



Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Curso 2017/2018

TRABAJO FIN DE GRADO

**“EFECTOS TÓXICOS DE LOS ANTINUTRIENTES
DE LAS PLANTAS”**

AUTOR: DANIEL ALONSO GONZÁLEZ

TUTOR: TOMÁS GIRBÉS JUAN



RESUMEN

Los antinutrientes son sustancias naturales que se encuentran principalmente en alimentos de origen vegetal y debido a su capacidad para interferir en la correcta nutrición del individuo pueden provocar graves problemas si las cantidades ingeridas son suficientes. Entre los antinutrientes más relevantes de origen vegetal están el ácido fítico, los oxalatos, la vicina, los inhibidores de α -amilasa, los inhibidores de tripsina, el gluten, la ricina, la abrina y la ebulina. Algunos de estos antinutrientes pueden ser muy tóxicos como el gluten e incluso llegar a causar la muerte como la ricina. Por ello son necesarios procedimientos para eliminarlos o disminuir sus concentraciones y así evitar los inconvenientes que acarrearán.

ABSTRACT

Antinutrients are natural substances that are found mainly in foods of plant origin and due to their ability to interfere with proper nutrition and can cause serious problems if enough amount is ingested. Among the most relevant antinutrients of plant origin are phytic acid, oxalates, vicin, α -amylase inhibitors, trypsin inhibitors, gluten, ricin, abrin and ebulin. Some of these antinutrients can be very toxic like gluten and can even cause death like ricin. Therefore, procedures are necessary to eliminate them or reduce their concentrations and thus avoid the inconveniences that they entail.

Key words: Antinutrients, plant, oxalates, α -amylase inhibitors, trypsin inhibitor, gluten, ricin, ebulin.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MÉTODOS	2
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	4
4. TIPOS DE ANTINUTRIENTES Y PRESENCIA EN ALIMENTOS	5
5. ANTINUTRIENTES DE LAS PLANTAS	6
5.1. Ácido fítico:	6
5.2. Oxalatos:	8
5.3. Vicina:	9
5.4. Inhibidores de α amilasa:	10
5.5. Inhibidores de tripsina:	12
6. GLUTEN	13
7. LECTINAS	17
7.1. Lectinas no tóxicas:	17
7.2. Lectinas tóxicas:	18
7.2.1. RICINA	18
7.2.2. ABRINA	19
7.2.3. EBULINA	20
8. INMUNOTOXINAS	22
9. IMPACTO DE LOS ANTINUTRIENTES DE PLANTAS EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS	22
10. PELIGRO POR CONTAMINACIÓN CON PROTEÍNAS TÓXICAS	23
11. CONCLUSIONES	24
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
13. ANEXO I	30



1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la población mundial está concienciada de la grave situación que nos rodea en lo que a la salud se refiere, ya que incluso teniendo a su disposición toda la información necesaria para llevar a cabo una alimentación saludable prefieren no hacerlo ya sea por vaguería o desconocimiento.

Durante mucho tiempo se ha tratado de concienciar a la gente para llevar una alimentación saludable que le aporte todos los nutrientes necesarios y aquí es donde, en ocasiones, ciertos sectores no conocen el significado concreto de los nutrientes. Por eso se ha tratado de inculcar su significado desde las primeras etapas de la vida para que los más pequeños crezcan conociendo y preocupándose por su propia salud.

Si bien sabemos, en términos generales, acerca de los nutrientes de los alimentos y sus funciones, no estamos igual de informados respecto a la otra cara de los alimentos. Cuando hablamos de la parte negativa de los alimentos nos referimos a los antinutrientes los cuales en líneas generales no son beneficiosos, pero que en ciertas ocasiones pueden llegar a serlo. Se ha demostrado que el efecto de los antinutrientes en algunos casos si no se toman las medidas apropiadas pueden producir graves problemas en las personas e incluso la muerte.

Los antinutrientes son componentes naturales de los alimentos o sintéticos que interfieren con los nutrientes y dificultan su absorción provocando graves problemas por la mala asimilación de estos, pero los antinutrientes también tienen su parte beneficiosa ya que van a proteger a las plantas frente distintas amenazas como animales, insectos etc. permitiendo la supervivencia y desarrollo de estas. Además de su ya conocido uso en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Existen una amplia variedad de antinutrientes estando unos más presentes que otros en la vida cotidiana por lo que estos requieren una especial atención ya que nos encontraremos con ellos con facilidad en nuestro día a día, mientras que existen otros tipos de antinutrientes que no son tan típicos y aparecen de forma ocasional, aunque no por esto van a ser menos importantes.



2. MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica con el fin de obtener el mejor resultado posible.

En primer lugar, se hizo una búsqueda electrónica en varias bases de datos tales como PubMed o Scielo siendo la primera la más utilizada. Para la realización de esta investigación se utilizaron distintas palabras clave como filtro, así como revisiones y trabajos de investigación para obtener aquellos estudios deseados. Una vez establecidas las palabras clave se procedió a la recopilación de estudios realizados en los últimos 5 y 10 años para observar si el tema investigado tenía más intereses anteriormente o en la actualidad.

En algunas ocasiones se obtuvo información de distintas webs online que se detallaran al igual que los estudios de las bases de datos.

Se ha tomado el inglés como idioma de referencia a la hora de realizar la búsqueda de información, aunque en ocasiones algunos estudios estaban escritos en castellano.

Una vez recopilada toda la información se estudió atentamente para llegar a unas conclusiones que se plasmarán a lo largo del trabajo.



Palabras clave	5 años			10 años		
	Trabajos totales	Revisiones	Trabajos de investigación	Trabajos totales	Revisiones	Trabajos de investigación
Antrinuents	65	6	64	99	13	98
Food antinuents	58	5	57	89	12	88
Plant antinuents	33	5	32	60	10	59
Enzyme inhibitors	216309	21972	206425	459266	46560	435482
Lectins	13345	1039	13043	28558	2162	27968
α -amylase	2984	112	2968	4848	161	4825
Trypsin inhibitors	2079	168	2021	4745	342	4600
Ricin	396	40	394	818	82	812
Ebulin	8	1	8	10	1	10
Gluten	3538	624	3353	6095	992	5782

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed hasta el 10/05/2018

Podemos observar como actualmente se continúa estudiando acerca de los antinuents para estar al corriente de la última evidencia científica. En algunos de los apartados se ha investigado más en los últimos 5 años que en los últimos 10 lo que quiere decir que es un tema importante en la actualidad ya que hay algunos aspectos que aún no están del todo claros y hay que seguir investigando para resolver estas dudas.



3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El motivo por el cual he decidido realizar este trabajo ha estado determinado por el importante papel que tienen los antinutrientes en la salud, ya que no se sabe mucho sobre algunos de ellos. En algunas ocasiones, el conocimiento que se tiene acerca de ellos no está claro, por lo que se requiere continuar investigando acerca de sus funciones para que se conciencie firmemente a la población acerca de la importancia de los antinutrientes en la salud humana.

Ciertos antinutrientes presentes en nuestro día a día van a ser eliminados mediante distintos métodos de preparación habituales en nuestras costumbres sin llegar a provocar ningún efecto en la salud, pero existen ciertos antinutrientes con los que hay que prestar especial atención ya que la capacidad para que produzcan graves problemas en el ser humano van a estar determinados por una cuestión genética contra la que no podemos intervenir.

El gluten es un antinutriente sobre el cual hay que prestar especial importancia ya que si es ingerido por personas celiacas va a producir graves problemas llegando incluso a los extremos de la muerte. Debido a esto, la detección de dicho antinutriente en los alimentos es vital para el bienestar estas personas.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los antinutrientes van a ser eliminados de nuestra dieta, pero si no se realizan las operaciones necesarias para ello pueden provocar problemas en el organismo al evitar la correcta asimilación de nutrientes.

En esta revisión se va a tratar de resolver la importancia de los antinutrientes en la salud, tanto sus aspectos negativos como positivos, así como los distintos métodos existentes para eliminar o reducir los niveles de estos.



4. TIPOS DE ANTINUTRIENTES Y PRESENCIA EN ALIMENTOS

Para la realización de esta introducción acerca de los antinutrientes y sus distintas modalidades se han tomado como información complementaria estas fuentes. (1)
(2)(3)

Los antinutrientes son sustancias que se encuentra principalmente en los vegetales, aunque también existen en productos de origen animal como la avidina o el ovocóide de los huevos o las tiaminasas de pescados y mariscos.

