

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 fumonisin; 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 (fumonisin 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.