano). Los niveles urinarios de aductos aflatoxinas-N7-guanina fueron los mismos en los dos brazos de intervención. Sin embargo, la dosificación de los niveles urinarios de ditiocarbamatos (metabolitos del sulforafano) mostró importantes variaciones interindividuales de su biodisponibilidad. Este resultado podría reflejar diferencias en los niveles de la hidrólisis de la glucorafanina a sulforafano por la microflora intestinal de los participantes en el estudio. De hecho, se constató una asociación negativa significativa entre la excreción de ditiocarbamatos y los niveles de aductos aflatoxina-N7-guanina entre las personas que habían ingerido los glucosinolatos de los brotes de brócoli (Kensler et al., 2005).

Este estudio preliminar abre nuevas perspectivas sobre la posibilidad de prevención secundaria mediante un enfoque alimentario, de bajo costo y fácil de aplicar en las poblaciones de alto riesgo de exposición a la aflatoxina. A raíz de estos resultados, se ha iniciado un estudio de intervención, actualmente en curso, para tratar de minimizar la variabilidad interindividual en la farmacocinética de la glucorafanina, precursor del sulforafano.

Polifenoles del té verde

Diversos estudios han demostrado que los polifenoles del té verde (PTV) inhiben diversos cánceres químicamente inducidos en animales de laboratorio (Moyers y Kumar, 2004; Yang et al., 2006). Qin et al. (1997) estudiaron en ratas si la administración de PTV en el agua potable durante 2 a 4 semanas podía inhibir la carcinogénesis hepática inducida por la AFB₁. Los resultados obtenidos con el PTV en animales de laboratorio han estimulado el inicio de ensayos clínicos en seres humanos. Un estudio de fase IIa aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fue realizado en Guangxi, China, para evaluar el efecto de los PTV sobre los biomarcadores de la aflatoxina, en sujetos expuestos a un alto

riesgo de cáncer hepático. Los participantes, que mostraron aductos de AF-alb al comienzo del estudio, recibieron todos los días durante 3 meses cápsulas de PTV dosificadas a 500 mg o 1.000 mg, o un placebo. El análisis de las muestras de orina permitió identificar biomarcadores del consumo de té verde y mostrar que la ingesta de PTV reduce eficazmente las lesiones oxidativas del ADN (Luo et al., 2006). El análisis de las muestras de sangre y orina recogidas durante el estudio, mostró una reducción, con el efecto del tratamiento, de los niveles de biomarcadores de aflatoxina: aductos AF-alb en el suero y AFM₁ urinaria. Al final de los 3 meses de estudio, los dos grupos que habían tomado PTV tuvieron niveles de AF-alb reducidos comparados con los

controles que no recibieron la intervención (Tang et al., 2008).

Necesidades en materia de investigación

La investigación ha permitido establecer que la quimioprevención con los agentes mencionados anteriormente es eficaz en modelos animales pertinentes y que el mecanismo implicado es aplicable a los seres humanos. Los mismos polifenoles y sulforafanos existen en estado natural en las plantas, y están presentes en varias especies vegetales en los países en desarrollo afectados por las aflatoxinas. Es necesario realizar investigaciones para identificar las plantas cultivadas y consumidas localmente que contienen estos agentes quimioprotectores naturales a niveles suficientes como para tener un efecto protector, y poder probarlas.

Referencias

- Abass AB, Ndunguru G, Mamiro P, Alenke B, Mlingi N, Bekunda M (2014). Post-harvest food losses in a maize-based farming system of semi-arid savannah area of Tanzania. *J Stored Prod Res.* 57:49–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.12.004>
- Abbas HK (2011). Introduction to the toxin reviews special issue "Aspergillus flavus, aflatoxin, cyclopiazonic acid, and biological control". *Toxin Rev.* 30(3):31–2. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.590624>
- Abbas HK, Weaver MA, Horn BW, Carbone I, Monacell JT, Shier WT (2011). Selection of *Aspergillus flavus* isolates for biological control of aflatoxins in corn. *Toxin Rev.* 30(2–3):59–70. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.591539>
- Abbas HK, Zablutowicz RM, Weaver MA, Shier WT, Bruns HA, Bellaloui N, et al. (2013). Implications of Bt traits on mycotoxin contamination in maize: overview and recent experimental results in southern United States. *J Agric Food Chem.* 61(48):11759–70. <http://dx.doi.org/10.1021/jf400754g> PMID:23750911
- Abdulrazzaq YM, Osman N, Ibrahim A (2002). Fetal exposure to aflatoxins in the United Arab Emirates. *Ann Trop Paediatr.* 22(1):3–9. <http://dx.doi.org/10.1179/027249302125000094> PMID:11926047
- Abdulrazzaq YM, Osman N, Yousif ZM, Trad O (2004). Morbidity in neonates of mothers who have ingested aflatoxins. *Ann Trop Paediatr.* 24(2):145–51. <http://dx.doi.org/10.1179/027249304225013420> PMID:15186543
- Abia WA, Warth B, Sulyok M, Krska R, Tchana A, Njobeh PB, et al. (2013). Bio-monitoring of mycotoxin exposure in Cameroon using a urinary multi-biomarker approach. *Food Chem Toxicol.* 62:927–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.003> PMID:24128729
- Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al.; COHORTS group (2013). Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet.* 382(9891):525–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60103-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60103-8) PMID:23541370
- Adegoke GO, Letuma P (2013). Strategies for the prevention and reduction of mycotoxins in developing countries. In: Makun HA, editor. *Mycotoxin and food safety in developing countries*. Rijeka, Croatia: InTech; pp. 123–36. <http://dx.doi.org/10.5772/52542>
- Adetunji MC, Atanda OO, Ezekiel CN, Dipeolu AO, Uzochukwu SVA, Oyedepo J, et al. (2014). Distribution of mycotoxins and risk assessment of maize consumers in five agro-ecological zones of Nigeria. *Eur Food Res Technol.* 239(2):287–96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00217-014-2221-0>
- Adetunji M, Atanda O, Ezekiel CN, Sulyok M, Warth B, Beltrán E, et al. (2014). Fungal and bacterial metabolites of stored maize (*Zea mays*, L.) from five agro-ecological zones of Nigeria. *Mycotoxin Res.* 30(2):89–102. <http://dx.doi.org/10.1007/s12550-014-0194-2> PMID:24643458
- Adu-Gyamfi A (2013). The role of women in post-harvest handling of peanuts: the case of reducing aflatoxin along the supply chain in Ghana [dissertation]. Auburn (AL): Auburn University.
- Afolabi CG, Ojiambo PS, Ekpo EJA, Menkir A, Bandyopadhyay R (2007). Evaluation of maize inbred lines for resistance to Fusarium ear rot and fumonisin accumulation in grain in tropical Africa. *Plant Dis.* 91(3):279–86. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-91-3-0279>
- Aguilar F, Harris CC, Sun T, Hollstein M, Cerutti P (1994). Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. *Science.* 264(5163):1317–9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.8191284> PMID:8191284
- Amoako-Attah I, Awuah RT, Kpodo KA, Fialor SC, Jolly CM (2007). Cost effectiveness of selected post harvest pod handling techniques against damage, mouldiness and aflatoxin contamination of shelled groundnut in Ghana. *J Sci Technol (Ghana).* 27(1):17–27. <http://dx.doi.org/10.4314/just.v27i1.33020>
- Anankware PJ., Fatunbi AO, Afreh-Nuamah K, Obeng-Ofori D, Ansah AF (2012). Efficacy of the multiple-layer hermetic storage bag for biorational management of primary beetle pests of stored maize. *Acad J Entomol.* 5(1):47–53. Available from: <http://idosi.org/aje/5%281%2912/8.pdf>.
- Ansher SS, Dolan P, Bueding E (1983). Chemoprotective effects of two dithiolthiones and of butylhydroxyanisole against carbon tetrachloride and acetaminophen toxicity. *Hepatology.* 3(6):932–5. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840030608> PMID:6629324
- Ansher SS, Dolan P, Bueding E (1986). Biochemical effects of dithiolthiones. *Food Chem Toxicol.* 24(5):405–15. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-6915\(86\)90205-X](http://dx.doi.org/10.1016/0278-6915(86)90205-X) PMID:3744194
- Arunyanark A, Jogloy S, Wongkaew S, Akkasaeng C, Vorasoot N, Kesmla T, et al. (2010). Heritability of aflatoxin resistance traits and correlation with drought tolerance traits in peanut. *Field Crops Res.* 117(2–3):258–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2010.03.011>
- Atehnkeng J, Ojiambo PS, Cotty PJ, Bandyopadhyay R (2014). Field efficacy of a mixture of atoxigenic *Aspergillus flavus* Link:Fr vegetative compatibility groups in preventing aflatoxin contamination in maize (*Zea mays* L.). *Biol Control.* 72:62–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocontrol.2014.02.009>
- Autrup H, Bradley KA, Shamsuddin AK, Wakhisi J, Wasunna A (1983). Detection of putative adduct with fluorescence characteristics identical to 2,3-dihydro-2-(7'-guanyl)-3-hydroxyaflatoxin B₁ in human urine collected in Murang'a district, Kenya. *Carcinogenesis.* 4(9):1193–5. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/4.9.1193> PMID:6411378
- Autrup H, Seremet T, Wakhisi J, Wasunna A (1987). Aflatoxin exposure measured by urinary excretion of aflatoxin B₁-guanine adduct and hepatitis B virus infection in areas with different liver cancer incidence in Kenya. *Cancer Res.* 47(13):3430–3. PMID:3034416
- Azziz-Baumgartner E, Lindblade K, Giesecker K, Rogers HS, Kieszak S, Njapau H, et al.; Aflatoxin Investigative Group (2005). Case-control study of an acute aflatoxicosis outbreak, Kenya, 2004. *Environ Health Perspect.* 113(12):1779–83. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8384> PMID:16330363
- Bandyopadhyay R, Kumar M, Leslie JF (2007). Relative severity of aflatoxin contamination of cereal crops in West Africa. *Food Addit Contam.* 24(10):1109–14. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701553251> PMID:17886182
- Baoua IB, Amadou L, Ousmane B, Baributsa D, Murdock LL (2014). PICS bags for post-harvest storage of maize grain in West Africa. *J Stored Prod Res.* 58:20–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2014.03.001>
- Baptista AS, Horii J, Calori-Domingues MA, da Glória EM, Salgado JM, Vizioli MR (2002). Thermolyzed and active yeast to reduce the toxicity of aflatoxin. *Sci Agric.* 59(2):257–60. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-90162002000200008>
- Barros G, Magnoli C, Reynoso M, Ramirez M, Farnochi M, Torres A, et al. (2009). Fungal and mycotoxin contamination in Bt maize and non-Bt maize grown in Argentina. *World Mycotoxin J.* 2(1):53–60. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2008.1029>