En las plantas, la finalidad principal de los antinutrientes consiste en actuar como un mecanismo de defensa frente al ataque de bacterias, mohos, animales etc. incluso en ocasiones pueden aparecer como productos originados por las plantas para protegerse antes los animales dificultando la digestión y absorción de nutrientes y por tanto reduciendo el consumo de estas. Su origen, su mecanismo de acción, su efecto sobre la salud y su localización está extendido a lo largo del reino vegetal y varía dependiendo las distintas especies.

Existen una gran multitud de antinutrientes, pero los más conocidos son el ácido fítico, los oxalatos, vicina, inhibidores enzimáticos, lectinas y gluten. Cada antinutriente suele encontrarse en un alimento concreto, aunque en algunas ocasiones pueden encontrarse varios. Normalmente no se encuentran en el mismo lugar en todos los alimentos, sino que pueden estar distribuidos por distintas partes de estos como las semillas, cascaras, tronco etc.

Los inhibidores enzimáticos bloquean la acción de enzimas como la pepsina y tripsina mientras que el ácido fítico y oxalatos impiden la correcta asimilación de los nutrientes llegando a provocar la carencia de algunos con los problemas que esto acarrea. La vicina actúa como antinutriente en aquellas personas que presentan déficit de una enzima específica provocando favismo. Las lectinas pueden ser muy tóxicas



provocando graves problemas y el gluten por otro lado está relacionado con alergias, problemas digestivos e inmunes.

A continuación, se mostrará una lista de la presencia de los antinutrientes en las plantas.

Ácido fítico: Semillas, cereales (integrales, sobre todo), legumbres, tubérculos

Oxalatos: Legumbres, verduras y frutas.

Vicina: Legumbres, en concreto en las habas.

Inhibidores enzimáticos: Legumbres, cacahuete, patata, huevo.

Lectinas: Legumbres principalmente.

Gluten: Trigo, centeno, cebada y avena.

5. ANTINUTRIENTES DE LAS PLANTAS

Si bien sabemos que cualquier antinutriente puede provocar problemas en la salud si no se toman las medidas correctas, en el ámbito vegetal los más conocidos y con más impacto son el ácido fítico, los oxalatos, la vicina, los inhibidores de α amilasa, los inhibidores de proteasas (tripsina), las lectinas y el gluten, aunque este último no está del todo claro en algunos aspectos ya que no cuenta con suficiente evidencia científica.

5.1. Ácido fítico: El ácido fítico es una molécula con 6 grupos fosfato que está cargada negativamente lo que facilita su unión a otros elementos con carga positiva como es el caso de las proteínas o de los cationes, dependiendo cada una de estas uniones de distintos factores como el pH o los grupos reactivos que presenten las moléculas. Su función como antinutriente consiste en quelar minerales divalentes y su efecto dependerá de la solubilidad de las sales que forme siendo normalmente las sales monovalentes solubles y el resto insolubles. Esto ocurre en seres monogástricos ya que carecen de fitasa que es una enzima que se encarga de hidrolizar el ácido fítico para así permitir la correcta absorción de los nutrientes. (4) (5) (6)



El ácido fítico está presente en los vegetales dependiendo su localización específica y cantidad de cada alimento y además es el depósito de fósforo por excelencia en muchos alimentos vegetales. (4) (5) (6)

Aunque el ácido fítico se une a las proteínas, la principal capacidad del ácido fítico como antinutriente va a consistir en inhibir la óptima absorción de los minerales, la cual está determinada por el número de fosfatos que presente, por lo que cuanto mayor sea menor será la biodisponibilidad de los minerales con los que se une. (4) (5) (6)

El ácido fítico es realmente útil a la hora de prevenir los cálculos renales ya que tanto el inositol di-fosfato como el tri-fosfato tienen una gran eficacia a la hora de prevenir la formación de cristales de hidroxipatita los cuales son los principales responsables de la aparición de cálculos.