- Bhat RV, Krishnamachari KA (1977). Follow-up study of aflatoxic hepatitis in parts of western India. *Indian J Med Res.* 66(1):55–8. PMID:924585
- Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al.; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 382(9890):452–77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4) PMID:23746776
- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al.; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 382(9890):427–51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X) PMID:23746772
- Bock CH, Cotty PJ (1999). Wheat seed colonized with atoxigenic *Aspergillus flavus*: characterization and production of a biopesticide for aflatoxin control. *Biocontrol Sci Technol.* 9(4):529–43. <http://dx.doi.org/10.1080/09583159929497>
- Bolger M, Coker RD, DiNovi M, Gaylor D, Gelderblom W, Olsen M, et al. (2001). Fumonisin. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food: prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 47). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>.
- Bondy GS, Pestka JJ (2000). Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 3(2):109–43. <http://dx.doi.org/10.1080/109374000281113> PMID:10834078
- Bouhet S, Hourcade E, Loiseau N, Fikry A, Martinez S, Roselli M, et al. (2004). The mycotoxin fumonisin B₁ alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicol Sci.* 77(1):165–71. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfh006> PMID:14600282
- Bouhet S, Le Dorze E, Peres S, Fairbrother JM, Oswald IP (2006). Mycotoxin fumonisin B₁ selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine: *in vivo* and *in vitro* studies. *Food Chem Toxicol.* 44(10):1768–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2006.05.018> PMID:16843581
- Bracarense AP, Luciola J, Grenier B, Drociunas Pacheco G, Moll WD, Schatzmayr G, et al. (2012). Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin, alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets. *Br J Nutr.* 107(12):1776–86. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511004946> PMID:21936967
- Breinholt V, Schimerlik M, Dashwood R, Bailey G (1995). Mechanisms of chlorophyllin anticarcinogenesis against aflatoxin B₁: complex formation with the carcinogen. *Chem Res Toxicol.* 8(4):506–14. <http://dx.doi.org/10.1021/tx00046a004> PMID:7548730
- Brekke OL, Peplinski AJ, Griffin EL (1975). Cleaning trials for corn containing aflatoxin. *Cereal Chem.* 52:198–204.
- Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M (1991). Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature.* 350(6317):429–31. <http://dx.doi.org/10.1038/350429a0> PMID:1672732
- Brown RL, Menkir A, Chen ZY, Bhatnagar D, Yu J, Yao H, et al. (2013). Breeding aflatoxin-resistant maize lines using recent advances in technologies – a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 30(8):1382–91. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2013.812808> PMID:23859902
- Bruneau JC, Stack E, O’Kennedy R, Loscher CE (2012). Aflatoxins B₁, B₂ and G₁ modulate cytokine secretion and cell surface marker expression in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol In Vitro.* 26(5):686–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.003> PMID:22445859
- Bryden WL (2007). Mycotoxins in the food chain: human health implications. *Asia Pac J Clin Nutr.* 16 Suppl 1:95–101. PMID:17392084
- Bulatao-Jayme J, Almero EM, Castro MC, Jardeleza MT, Salamat LA (1982). A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol.* 11(2):112–9. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/11.2.112> PMID:7095960
- Bulder AS, Arcella D, Bolger M, Carrington C, Kpodo K, Resnik S, et al. (2012). Fumonisin (addendum). In: Safety evaluation of certain food additives and contaminants: prepared by the seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 65); pp. 325–794. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v65je01.pdf>.
- Burdock GA, Flamm WG (2000). Review article: Safety assessment of the mycotoxin cyclopiazonic acid. *Int J Toxicol.* 19(3):195–218. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810050074964>
- Burger HM, Lombard MJ, Shephard GS, Rheeder JR, van der Westhuizen L, Gelderblom WCA (2010). Dietary fumonisin exposure in a rural population of South Africa. *Food Chem Toxicol.* 48(8–9):2103–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.011> PMID:20488220
- Callihan P, Zitomer NC, Stoeling MV, Kennedy PC, Lynch KR, Riley RT, et al. (2012). Distinct generation, pharmacology, and distribution of sphingosine 1-phosphate and dihydrosphingosine 1-phosphate in human neural progenitor cells. *Neuropharmacology.* 62(2):988–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.005>
- Campbell DI, Elia M, Lunn PG (2003). Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. *J Nutr.* 133(5):1332–8. PMID:12730419
- Campbell TC, Caedo JP Jr, Bulatao-Jayme J, Salamat L, Engel RW (1970). Aflatoxin M₁ in human urine. *Nature.* 227(5256):403–4. <http://dx.doi.org/10.1038/227403a0> PMID:5428445
- Campos-Bermudez VA, Fauguel CM, Tronconi MA, Casati P, Presello DA, Andreo CS (2013). Transcriptional and metabolic changes associated to the infection by *Fusarium verticillioides* in maize inbreds with contrasting ear rot resistance. *PLoS One.* 8(4):e61580. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061580> PMID:23637860
- Cannon RE, Peart JC, Hawkins BT, Campos CR, Miller DS (2012). Targeting blood-brain barrier sphingolipid signalling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(39):15930–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1203534109>
- Castelino JM, Routledge MN, Wilson S, Dunne DW, Mwatha JK, Gachuhi K, et al. (2015). Aflatoxin exposure is inversely associated with IGF1 and IGFBP3 levels in vitro and in Kenyan schoolchildren. *Mol Nutr Food Res.* 59(3):574–81. PMID:24668606
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004). Outbreak of aflatoxin poisoning – Eastern and Central Provinces, Kenya, January–July 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 53(34):790–3. PMID:15343146
- Checkley W, Buckley G, Gilman RH, Assis AM, Guerrant RL, Morris SS, et al.; Childhood Malnutrition and Infection Network (2008). Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol.* 37(4):816–30. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyn099> PMID:18567626
- Chen JG, Egner PA, Ng D, Jacobson LP, Muñoz A, Zhu YR, et al. (2013). Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila).* 6(10):1038–45. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0168> PMID:23963804
- Chen JG, Zhu J, Parkin DM, Zhang YH, Lu JH, Zhu YR, et al. (2006). Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978–2002. *Int J Cancer.* 119(6):1447–54. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21952> PMID:16596645
- Choudhary AK, Kumari P (2010). Management of mycotoxin contamination in preharvest and post harvest crops: present status and future prospects. *J Phycol.* 2(7):37–52. Available from: <http://journal-phytology.com/index.php/phyto/article/view/4472/2206>.

- Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, Adair LS, Arifeen SE, Ashorn P, et al. (2013). Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 42(5):1340–55. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt109> PMID:23920141
- Chulze SN (2010). Strategies to reduce mycotoxin levels in maize during storage: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 27(5):651–7. <http://dx.doi.org/10.1080/19440040903573032> PMID:20349375
- Cotty PJ (1994). Influence of field application of an atoxigenic strain of *Aspergillus flavus* on the populations of *A. flavus* infecting cotton bolls and on the aflatoxin content of cottonseed. *Phytopathology*. 84(11):1270–7. <http://dx.doi.org/10.1094/Phyto-84-1270>
- Cruz-Orengo L, Daniels BP, Dorsey D, Basak SA, Grajales-Reyes JG, McCandless EE, et al. (2014). Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female CNS autoimmunity susceptibility. *J Clin Invest*. 124(6):2571–84. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI73408>
- Cucullu AF, Lee LS, Mayne RY, Goldblatt LA (1966). Determination of aflatoxins in individual peanuts and peanut sections. *J Am Oil Chem Soc*. 43(2):89–92. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02641022> PMID:5902882
- Cukrová V, Kurita N, Akao M (1992). An early effect of aflatoxin B₁ administered in vivo on the growth of bone marrow CFU-GM and the production of some cytokines in rats. *Mycopathologia*. 120(2):113–9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00578296> PMID:1480208
- Dalié DKD, Deschamps AM, Richard-Forget F (2010). Lactic acid bacteria – potential for control of mould growth and mycotoxins: a review. *Food Contr*. 21(4):370–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.011>
- Dangour AD, Watson L, Cumming O, Boisson S, Che Y, Velleman Y, et al. (2013). Interventions to improve water quality and supply, sanitation and hygiene practices, and their effects on the nutritional status of children. *Cochrane Database Syst Rev*. 8:CD009382. PMID:23904195
- Dashwood R, Negishi T, Hayatsu H, Breinholt V, Hendricks J, Bailey G (1998). Chemopreventive properties of chlorophylls towards aflatoxin B₁: a review of the antimutagenicity and anticarcinogenicity data in rainbow trout. *Mutat Res*. 399(2):245–53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107\(97\)00259-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107(97)00259-5) PMID:9672663
- De Arriola MC, De Porres E, De Cabrera S, De Zepeda M, Rolz C (1988). Aflatoxin fate during alkaline cooking of corn for tortilla preparation. *J Agric Food Chem*. 36(3):530–3. <http://dx.doi.org/10.1021/jf00081a030>
- De Groot H, Kimenju SC, Likhayo P, Kanampiu F, Tefera T, Hellin J (2013). Effectiveness of hermetic systems in controlling maize storage pests in Kenya. *J Stored Prod Res*. 53:27–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.01.001>
- de la Campa R, Hooker DC, Miller JD, Schaafsma AW, Hammond BG (2005). Modeling effects of environment, insect damage, and Bt genotypes on fumonisin accumulation in maize in Argentina and the Philippines. *Mycopathologia*. 159(4):539–52. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-005-2150-3> PMID:15983741
- De La Campa R, Miller JD, Hendricks K (2004). Fumonisin in tortillas produced in small-scale facilities and effect of traditional masa production methods on this mycotoxin. *J Agric Food Chem*. 52(14):4432–7. <http://dx.doi.org/10.1021/jf035160j> PMID:15237948
- De Vries HR, Maxwell SM, Hendrickse RG (1989). Foetal and neonatal exposure to aflatoxins. *Acta Paediatr Scand*. 78(3):373–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb11095.x> PMID:2741679
- De Waal EJ (2002). Safety assessment of cyclopiazonic acid. *Int J Toxicol*. 21(5):425–7, discussion 429–31. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810290096658> PMID:12396689
- Desjardins AE, Manandhar G, Plattner RD, Maragos CM, Shrestha K, McCormick SP (2000). Occurrence of *Fusarium* species and mycotoxins in Nepalese maize and wheat and the effect of traditional processing methods on mycotoxin levels. *J Agric Food Chem*. 48(4):1377–83. <http://dx.doi.org/10.1021/jf991022b> PMID:10775401
- Diaz DE, Hagler WM Jr, Blackwelder JT, Eve JA, Hopkins BA, Anderson KL, et al. (2004). Aflatoxin binders II: reduction of aflatoxin M₁ in milk by sequestering agents of cows consuming aflatoxin in feed. *Mycopathologia*. 157(2):233–41. <http://dx.doi.org/10.1023/B:MYCO.0000020587.93872.59> PMID:15119861
- Dickens JW, Welty RE (1969). Detecting farmers' stock peanuts containing aflatoxin by examination for visible growth of *Aspergillus flavus*. *Mycopathol Mycol Appl*. 37(1):65–9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02051332> PMID:5768610
- Dinkova-Kostova AT, Fahey JW, Wade KL, Jenkins SN, Shapiro TA, Fuchs EJ, et al. (2007). Induction of the phase 2 response in mouse and human skin by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16(4):847–51. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0934> PMID:17416783
- Dolezal AL, O'Brien GR, Nielsen DM, Woloshuk CP, Boston RS, Payne GA (2013). Localization, morphology and transcriptional profile of *Aspergillus flavus* during seed colonization. *Mol Plant Pathol*. 14(9):898–909. <http://dx.doi.org/10.1111/mpp.12056> PMID:23834374
- Dolezal AL, Shu X, O'Brien GR, Nielsen DM, Woloshuk CP, Boston RS, et al. (2014). *Aspergillus flavus* infection induces transcriptional and physical changes in developing maize kernels. *Front Microbiol*. 5:384. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00384> PMID:25132833
- Dombrink-Kurtzman MA, Dvorak TJ (1999). Fumonisin content in masa and tortillas from Mexico. *J Agric Food Chem*. 47(2):622–7. <http://dx.doi.org/10.1021/jf9807162> PMID:10563942
- Dorner JW, Cole RJ, Wicklow DT (1999). Aflatoxin reduction in corn through field application of competitive fungi. *J Food Prot*. 62(6):650–6. PMID:10382655
- Dorner JW, Lamb MC (2006). Development and commercial use of afla-Guard®, an aflatoxin biocontrol agent. *Mycotoxin Res*. 22(1):33–8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02954555> PMID:23605499
- Doster MA, Cotty PJ, Michailides TJ (2014). Evaluation of the atoxigenic *Aspergillus flavus* strain AF36 in pistachio orchards. *Plant Dis*. 98(7):948–56. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-10-13-1053-RE>
- Drescher LS, Thiele S, Mensink GB (2007). A new index to measure healthy food diversity better reflects a healthy diet than traditional measures. *J Nutr*. 137(3):647–51. PMID:17311954
- Dvorak NJ, Riley RT, Harris M, McGregor JA (2008). Fumonisin mycotoxin contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in southern California. *J Reprod Med*. 53(9):672–6. PMID:18839819
- Ediage EN, Hell K, De Saeger S (2014). A comprehensive study to explore differences in mycotoxin patterns from agro-ecological regions through maize, peanut, and cassava products: a case study, Cameroon. *J Agric Food Chem*. 62(20):4789–97. <http://dx.doi.org/10.1021/jf501710u> PMID:24796244
- Egal S, Hounsa A, Gong YY, Turner PC, Wild CP, Hall AJ, et al. (2005). Dietary exposure to aflatoxin from maize and groundnut in young children from Benin and Togo, West Africa. *Int J Food Microbiol*. 104(2):215–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.03.004> PMID:15979184
- Egner PA, Wang JB, Zhu YR, Zhang BC, Wu Y, Zhang QN, et al. (2001). Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98(25):14601–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.251536898> PMID:11724948
- Ekechukwu OV, Norton B (1999). Review of solar-energy drying systems II: an overview of solar drying technology. *Energy Convers Manag*. 40(6):615–55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-8904\(98\)00093-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-8904(98)00093-4)

- El-Nezami HS, Mykkänen H, Kankaanpää P, Suomalainen T, Ahokas JT, Salminen S (2000). The ability of a mixture of *Lactobacillus* and *Proionibacterium* to influence the faecal recovery of aflatoxins in healthy Egyptian volunteers: a pilot clinical study. *Biosci Microflora*. 19(1):41–5. <http://dx.doi.org/10.12938/bifidus1996.19.41>
- El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, et al. (2006). Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr*. 83(5):1199–203. PMID:16685066
- Eller MS, Holland JB, Payne GA (2008). Breeding for improved resistance to fumonisin contamination in maize. *Toxin Rev*. 27(3–4):371–89. <http://dx.doi.org/10.1080/15569540802450326>
- Enongene EN, Sharma RP, Bhandari N, Miller JD, Meredith FI, Voss KA, et al. (2002). Persistence and reversibility of the elevation in free sphingoid bases induced by fumonisin inhibition of ceramide synthase. *Toxicol Sci*. 67(2):173–81. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/67.2.173> PMID:12011476
- Enongene EN, Sharma RP, Bhandari N, Voss KA, Riley RT (2000). Disruption of sphingolipid metabolism in small intestines, liver and kidney of mice dosed subcutaneously with fumonisin B₁. *Food Chem Toxicol*. 38(9):793–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00065-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00065-X) PMID:10930700
- European Commission (2010). Commission Regulation (EU) No. 165/2010 of 26 February 2010 amending Regulation (EC) No. 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins. *Off J Eur Union*. L 50:8–12. Available from: <http://faolex.fao.org/docs/pdf/eur92874.pdf>.
- Ezekiel CN, Warth B, Ogara IM, Abia WA, Ezekiel VC, Atehnkeng J, et al. (2014). Mycotoxin exposure in rural residents in northern Nigeria: a pilot study using multi-urinary biomarkers. *Environ Int*. 66:138–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.003> PMID:24583186
- Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, et al. (2002). Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99(11):7610–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.112203099> PMID:12032331
- Fahey JW, Kensler TW (2007). Role of dietary supplements/nutraceuticals in chemoprevention through induction of cytoprotective enzymes. *Chem Res Toxicol*. 20(4):572–6. <http://dx.doi.org/10.1021/tx7000459> PMID:17362031
- Fandohan P, Hell K, Marasas W (2008). Food processing to reduce mycotoxins in Africa. In: Leslie J, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade*. Trowbridge, UK: CAB; pp. 309–16. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0309>
- Fandohan P, Zoumenou D, Hounhouigan DJ, Marasas WFO, Wingfield MJ, Hell K (2005). Fate of aflatoxins and fumonisins during the processing of maize into food products in Benin. *Int J Food Microbiol*. 98(3):249–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.07.007> PMID:15698686
- FAO (1997). Promotion of food and dietary diversification strategies to enhance and sustain household food security. In: *Agriculture, food and nutrition for Africa – a resource book for teachers of agriculture*. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available from: http://www.fao.org/docrep/w0078e/w0078e06.htm#P3651_241672.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- Filbert ME, Brown DL (2012). Aflatoxin contamination in Haitian and Kenyan peanut butter and two solutions for reducing such contamination. *J Hunger Environ Nutr*. 7(2–3):321–32. <http://dx.doi.org/10.1080/19320248.2012.707109>
- Flint-Garcia SA, Thuillet AC, Yu J, Pressoir G, Romero SM, Mitchell SE, et al. (2005). Maize association population: a high-resolution platform for quantitative trait locus dissection. *Plant J*. 44(6):1054–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-313X.2005.02591.x> PMID:16359397
- Frison EA, Smith IF, Johns T, Cherfas J, Eyzaguirre PB (2006). Agricultural biodiversity, nutrition, and health: making a difference to hunger and nutrition in the developing world. *Food Nutr Bull*. 27(2):167–79. PMID:16786983
- Fruhauf S, Schwartz H, Ottner F, Krska R, Ve-kiru E (2012). Yeast cell based feed additives: studies on aflatoxin B₁ and zearalenone. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 29(2):217–31. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.630679> PMID:22145855
- Galvez FC, Francisco ML, Villarino BJ, Lustre AO, Resurreccion AV (2003). Manual sorting to eliminate aflatoxin from peanuts. *J Food Prot*. 66(10):1879–84. PMID:14572227
- Gan LS, Skipper PL, Peng XC, Groopman JD, Chen JS, Wogan GN, et al. (1988). Serum albumin adducts in the molecular epidemiology of aflatoxin carcinogenesis: correlation with aflatoxin B₁ intake and urinary excretion of aflatoxin M₁. *Carcinogenesis*. 9(7):1323–5. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/9.7.1323> PMID:3133131
- Gelineau-van Waes J, Rainey MA, Maddox JR, Voss KA, Sachs AJ, Gardner NM, et al. (2012). Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 94(10):790–803. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23074> PMID:22991331
- Gelineau-van Waes J, Starr L, Maddox J, Aleman F, Voss KA, Wilberding J, et al. (2005). Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 73(7):487–97. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20148> PMID:15959874
- Gelineau-van Waes J, Voss KA, Stevens VL, Speer MC, Riley RT (2009). Maternal fumonisin exposure as a risk factor for neural tube defects. *Adv Food Nutr Res*. 56:145–81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00605-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00605-0)
- Girdthai T, Jogloy S, Vorasoot N, Akkasaeng C, Wongkaew S, Holbrook CC, et al. (2010a). Associations between physiological traits for drought tolerance and aflatoxin contamination in peanut genotypes under terminal drought. *Plant Breed*. 129(6):693–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0523.2009.01738.x>
- Girdthai T, Jogloy S, Vorasoot N, Akkasaeng C, Wongkaew S, Holbrook CC, et al. (2010b). Heritability of, and genotypic correlations between, aflatoxin traits and physiological traits for drought tolerance under end of season drought in peanut (*Arachis hypogaea* L.). *Field Crops Res*. 118(2):169–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2010.05.007>
- Gitonga ZM, De Groot H, Kassie M, Tefera T (2013). Impact of metal silos on households' maize storage, storage losses and food security: an application of a propensity score matching. *Food Policy*. 43:44–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodpol.2013.08.005>
- Gnonlonfin GJ, Hell K, Adjovi Y, Fandohan P, Koudande DO, Mensah GA, et al. (2013). A review on aflatoxin contamination and its implications in the developing world: a sub-Saharan African perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 53(4):349–65. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.535718> PMID:23320907
- Goldblatt LA (1973). Learning to live with mycotoxins: aflatoxin – a case history. In: Krogh P, editor. *Control of mycotoxins: special lectures presented at the Symposium on the Control of Mycotoxins held at Göteborg, Sweden, 21–22 August 1972*. London: Butterworth-Heinemann; pp. 223–38; CP1–2. Available from: <http://www.iupac.org/publications/pac/1973/pdf/3503x0223.pdf>.
- Gong Y, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. (2004). Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: a longitudinal study in Benin, West Africa. *Environ Health Perspect*. 112(13):1334–8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6954> PMID:15345349
- Gong YY, Cardwell K, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Hall AJ, et al. (2002). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *BMJ*. 325(7354):20–1. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7354.20> PMID:12098724

- Gong YY, Egal S, Hounsa A, Turner PC, Hall AJ, Cardwell KF, et al. (2003). Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int J Epidemiol*. 32(4):556–62. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyg109> PMID:12913029
- Gong YY, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, Peng JH, Sutcliffe AE, White KL, et al. (2008a). Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 17(3):688–94. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2534> PMID:18349288
- Gong YY, Turner PC, Hall AJ, Wild CP (2008b). Aflatoxin exposure and impaired child growth in West Africa: an unexplored international public health burden? In: Leslie JF, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade*. Trowbridge, UK: CABI; pp. 53–66. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0053>
- Gratz S, Wu QK, El-Nezami H, Juvonen RO, Mykkänen H, Turner PC (2007). *Lactobacillus rhamnosus* strain GG reduces aflatoxin B₁ transport, metabolism, and toxicity in Caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol*. 73(12):3958–64. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02944-06> PMID:17449679
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC (1994). Mutations in the *p53* tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 54(18):4855–78. PMID:8069852
- Grenier B, Applegate TJ (2013). Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins (Basel)*. 5(2):396–430 <http://dx.doi.org/10.3390/toxins5020396> PMID:23430606
- Groopman JD, Hall AJ, Whittle H, Hudson GJ, Wogan GN, Montesano R, et al. (1992). Molecular dosimetry of aflatoxin-N⁷-guanine in human urine obtained in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1(3):221–7. PMID:1339082
- Groopman JD, Kensler TW, Wild CP (2008). Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*. 29(1):187–203. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090859> PMID:17914931
- Groschwitz KR, Hogan SP (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 124(1):3–20, quiz 21–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038> PMID:19560575
- Guillou M, Matheron G (2014). Reducing post-harvest losses in developing nations. In: The world's challenge: feeding 9 billion people. Heidelberg: Springer; pp. 59–75.
- Guzmán-de-Peña D (2010). The destruction of aflatoxins in corn by "nixtamalización". In: Rai M, Varma A, editors. *Mycotoxins in food, feed and bioweapons*. Berlin, Heidelberg: Springer; pp. 39–49.
- Hait NC, Allegood J, Maceyka M, Strub GM, Harikumar KB, Singh SK, et al. (2009). Regulation of histone acetylation in the nucleus by sphingosine-1-phosphate. *Science*. 325(5945):1254–7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1176709>
- Halloy DJ, Gustin PG, Bouhet S, Oswald IP (2005). Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida*. *Toxicology*. 213(1–2):34–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2005.05.012> PMID:15979225
- Hamidou F, Rathore A, Waliyar F, Vadez V (2014). Although drought intensity increases aflatoxin contamination, drought tolerance does not lead to less aflatoxin contamination. *Field Crops Res*. 156:103–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2013.10.019>
- Hansen H, Trifković N (2014). Food standards are good – for middle-class farmers. *World Dev*. 56:226–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.worlddev.2013.10.027>
- Hell K, Edoh Ognakossan K, Lamboni Y (2014). PICS hermetic storage bags ineffective in controlling infestations of *Prostephanus truncatus* and *Dinoderus* spp. in traditional cassava chips. *J Stored Prod Res*. 58:53–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2014.03.003>
- Hell K, Fandohan P, Bandyopadhyay R, Kiewnick S, Sikora R, Cotty PJ (2008). Pre- and postharvest management of aflatoxin in maize: an African perspective. In: Leslie JF, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade*. Trowbridge, UK: CABI; pp. 219–30. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0219>
- Hell K, Mutegi C, Fandohan P (2010). Aflatoxin control and prevention strategies in maize for sub-Saharan Africa. *Julius-Kühn-Archiv*. 425:534–41. <http://dx.doi.org/10.5073/jka.2010.425.388>
- Henry SH, Whitaker T, Rabbani I, Bowers J, Park D, Price W, et al. (2001). Aflatoxin M₁. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food: prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 47). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>.
- Henry WB, Windham GL, Rowe DE, Blanco MH, Murray SC, Williams WP (2013). Diallel analysis of diverse maize germplasm lines for resistance to aflatoxin accumulation. *Crop Sci*. 53(2):394–402. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2012.04.0240>
- Hernandez-Mendoza A, Garcia HS, Steele JL (2009). Screening of *Lactobacillus casei* strains for their ability to bind aflatoxin B₁. *Food Chem Toxicol*. 47(6):1064–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.01.042> PMID:19425181
- Hinton DM, Myers MJ, Raybourne RA, Francke-Carroll S, Sotomayor RE, Shaddock J, et al. (2003). Immunotoxicity of aflatoxin B₁ in rats: effects on lymphocytes and the inflammatory response in a chronic intermittent dosing study. *Toxicol Sci*. 73(2):362–77. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kgf074> PMID:12700391
- Holbrook C, Ozias-Akins P, Timper P, Wilson DM, Cantonwine E, Guo BZ, et al. (2008). Research from the Coastal Plain Experiment Station, Tifton, Georgia, to minimize aflatoxin contamination in peanut. *Toxin Rev*. 27(3–4):391–410. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/15569540802497673>
- Horn BW, Sorensen RB, Lamb MC, Sobolev VS, Olarte RA, Worthington CJ, et al. (2014). Sexual reproduction in *Aspergillus flavus* sclerotia naturally produced in corn. *Phytopathology*. 104(1):75–85. <http://dx.doi.org/10.1094/PHYTO-05-13-0129-R> PMID:23883157
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC (1991). Mutational hotspot in the *p53* gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 350(6317):427–8. <http://dx.doi.org/10.1038/350427a0> PMID:1849234
- IARC (1993). Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 56:1–599. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol56/index.php>.
- IARC (2002). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 82:1–556. PMID:12687954. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/index.php>.
- IARC (2012). Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 100F:1–599. PMID:23189753. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php>.
- Jackson PE, Kuang SY, Wang JB, Strickland PT, Muñoz A, Kensler TW, et al. (2003). Prospective detection of codon 249 mutations in plasma of hepatocellular carcinoma patients. *Carcinogenesis*. 24(10):1657–63. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgg101> PMID:12869416
- Jackson PE, Qian GS, Friesen MD, Zhu YR, Lu P, Wang JB, et al. (2001). Specific *p53* mutations detected in plasma and tumors of hepatocellular carcinoma patients by electrospray ionization mass spectrometry. *Cancer Res*. 61(1):33–5. PMID:11196182
- James B, Adda C, Cardwell K, Annang D, Hell K, Korie S, et al. (2007). Public information campaign on aflatoxin contamination of maize grains in market stores in Benin, Ghana and Togo. *Food Addit Contam*. 24(11):1283–91. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701416558> PMID:17852397
- Jayas DS (2012). Storing grains for food security and sustainability. *Agric Res*. 1(1):21–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s40003-011-0004-4>

- Jennemann R, Gröne H-J (2013). Cell-specific *in vivo* functions of glycosphingolipids: lessons from genetic deletions of enzymes involved in glycosphingolipid synthesis. *Prog Lipid Res.* 52(2):231–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2013.02.001>
- Jiang Y, Jolly PE, Ellis WO, Wang JS, Phillips TD, Williams JH (2005). Aflatoxin B₁ albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *Int Immunol.* 17(6):807–14. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxh262> PMID:15944194
- Johnson NM, Afriyie-Gyawu E, Huebner H, Marroquin-Cardona A, Robinson A, Tang L, et al. (2009). PAH exposure in a Ghanaian population at high risk for aflatoxicosis. *Sci Total Environ.* 407(6):1886–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.060> PMID:19144392
- Johnson VJ, Bhandari N, Sharma RP (2001). Fumonisin B₁-induced immunosuppression in BALB/c mice is more pronounced in females than in males. *FASEB J.* 15(4):A566, Ch 7.
- Johnson VJ, Sharma RP (2001). Gender-dependent immunosuppression following sub-acute exposure to fumonisin B₁. *Int Immunopharmacol.* 1(11):2023–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00131-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00131-X) PMID:11606033
- Jolly CM, Bayard B, Awuah RT, Fialor SC, Williams JT (2009). Examining the structure of awareness and perceptions of groundnut aflatoxin among Ghanaian health and agricultural professionals and its influence on their actions. *J Socio Econ.* 38(2):280–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socec.2008.05.013>
- Jones M, Alexander C, Lowenberg-DeBoer J (2014). A simple methodology for measuring profitability of on-farm storage pest management in developing countries. *J Stored Prod Res.* 58:67–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.12.006>
- Jubert C, Mata J, Bench G, Dashwood R, Pereira C, Tracewell W, et al. (2009). Effects of chlorophyll and chlorophyllin on low-dose aflatoxin B₁ pharmacokinetics in human volunteers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2(12):1015–22. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0099> PMID:19952359
- Kaaya AN, Kyamuhangire W (2010). Drying maize using biomass-heated natural convection dryer improves grain quality during storage. *J Appl Sci.* 10(11):967–74. <http://dx.doi.org/10.3923/jas.2010.967.974>
- Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al.; CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group (2013). Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet.* 382(9890):417–25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60993-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9) PMID:23746775
- Kensler TW, Chen JG, Egner PA, Fahey JW, Jacobson LP, Stephenson KK, et al. (2005). Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(11):2605–13. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0368> PMID:16284385
- Kensler TW, Groopman JD, Egner PA, Muñoz A, Qian G, Chen J (2013). Chemoprevention of hepatic cancer in aflatoxin endemic areas. In: Gu J, editor. *Primary liver cancer: challenges and perspectives.* Hangzhou: Zhejiang University Press, and Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; pp. 339–65.
- Kensler TW, He X, Otieno M, Egner PA, Jacobson LP, Chen B, et al. (1998). Oltipraz chemoprevention trial in Qidong, People's Republic of China: modulation of serum aflatoxin albumin adduct biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 7(2):127–34. PMID:9488587
- Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD (2011). Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol Sci.* 120 Suppl 1:S28–48. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq283> PMID:20881231
- Keusch GT, Rosenberg IH, Denno DM, Duggan C, Guerrant RL, Lavery JV, et al. (2013). Implications of acquired environmental enteric dysfunction for growth and stunting in infants and children living in low- and middle-income countries. *Food Nutr Bull.* 34(3):357–64. PMID:24167916
- Khlangwiset P, Shephard GS, Wu F (2011). Aflatoxins and growth impairment: a review. *Crit Rev Toxicol.* 41(9):740–55. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2011.575766> PMID:21711088
- Khlangwiset P, Wu F (2010). Costs and efficacy of public health interventions to reduce aflatoxin-induced human disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(7):998–1014. <http://dx.doi.org/10.1080/19440041003677475> PMID:20419532
- Khoury CK, Bjorkman AD, Dempewolf H, Ramirez-Villegas J, Guarino L, Jarvis A, et al. (2014). Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(11):4001–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1313490111> PMID:24591623
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Roberfroid D, Lachat C, Kolsteren P (2010). Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated with linear growth of infants in Tanzania. *Mol Nutr Food Res.* 54(11):1659–67. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200900483> PMID:20521269
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Tiisekwa B, Ndomondo-Sigonda M, Devlieghere F, Van Camp J, et al. (2008). Co-occurrence of fumonisins with aflatoxins in home-stored maize for human consumption in rural villages of Tanzania. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25(11):1353–64. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030802112601> PMID:19680843
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Tiisekwa B, Ugullum C, Devlieghere F, Van Camp J, et al. (2009). Fumonisin exposure from freshly harvested and stored maize and its relationship with traditional agronomic practices in Rombo district, Tanzania. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 26(8):1199–208. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030902922784>
- Kimanya ME, Shirima CP, Magoha H, Shewiyo DH, De Meulenaer B, Kolsteren P, et al. (2014). Co-exposures of aflatoxins with deoxynivalenol and fumonisins from maize based complementary foods in Rombo, Northern Tanzania. *Food Contr.* 41:76–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.12.034>
- Kimatu JN, McConchie R, Xie X, Ngululu SN (2012). The significant role of post-harvest management in farm management, aflatoxin mitigation and food security in sub-Saharan Africa. *GJAS.* 2(6):279–88. Available from: <http://www.gjournals.org/GJAS/GJAS%20Pdf/2012/October/Kimatu%20and%20McConchie.pdf>.
- King ED, Bobby Bassi AB Jr, Ross DC, Druebbisch B (2011). An industry perspective on the use of “atoxigenic” strains of *Aspergillus flavus* as biological control agents and the significance of cyclopiazonic acid. *Toxin Rev.* 30(2–3):33–41. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.588818> PMID:22844262
- Kirk GD, Camus-Randon AM, Mendy M, Goedert JJ, Merle P, Trépo C, et al. (2000). Ser-249 p53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia. *J Natl Cancer Inst.* 92(2):148–53. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.2.148> PMID:10639517
- Krishnamachari KA, Bhat RV, Nagarajan V, Tilak TB (1975). Hepatitis due to aflatoxicosis. An outbreak in Western India. *Lancet.* 1(7915):1061–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)91829-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91829-2) PMID:48730
- Kumar GDS, Papat MN (2010). Farmers' perceptions, knowledge and management of aflatoxins in groundnuts (*Arachis hypogaea* L.) in India. *Crop Prot.* 29(12):1534–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cropro.2010.08.019>
- Kussaga JB, Jaxsens L, Tiisekwa BP, Luning PA (2014). Food safety management systems performance in African food processing companies: a review of deficiencies and possible improvement strategies. *J Sci Food Agric.* 94(11):2154–69. <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.6575> PMID:24425418

- Kutz RE, Sampson JD, Pompeu LB, Ledoux DR, Spain JN, Vázquez-Añón M, et al. (2009). Efficacy of Solis, NovasilPlus, and MTB-100 to reduce aflatoxin M₁ levels in milk of early to mid lactation dairy cows fed aflatoxin B₁. *J Dairy Sci.* 92(8):3959–63. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2031> PMID:19620679
- Lanubile A, Pasini L, Marocco A (2010). Differential gene expression in kernels and silks of maize lines with contrasting levels of ear rot resistance after *Fusarium verticillioides* infection. *J Plant Physiol.* 167(16):1398–406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jplph.2010.05.015> PMID:20650545
- Lanyasunya TP, Wamae LW, Musa HH, Olowofeso O, Lokwaleput IK (2005). The risk of mycotoxins contamination of dairy feed and milk on smallholder dairy farms in Kenya. *Pakistan J Nutr.* 4:162–9. <http://dx.doi.org/10.3923/pjn.2005.162.169>
- Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al.; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group (2013). National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 1(1):e26–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70006-8) PMID:25103583
- Lewis L, Onsongo M, Njapau H, Schurz-Rogers H, Lubner G, Kieszak S, et al.; Kenya Aflatoxicosis Investigation Group (2005). Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicosis in eastern and central Kenya. *Environ Health Perspect.* 113(12):1763–7. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7998> PMID:16330360
- Li R, Kang M, Moreno O, Pollak L (2002). Field resistance to *Aspergillus flavus* from exotic maize (*Zea mays* L.) germplasm. *Plant Genet Resour Newsl.* 130:11–5. Available from: http://www.bioversityinternational.org/fileadmin/PGR/article-issue_130-art_53-lang_en.html.
- Liang X, Luo M, Guo B (2006). Resistance mechanisms to *Aspergillus flavus* infection and aflatoxin contamination in peanut (*Arachis hypogaea*). *Plant Pathol J.* 5(1):115–24. Available from: http://eprints.icrisat.ac.in/7393/1/PPJ_5_1_115-124_2006.pdf.
- Lindenmayer GW, Stoltzfus RJ, Prendergast AJ (2014). Interactions between zinc deficiency and environmental enteropathy in developing countries. *Adv Nutr.* 5(1):1–6. <http://dx.doi.org/10.3945/an.113.004838> PMID:24425714
- Liu Y, Wu F (2010). Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect.* 118(6):818–24. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901388> PMID:20172840
- Lovo S, Veronesi M (2014). Crop diversification and child health: empirical evidence from Tanzania. *European Association of Agricultural Economists International Congress*, 26–29 August 2014, Ljubljana, Slovenia; No. 182735. Available from: <http://econpapers.repec.org/paper/agseae14/182735.htm>.
- Lunn PG (2000). The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood. *Proc Nutr Soc.* 59(1):147–54. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665100000173> PMID:10828184
- Lunn RM, Zhang YJ, Wang LY, Chen CJ, Lee PH, Lee CS, et al. (1997). p53 mutations, chronic hepatitis B virus infection, and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res.* 57(16):3471–7. PMID:9270015
- Luo H, Tang L, Tang M, Billam M, Huang T, Yu J, et al. (2006). Phase IIa chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary excretion of green tea polyphenols and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Carcinogenesis.* 27(2):262–8. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgi147> PMID:15930028
- Lye MS, Ghazali AA, Mohan J, Alwin N, Nair RC (1995). An outbreak of acute hepatic encephalopathy due to severe aflatoxicosis in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 53(1):68–72. PMID:7625536
- Ma Y, Kong Q, Hua H, Luo T, Jiang Y (2012). Aflatoxin B₁ up-regulates insulin receptor substrate 2 and stimulates hepatoma cell migration. *PLoS One.* 7(10):e47961. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047961> PMID:23112878
- Magoha H, Kimanya M, De Meulenaer B, Roberfroid D, Lachat C, Kolsteren P (2014). Association between aflatoxin M₁ exposure through breast milk and growth impairment in infants from Northern Tanzania. *World Mycotoxin J.* 7(3):277–84. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2014.1705>
- Mahdavi R, Nikniaz L, Arefhosseini SR, Vahed Jabbari M (2010). Determination of aflatoxin M₁ in breast milk samples in Tabriz-Iran. *Matern Child Health J.* 14(1):141–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-008-0439-9> PMID:19093194
- Malone BM, Richard JL, Romer T, Johansson AJ, Whitaker TB (1998). Fumonisin reduction in corn by cleaning during storage discharge. In: O'Brian L, Blakeney AB, Ross AS, Wrigley CW, editors. *Proceedings of the 48th Australian Cereal Chemistry Conference*, Cairns, Australia; pp. 372–9. Available from: <http://www.bae.ncsu.edu/usda/www/x1pub/paper/76.pdf>.
- Marasas WF, Riley RT, Hendricks KA, Stevens VL, Sadler TW, Gelineau-van Waes J, et al. (2004). Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J Nutr.* 134(4):711–6. PMID:15051815
- Marin DE, Taranu I, Pascale F, Lionide A, Burlacu R, Bailly JD, et al. (2006). Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract. *Br J Nutr.* 95(6):1185–92. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN20061773> PMID:16768843
- Marín S, Magan N, Ramos AJ, Sanchis V (2004). Fumonisin-producing strains of *Fusarium*: a review of their ecophysiology. *J Food Prot.* 67(8):1792–805. PMID:15330553
- Martin JL, Lin MZ, McGowan EM, Baxter RC (2009). Potentiation of growth factor signalling by insulin-like growth factor-binding protein-3 in breast epithelial cells requires sphingosine kinase activity. *J Biol Chem.* 284(38):25542–52. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.007120>
- Mayfield K, Betrán FJ, Isakeit T, Odvody G, Murray SC, Rooney WL, et al. (2012). Registration of maize germplasm lines Tx736, Tx739, and Tx740 for reducing preharvest aflatoxin accumulation. *J. Plant Reg.* 6(1):88–94. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2010.12.0675crg>
- Mboya RM, Kolanisi U (2014). Subsistence farmers' mycotoxin contamination awareness in the SADC region: implications for Millennium Development Goal 1, 4 and 6. *J Hum Ecol.* 46(1):21–31. Available from: [http://www.krepublishers.com/02-Journals/JHE/JHE-46-0-000-14-Web/JHE-46-1-000-14-Abst-PDF/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R-Tx\[3\].pmd.pdf](http://www.krepublishers.com/02-Journals/JHE/JHE-46-0-000-14-Web/JHE-46-1-000-14-Abst-PDF/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R-Tx[3].pmd.pdf).
- Mehl HL, Jaime R, Callicott KA, Probst C, Garber NP, Ortega-Beltran A, et al. (2012). *Aspergillus flavus* diversity on crops and in the environment can be exploited to reduce aflatoxin exposure and improve health. *Ann N Y Acad Sci.* 1273(1):7–17. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06800.x> PMID:23230832
- Meissonnier GM, Marin DE, Galtier P, Bertin G, Taranu I, Oswald IP (2006). Modulation of the immune response by a group of fungal food contaminants, the aflatoxins. In: Mengheri E, Roselli M, Britti MS, Finamore A, editors. *Nutrition and immunity*. Trivandrum, India: Research Signpost; pp. 147–66.
- Meissonnier GM, Pinton P, Laffitte J, Cossalter AM, Gong YY, Wild CP, et al. (2008). Immunotoxicity of aflatoxin B₁: impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 231(2):142–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.004> PMID:18501398
- Méndez-Albore JA, Arámbula-Villa G, Loarca-Piña MG, González-Hernández J, Castañón-Tostado E, Moreno-Martínez E (2004). Aflatoxins' fate during the nixtamalization of contaminated maize by two tortilla-making processes. *J Stored Prod Res.* 40(1):87–94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(02\)00080-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(02)00080-2)

- Menkir A, Brown RL, Bandyopadhyay R, Chen ZY, Cleveland TE (2006). A USA-Africa collaborative strategy for identifying, characterizing, and developing maize germplasm with resistance to aflatoxin contamination. *Mycopathologia*. 162(3):225–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-006-0056-3> PMID:16944289
- Menkir A, Brown RL, Bandyopadhyay R, Cleveland TE (2008). Registration of six tropical maize germplasm lines with resistance to aflatoxin contamination. *J Plant Reg*. 2(3):246–50. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2008.01.0028crg>
- Meredith FI, Torres OR, Saenz de Tejada S, Riley RT, Merrill AH Jr (1999). Fumonisin B₁ and hydrolyzed fumonisin B₁ (AP₁) in tortillas and nixtamalized corn (*Zea mays* L.) from two different geographic locations in Guatemala. *J Food Prot*. 62(10):1218–22. PMID:10528731
- Mesterházy Á, Lemmens M, Reid LM (2012). Breeding for resistance to ear rots caused by *Fusarium* spp. in maize – a review. *Plant Breed*. 131(1):1–19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0523.2011.01936.x>
- Miller JD (2001). Factors that affect the occurrence of fumonisin. *Environ Health Perspect*. 109 Suppl 2:321–4. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.01109s2321> PMID:11359702
- Miller JD, Schaafsma AW, Bhatnagar D, Bondy G, Carbone I, Harris LJ, et al. (2014). Mycotoxins that affect the North American agri-food sector: state of the art and directions for the future. *World Mycotoxin J*. 7(1):63–82. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2013.1624>
- Miracle MP (1966). *Maize in tropical Africa*. Madison (WI): University of Wisconsin Press.
- Mitchell NJ, Kumi J, Aleser M, Elmore SE, Rychlik KA, Zychowski KE, et al. (2014). Short-term safety and efficacy of calcium montmorillonite clay (UPSNC) in children. *Am J Trop Med Hyg*. 91(4):777–85. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.14-0093> PMID:25135766
- Mitchell NJ, Kumi J, Johnson NM, Dotse E, Marroquin-Cardona A, Wang JS, et al. (2013). Reduction in the urinary aflatoxin M₁ biomarker as an early indicator of the efficacy of dietary interventions to reduce exposure to aflatoxins. *Biomarkers*. 18(5):391–8. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2013.798031> PMID:23697800
- Moreno OJ, Kang MS (1999). Aflatoxins in maize: the problem and genetic solutions. *Plant Breed*. 118(1):1–16. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0523.1999.118001001.x>
- Moyers SB, Kumar NB (2004). Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev*. 62(5):204–11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00041.x> PMID:15212320
- Munkvold GP (2003). Cultural and genetic approaches to managing mycotoxins in maize. *Annu Rev Phytopathol*. 41(1):99–116. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.phyto.41.052002.095510> PMID:12730397
- Mutegi C, Wagacha J, Christie M, Kimani J, Karanja L (2013). Effect of storage conditions on quality and aflatoxin contamination of peanuts (*Arachis hypogaea* L.). *Int J AgriSci*. 3:746–58. Available from: <http://oar.icrisat.org/7288/>.
- Narrod C (2013). Reducing aflatoxins in Africa's crops: experiences from the Aflacontrol Project. 2020 Focus 20, Brief 10. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI). Available from: <http://ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/127880>.
- Navarro H, Navarro S, Finkelman S (2012). Hermetic and modified atmosphere storage of shelled peanuts to prevent free fatty acid and aflatoxin formation. *Integrated Protection of Stored Products IOBC-WPRS Bull*. 81:183–92.
- Ngindu A, Johnson BK, Kenya PR, Ngira JA, Ocheng DM, Nandwa H, et al. (1982). Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet*. 1(8285):1346–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92411-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92411-4) PMID:6123648
- Njumbe Ediage E, Diana Di Mavungu J, Song S, Sioen I, De Saeger S (2013). Multimycotoxin analysis in urines to assess infant exposure: a case study in Cameroon. *Environ Int*. 57–58:50–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.04.002> PMID:23669720
- Ogunkoya AK, Eng M, Ukoba KO, Olunlade BA (2011). Development of a low cost solar dryer. *Pacific J Sci Technol*. 12:98–101. Available from: http://www.akamaiuniversity.us/PJST12_1_98.pdf.
- Ogunlela YI, Mukhtar AA (2009). Gender issues in agriculture and rural development in Nigeria: the role of women. *Hum Soc Sci J*. 4(1):19–30. Available from: <http://idosi.org/hssj/hssj4%281%2909/3.pdf>.
- Okoth SA, Ohingo M (2004). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Kisumu District, Kenya: cross sectional study. *Afr J Health Sci*. 11(1–2):43–54. PMID:17298116
- Olarte RA, Horn BW, Dorner JW, Monacell JT, Singh R, Stone EA, et al. (2012). Effect of sexual recombination on population diversity in aflatoxin production by *Aspergillus flavus* and evidence for cryptic heterokaryosis. *Mol Ecol*. 21(6):1453–76. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-294X.2011.05398.x> PMID:22212063
- Ostry V, Ovesna J, Skarkova J, Pouchova V, Ruprich J (2010). A review on comparative data concerning *Fusarium* mycotoxins in Bt maize and non-Bt isogenic maize. *Mycotoxin Res*. 26(3):141–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12550-010-0056-5> PMID:23605378
- Oswald IP, Desautels C, Laffitte J, Fournout S, Peres SY, Odin M, et al. (2003). Mycotoxin fumonisin B₁ increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ Microbiol*. 69(10):5870–4. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.69.10.5870-5874.2003> PMID:14532038
- Ozturk M (1991). p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet*. 338(8779):1356–9. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92236-U](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92236-U) PMID:1682737
- Pacin AM, Resnik SL (2012). Reduction of mycotoxin contamination by segregation with sieves prior to maize milling. In: McElhatton A, do Amaral Sobral PJ, editors. *Novel technologies in food science: their impact on products, consumer trends and the environment*. New York: Springer; pp. 219–34.
- Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I, Pereira JP, Regard JB, Xu Y, et al. (2007). Promotion of lymphocyte egress into blood and lymph by distinct sources of sphingosine-1-phosphate. *Science*. 316(5822):295–8. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1139221>
- Park JW, Park WJ, Futerman AH (2014). Ceramide synthases as potential targets for therapeutic intervention in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1841(5):671–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2013.08.019>
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 55(2):74–108. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74> PMID:15761078
- Peers FG, Gilman GA, Linsell CA (1976). Dietary aflatoxins and human liver cancer. A study in Swaziland. *Int J Cancer*. 17(2):167–76. PMID:1248903
- Phillips TD, Afriyie-Gyawu E, Williams J, Huebner H, Ankrah NA, Ofori-Adjei D, et al. (2008). Reducing human exposure to aflatoxin through the use of clay: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 25(2):134–45. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701567467> PMID:18286403
- Pitt JI, Taniwaki MH, Cole MB (2013). Mycotoxin production in major crops as influenced by growing, harvesting, storage and processing, with emphasis on the achievement of Food Safety Objectives. *Food Contr*. 32(1):205–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.023>
- Pizzolitto RP, Bueno DJ, Armando MR, Cavaglieri L, Dalcerio AM, Salvano MA (2011). Binding of aflatoxin B₁ to lactic acid bacteria and *Saccharomyces cerevisiae* in vitro: a useful model to determine the most efficient microorganism. In: Guevara-Gonzalez RG, editor. *Aflatoxins – biochemistry and molecular biology*. Rijeka, Croatia: InTech; pp. 323–46. <http://dx.doi.org/10.5772/23717>
- Pray CE, Rheeder JP, Gouse M, Volkwyn Y, van der Westhuizen L, Shephard GS (2013). Bt maize and fumonisin reduction in South Africa: potential health impacts. In: Falck-Zepeda JB, Gruère GP, Sithole-Niang I, editors. *Genetically modified crops in Africa: economic and policy lessons from countries south of the Sahara*. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI); pp. 43–59. Available from: <http://ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/127819>.

- Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Ntozini R, Mbuya MN, et al. (2014). Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS One*. 9(2):e86928. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086928> PMID:24558364
- Presello DA, Pereyra AO, Iglesias J, Fauguel CM, Sampietro DA, Eyherabide GH (2011). Responses to selection of *S_s* inbreds for broad-based resistance to ear rots and grain mycotoxin contamination caused by *Fusarium* spp. in maize. *Euphytica*. 178(1):23–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10681-010-0255-3>
- Probst C, Bandyopadhyay R, Cotty PJ (2014). Diversity of aflatoxin-producing fungi and their impact on food safety in sub-Saharan Africa. *Int J Food Microbiol*. 174:113–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.12.010> PMID:24480188
- Probst C, Njapau H, Cotty PJ (2007). Outbreak of an acute aflatoxicosis in Kenya in 2004: identification of the causal agent. *Appl Environ Microbiol*. 73(8):2762–4. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02370-06> PMID:17308181
- Qian G, Tang L, Guo X, Wang F, Massey ME, Su J, et al. (2014). Aflatoxin B₁ modulates the expression of phenotypic markers and cytokines by splenic lymphocytes of male F344 rats. *J Appl Toxicol*. 34(3):241–9. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2866> PMID:23508487
- Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. (1994). A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 3(1):3–10. PMID:8118382
- Qin G, Gopalan-Kriczky P, Su J, Ning Y, Lotlikar PD (1997). Inhibition of aflatoxin B₁-induced initiation of hepatocarcinogenesis in the rat by green tea. *Cancer Lett*. 112(2):149–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835\(96\)04568-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835(96)04568-5) PMID:9066721
- Reardon T, Codron J-M, Busch L, Bingen J, Harris C (1999). Global change in agrifood grades and standards: agribusiness strategic responses in developing countries. *Int Food Agribus Manage Rev*. 2(3–4):421–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7508\(01\)00035-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7508(01)00035-0)
- Riley RT, Showker JL, Lee CM, Zipperer CE, Mitchell TR, Voss KA, et al. (2015). A blood spot method for detecting fumonisin-induced changes in putative sphingolipid biomarkers in LM/Bc mice and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 32:1–16. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2015.1027746>
- Riley RT, Torres O, Showker JL, Zitomer NC, Matute J, Voss KA, et al. (2012). The kinetics of urinary fumonisin B₁ excretion in humans consuming maize-based diets. *Mol Nutr Food Res*. 56(9):1445–55. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200166> PMID:22815244
- Riley RT, Voss KA (2006). Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci*. 92(1):335–45. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfj198>
- Riley RT, Voss KA, Speer M, Stevens VL, Gelineau-van Waes J (2006). Fumonisin inhibition of ceramide synthase: a possible risk factor for human neural tube defects. In: Hirabayashi Y, Igarashi Y, Merrill AH Jr, editors. *Sphingolipid biology*. Tokyo: Springer; pp. 345–61.
- Robertson LA, Kleinschmidt CE, White DG, Payne GA, Maragos CM, Holland JB (2006). Heritabilities and correlations of *Fusarium* ear rot resistance and fumonisin contamination resistance in two maize populations. *Crop Sci*. 46(1):353–61. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2005.0139>
- Robinson A, Johnson NM, Strey A, Taylor JF, Marroquin-Cardona A, Mitchell NJ, et al. (2012). Calcium montmorillonite clay reduces urinary biomarkers of fumonisin B₁ exposure in rats and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 29(5):809–18. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.651628> PMID:22324939
- Roda E, Coccini T, Acerbi D, Castoldi AF, Manzo L (2010). Comparative *in vitro* and *ex vivo* myelotoxicity of aflatoxins B₁ and M₁ on haematopoietic progenitors (BFU-E, CFU-E, and CFU-GM): species-related susceptibility. *Toxicol In Vitro*. 24(1):217–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2009.09.005> PMID:19747537
- Rodrigues I, Handl J, Binder EM (2011). Mycotoxin occurrence in commodities, feeds and feed ingredients sourced in the Middle East and Africa. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 4(3):168–79. <http://dx.doi.org/10.1080/19393210.2011.589034> PMID:24786003
- Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. (1992). Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 339(8799):943–6. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91528-G](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91528-G) PMID:1348796
- Rychetnik L, Frommer M, Hawe P, Shiell A (2002). Criteria for evaluating evidence on public health interventions. *J Epidemiol Community Health*. 56(2):119–27. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.56.2.119> PMID:11812811
- Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, Hajimahmoodi M, Bonyani H, Jannat F (2009). Incidence of aflatoxin M₁ in human breast milk in Tehran, Iran. *Food Contr*. 20(1):75–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.02.005>
- Sadler TW, Merrill AH, Stevens VL, Sullards MC, Wang E, Wang P (2002). Prevention of fumonisin B₁-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology*. 66(4):169–76. <http://dx.doi.org/10.1002/tera.10089>
- Santiago R, Cao A, Malvar RA, Reid LM, Butrón A (2013). Assessment of corn resistance to fumonisin accumulation in a broad collection of inbred lines. *Field Crops Res*. 149:193–202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2013.04.011>
- Schatzmayr G, Streit E (2013). Global occurrence of mycotoxins in the food and feed chain: facts and figures. *World Mycotoxin J*. 6(3):213–22. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2013.1572>
- Schleicher RL, McCoy LF, Powers CD, Sternberg MR, Pfeiffer CM (2013). Serum concentrations of an aflatoxin-albumin adduct in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Clin Chim Acta*. 423:46–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.011> PMID:23611894
- Schulten GGM (1982). Post-harvest losses in tropical Africa and their prevention. *Food Nutr Bull*. 4(2):1–24.
- Shank RC, Bourgeois CH, Keschamras N, Chandavimol P (1971). Aflatoxins in autopsy specimens from Thai children with an acute disease of unknown aetiology. *Food Cosmet Toxicol*. 9(4):501–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0015-6264\(71\)90080-0](http://dx.doi.org/10.1016/0015-6264(71)90080-0) PMID:5157307
- Sharma A, Chen CR, Vu Lan N (2009). Solar-energy drying systems: a review. *Renew Sustain Energy Rev*. 13(6–7):1185–210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2008.08.015>
- Shephard GS (2003). Aflatoxin and food safety: recent African perspectives. *Toxin Rev*. 22(2–3):267–86. <http://dx.doi.org/10.1081/txr-120024094>
- Shephard GS (2004). Mycotoxins worldwide: current issues in Africa. In: Barug D, van Egmond HP, Lopez-Garcia R, van Osenbruggen WA, Visconti A, editors. *Meeting the mycotoxin menace*. Wageningen, Netherlands: Wageningen Academic Publishers; pp. 81–8.
- Shephard GS, Burger HM, Gambacorta L, Gong YY, Kraska R, Rheeder JP, et al. (2013). Multiple mycotoxin exposure determined by urinary biomarkers in rural subsistence farmers in the former Transkei, South Africa. *Food Chem Toxicol*. 62:217–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.040> PMID:23985452
- Shephard GS, Van Der Westhuizen L, Sewram V (2007). Biomarkers of exposure to fumonisin mycotoxins: a review. *Food Addit Contam*. 24(10):1196–201. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701513818> PMID:17886192
- Shirima CP, Kimanya ME, Kinabo JL, Routledge MN, Srey C, Wild CP, et al. (2013). Dietary exposure to aflatoxin and fumonisin among Tanzanian children as determined using biomarkers of exposure. *Mol Nutr Food Res*. 57(10):1874–81. PMID:23776058
- Shirima CP, Kimanya ME, Routledge MN, Srey C, Kinabo JL, Humpf HU, et al. (2015). A prospective study of growth and biomarkers of exposure to aflatoxin and fumonisin during early childhood in Tanzania. *Environ Health Perspect*. 123(2):173–8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408097> PMID:25325363

- Shouman BO, El Morsi D, Shabaan S, Abdel-Hamid AH, Mehrim A (2012). Aflatoxin B1 level in relation to child's feeding and growth. *Indian J Pediatr.* 79(1):56–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0493-y> PMID:21643863
- Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, Ellis WO, Yatich NJ, Funkhouser E, et al. (2012). Socio-demographic determinants of aflatoxin B₁-lysine adduct levels among pregnant women in Kumasi, Ghana. *Ghana Med J.* 46(4):179–88. PMID:23661836
- Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, Yatich N, Jiang Y, Funkhouser E, et al. (2010). Association between birth outcomes and aflatoxin B₁ biomarker blood levels in pregnant women in Kumasi, Ghana. *Trop Med Int Health.* 15(2):160–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02435.x> PMID:20003033
- Shupe T, Sell S (2004). Low hepatic glutathione S-transferase and increased hepatic DNA adduction contribute to increased tumorigenicity of aflatoxin B₁ in newborn and partially hepatectomized mice. *Toxicol Lett.* 148(1–2):1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.11.008>
- Sidransky D, Hollstein M (1996). Clinical implications of the p53 gene. *Annu Rev Med.* 47(1):285–301. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.285> PMID:8712782
- Small IM, Flett BC, Marasas WFO, McLeod A, Stander MA, Viljoen A (2011). Resistance in maize inbred lines to *Fusarium verticillioides* and fumonisin accumulation in South Africa. *Plant Dis.* 96(6):881–8. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-08-11-0695>
- Smith LE, Stoltzfus RJ, Prendergast A (2012). Food chain mycotoxin exposure, gut health, and impaired growth: a conceptual framework. *Adv Nutr.* 3(4):526–31. <http://dx.doi.org/10.3945/an.112.002188> PMID:22797988
- Sobowale AA, Cardwell KF, Odebode AC, Bandyopadhyay R, Jonathan SG (2007). Persistence of *Trichoderma* species within maize stem against *Fusarium verticillioides*. *Arch Phytopathol Plant Protect.* 40(3):215–31. <http://dx.doi.org/10.1080/03235400500424596>
- Solfrizzo M, Gambacorta L, Lattanzio VM, Powers S, Visconti A (2011). Simultaneous LC-MS/MS determination of aflatoxin M₁, ochratoxin A, deoxynivalenol, de-epoxydeoxynivalenol, α and β -zearalenols and fumonisin B₁ in urine as a multi-biomarker method to assess exposure to mycotoxins. *Anal Bioanal Chem.* 401(9):2831–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-011-5354-z> PMID:21892639
- Spears D (2013). How much international variation in child height can sanitation explain? Policy Research Working Paper No. WPS6351. Washington (DC): The World Bank. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/2013/01/17211398/much-international-variation-child-height-can-sanitation-explain>.
- Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, Bhat RV, Breiman R, Brune MN, et al. (2006). Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Health Perspect.* 114(12):1898–903. PMID:17185282
- Stroud JS (2006). The effect of feed additives on aflatoxin in milk of dairy cows fed aflatoxin-contaminated diets [dissertation]. Raleigh (NC): North Carolina State University.
- Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. (1999). Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology.* 30(2):379–83. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300204> PMID:10421643
- Talalay P, Fahey JW (2001). Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *J Nutr.* 131(11 Suppl):3027S–33S. PMID:11694642
- Tang L, Tang M, Xu L, Luo H, Huang T, Yu J, et al. (2008). Modulation of aflatoxin biomarkers in human blood and urine by green tea polyphenols intervention. *Carcinogenesis.* 29(2):411–7. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgn008> PMID:18192689
- Taranu I, Marin DE, Bouhet S, Pascale F, Bailly JD, Miller JD, et al. (2005). Mycotoxin fumonisin B₁ alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. *Toxicol Sci.* 84(2):301–7. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi086> PMID:15659571
- Torres O, Matute J, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, et al. (2014). Urinary fumonisin B₁ and estimated fumonisin intake in women from high- and low-exposure communities in Guatemala. *Mol Nutr Food Res.* 58(5):973–83. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300481> PMID:24375966
- Torres O, Matute J, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, et al. (2015). Human health implications from co-exposure to aflatoxins and fumonisins in maize-based foods in Latin America: Guatemala as a case study. *World Mycotoxin J.* 8(2):143–59. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2014.1736>
- Turner JR (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 9(11):799–809. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2653> PMID:19855405
- Turner PC (2013). The molecular epidemiology of chronic aflatoxin driven impaired child growth. *Scientifica (Cairo).* 2013:152879. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/152879> PMID:24455429
- Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, Gong Y, Hall AJ, Prentice AM, et al. (2007). Aflatoxin exposure *in utero* causes growth faltering in Gambian infants. *Int J Epidemiol.* 36(5):1119–25. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dym122> PMID:17576701
- Turner PC, Flannery B, Isitt C, Ali M, Pestka J (2012). The role of biomarkers in evaluating human health concerns from fungal contaminants in food. *Nutr Res Rev.* 25(1):162–79. <http://dx.doi.org/10.1017/S095442241200008X> PMID:22651937
- Turner PC, Moore SE, Hall AJ, Prentice AM, Wild CP (2003). Modification of immune function through exposure to dietary aflatoxin in Gambian children. *Environ Health Perspect.* 111(2):217–20. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5753> PMID:12573908
- Turner PC, Sylla A, Gong YY, Diallo MS, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. (2005). Reduction in exposure to carcinogenic aflatoxins by postharvest intervention measures in west Africa: a community-based intervention study. *Lancet.* 365(9475):1950–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66661-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66661-5) PMID:15936422
- Udoh JM, Cardwell KF, Ikotun T (2000). Storage structures and aflatoxin content of maize in five agroecological zones of Nigeria. *J Stored Prod Res.* 36(2):187–201. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(99\)00042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(99)00042-9)
- UNICEF-OMS-Banco Mundial (2012). Levels and trends in child malnutrition. UNICEF-WHO-The World Bank joint child malnutrition estimates. Available from: http://www.who.int/nutgrowthdb/jme_unicef_who_wb.pdf.
- van der Westhuizen L, Shephard GS, Burger HM, Rheeder JP, Gelderblom WC, Wild CP, et al. (2011). Fumonisin B₁ as a urinary biomarker of exposure in a maize intervention study among South African subsistence farmers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(3):483–9. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1002> PMID:21266524
- van der Westhuizen L, Shephard GS, Rheeder JP, Burger HM, Gelderblom WCA, Wild CP, et al. (2010). Simple intervention method to reduce fumonisin exposure in a subsistence maize-farming community in South Africa. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(11):1582–8. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2010.508050> PMID:20835935
- Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF (1985). Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer.* 51(5):713–26. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1985.107> PMID:2986667
- Victoria CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al.; Maternal and Child Undernutrition Study Group (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 371(9609):340–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4) PMID:18206223
- Victoria CG, de Onis M, Hallal PC, Blössner M, Shrimpton R (2010). Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics.* 125(3):e473–80. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1519> PMID:20156903

- Voss KA, Poling SM, Meredith FI, Bacon CW, Saunders DS (2001). Fate of fumonisins during the production of fried tortilla chips. *J Agric Food Chem.* 49(6):3120–6. <http://dx.doi.org/10.1021/jf001165u> PMID:11410018
- Waliyar F, Osiru M, Sudini HK, Njoroge S (2013). Reducing aflatoxins in groundnuts through integrated management and biocontrol. 2020 Focus 20, Brief 18. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI). Available from: http://www.ifpri.org/sites/default/files/publications/focus20_18.pdf.
- Wang JS, Shen X, He X, Zhu YR, Zhang BC, Wang JB, et al. (1999). Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B₁ by oltipraz in residents of Qidong, People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst.* 91(4):347–54. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/91.4.347> PMID:10050868
- Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, et al. (1996). Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer.* 67(5):620–5. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960904\)67:5<620::AID-IJC5>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960904)67:5<620::AID-IJC5>3.0.CO;2-W) PMID:8782648
- Warburton ML, Williams WP (2014). Aflatoxin resistance in maize: what have we learned lately? *Adv Bot.* 2014:352831. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/352831>
- Warburton ML, Williams WP, Windham GL, Murray SC, Xu W, Hawkins LK, et al. (2013). Phenotypic and genetic characterization of a maize association mapping panel developed for the identification of new sources of resistance to *Aspergillus flavus* and aflatoxin accumulation. *Crop Sci.* 53(6):2374–83. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2012.10.0616>
- Warth B, Sulyok M, Fruhmann P, Mikula H, Berthiller F, Schuhmacher R, et al. (2012). Development and validation of a rapid multi-biomarker liquid chromatography/tandem mass spectrometry method to assess human exposure to mycotoxins. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 26(13):1533–40. <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.6255> PMID:22638970
- Wattanaraporn R, Woo LL, Belanger CL, Chang SC, Adams JE, Trudel LJ, et al. (2012). A single neonatal exposure to aflatoxin B₁ induces prolonged genetic damage in two loci of mouse liver. *Toxicol Sci.* 128(2):326–33. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfs151>
- Whitaker TB, Dorner JW, Lamb M, Andrew B (2005). The effect of sorting farmers' stock peanuts by size and color on partitioning aflatoxin into various shelled peanut grade sizes. *Peanut Sci.* 32(2):103–18. [http://dx.doi.org/10.3146/0095-3679\(2005\)32\[103:TEOSFS\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.3146/0095-3679(2005)32[103:TEOSFS]2.0.CO;2)
- Whitaker TB, Hagler WM Jr, Giesbrecht FG, Dorner JW, Dowell FE, Cole RJ (1998). Estimating aflatoxin in farmers' stock peanut lots by measuring aflatoxin in various peanut-grade components. *J AOAC Int.* 81(1):61–7. PMID:9477563
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 450:76–85. PMID:16817681
- Wild CP, Gong YY (2010). Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis.* 31(1):71–82. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp264> PMID:19875698
- Wild CP, Hudson GJ, Sabbioni G, Chapot B, Hall AJ, Wogan GN, et al. (1992). Dietary intake of aflatoxins and the level of albumin-bound aflatoxin in peripheral blood in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1(3):229–34. PMID:1339083
- Wild CP, Montesano R (2009). A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett.* 286(1):22–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.053>
- Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L (2014). Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet.* 48(1):583–611. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092208>
- Williams WP, Windham GL (2012). Registration of Mp718 and Mp719 germplasm lines of maize. *J Plant Reg.* 6(2):200–2. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2011.09.0489crg>
- Wogan GN, Kensler TW, Groopman JD (2012). Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma. A review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 29(2):249–57. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.563370> PMID:21623489
- Wogan GN, Newberne PM (1967). Dose-response characteristics of aflatoxin B₁ carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* 27(12):2370–6. PMID:4295478
- Woo LL, Egner PA, Belanger CL, Wattanaraporn R, Trudel LJ, Croy RG, et al. (2011). Aflatoxin B₁-DNA adduct formation and mutagenicity in livers of neonatal male and female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 122(1):38–44. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfr087>
- Wu F, Stacy SL, Kensler TW (2013). Global risk assessment of aflatoxins in maize and peanuts: are regulatory standards adequately protective? *Toxicol Sci.* 135(1):251–9. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kft132> PMID:23761295
- Xu L, Cai Q, Tang L, Wang S, Hu X, Su J, et al. (2010). Evaluation of fumonisin biomarkers in a cross-sectional study with two high-risk populations in China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(8):1161–9. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2010.481638> PMID:20589550
- Yang CS, Lambert JD, Hou Z, Ju J, Lu G, Hao X (2006). Molecular targets for the cancer preventive activity of tea polyphenols. *Mol Carcinog.* 45(6):431–5. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.20228> PMID:16652355
- Yeh FS, Shen KN (1986). Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China. *Adv Cancer Res.* 47:297–329. PMID:2430432
- Yeh FS, Yu MC, Mo CC, Luo S, Tong MJ, Henderson BE (1989). Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. *Cancer Res.* 49(9):2506–9. PMID:2539905
- Yu MW, Lien JP, Chiu YH, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ (1997). Effect of aflatoxin metabolism and DNA adduct formation on hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers in Taiwan. *J Hepatol.* 27(2):320–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80178-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80178-X) PMID:9288607
- Zarba A, Wild CP, Hall AJ, Montesano R, Hudson GJ, Groopman JD (1992). Aflatoxin M₁ in human breast milk from The Gambia, West Africa, quantified by combined monoclonal antibody immunoaffinity chromatography and HPLC. *Carcinogenesis.* 13(5):891–4. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/13.5.891>
- Zila CT, Samayoa LF, Santiago R, Butrón A, Holland JB (2013). A genome-wide association study reveals genes associated with *Fusarium* ear rot resistance in a maize core diversity panel. *G3 (Bethesda).* 3(11):2095–104. <http://dx.doi.org/10.1534/g3.113.007328> PMID:24048647

Declaraciones de intereses

El Dr. Ranajit Bandyopadhyay señala que su laboratorio del Instituto Internacional de Agricultura Tropical (*International Institute of Tropical Agriculture*; IITA) ha sido beneficiado por una subvención de investigación de Nestlé y actualmente recibe financiación de una serie de organizaciones del sector público y de organizaciones no gubernamentales para temáticas relacionadas con la materia de esta reunión.

El Dr. Martin Kimanya reconoce que recibe honorarios como consultante de Abt Associates.

La Dra. Isabelle Oswald señaló que su laboratorio del Instituto Nacional para la Investigación Agronómica (INRA) ha sido beneficiado por una subvención de investigación de Biomin para temáticas relacionadas con la materia de esta reunión.

El Dr. Timothy D. Phillips reconoce que recibe honorarios como consultante de BASF; el Dr. Phillips declara que su laboratorio en *Texas A&M University* recibe subvenciones de investigación de BASF para temáticas relacionados con la materia de la reunión. El Dr. Phillips declara poseer los derechos de propiedad intelectual de una patente perteneciente a la *Texas A&M University*.



© Christopher P. Wild

ISBN 978-92-832-2516-4