Además, hoy en día se es consciente acerca de la utilidad del ácido fítico a la hora de reducir el riesgo de cáncer evitando la formación de radicales libres, ralentizando la digestión del almidón para que este pueda fermentar y dar lugar a ácidos grasos de cadena corta los cuales son agentes anticancerígenos. (4)

Como ya hemos hablado el ácido fítico es capaz de quelar cationes y dificultar su absorción, por lo que cuando esto ocurre con el calcio la densidad mineral ósea se verá afectada, la cual es un factor de vital importancia en la osteoporosis. Hay que prestar especial atención en personas que presente dicha enfermedad tomando las medidas necesarias para eliminar el fitato correctamente. (7)

El tratamiento mecánico simple es especialmente útil para zonas en las que el ácido fítico está en una localización específica. Otro método no tan usual pero no por esto menos importante, es el tratamiento enzimático con fitasa, aunque para que resulte efectivo al igual que el tratamiento mecánico se tiene que realizar bajo unas condiciones determinadas. (8)



5.2. Oxalatos: Se tratan de sustancias que aparecen en los vegetales como resultado de una serie de procesos metabólicos y que ejercen el papel de antinutriente cuando se encuentra en el interior cuerpo. Su función consiste en quelar distintos minerales como hierro o calcio evitando su correcta absorción siendo el calcio el más afectado, llegando a producir cristales de oxalato cálcico que se depositan en el riñón. (9)

La biodisponibilidad del oxalato se ve afectada por los distintos métodos utilizados para la elaboración de los alimentos, así como por las distintas formas de las sales que es capaz de formar ya que solo el oxalato soluble se puede absorber.

Entre los alimentos que contienen más contenido de oxalatos destacan las espinacas, el ruibarbo, el té, la remolacha etc. (10)(11)

El oxalato que proviene de la dieta se puede reducir mediante distintos mecanismos que veremos más adelante mientras que la síntesis endógena de oxalato es un proceso del propio organismo y no se ve afectado por ningún procedimiento. Un proceso endógeno mediante el cual se obtiene oxalato consiste en la degradación de vitamina C, aunque no todo su contenido da como metabolito oxalato. (10) (12)

Existen distintos métodos para reducir los niveles de oxalatos de los alimentos como el remojo, la cocción, vapor u horno. Ya que se sabe que las sales solubles de oxalato se absorben mejor que las insolubles, el método que reduzca los niveles de sales solubles será el indicado para reducir la oxaluria en personas que tenga predisposición a formar cálculos renales, lo que convierte a la ebullición en el proceso más eficaz. Por otro lado, la disminución de la absorción de calcio cobra especial importancia en mujeres, las cuales requieren más cantidad de este mineral, y en personas con osteoporosis las cuales verán agravadas su enfermedad disminuyendo la densidad mineral ósea cuyos valores cobran especial importancia en personas que padecen dicha patología. (9) (13)

El principal inconveniente de los oxalatos es su capacidad para formar sales con distintas sustancias, las cuales no se excretan y se acumulan en la orina formando cálculos renales que pueden aparecer en distintos tramos del tracto urinario. Los



cálculos renales pueden estar formados por distintos minerales, siendo los de calcio los más normales e importantes y estando asociados con la enfermedad renal crónica. (14)

La excreción de oxalato por la orina está determinada por varios factores como la dieta, el estilo de vida, la cantidad de oxalato que se ingiera y la capacidad de cada ser para absorber el oxalato ya que no es la misma para todos los individuos.(14)

Actualmente se sabe que el mejor tratamiento contra la formación de cálculos renales consiste en una menor ingesta de sal y proteínas y un consumo normal de calcio para alcanzar los valores estándar de la población. (15)

5.3. Vicina: La vicina es un glucósido perteneciente a las (*Vicia* spp) Se localiza principalmente en las semillas y su contenido se encuentra elevado en los cotiledones de las plantas cuando están verdes y se disminuye a medida que avanza el tiempo y las semillas comienzan a secarse. (16)

La vicina es un precursor de la divicina, la cual es una aglicona que aparece a partir de la hidrólisis del enlace β -glucosídico que tiene lugar entre la glucosa y el grupo hidroxilo. La divicina es uno de los principales desencadenantes del favismo, siendo esta una enfermedad genética que está caracterizada por el déficit de la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en los glóbulos rojos. Esta enzima es la encargada de proteger a las células aeróbicas en general frente al estrés oxidativo.(17)(18)

La vicina tiene alto poder oxidativo por lo que si se añade esto a la carencia de poder antioxidante generado por la falta de esta enzima se puede producir una anemia hemolítica, aunque para ser concretos tiene lugar una fagocitosis de los eritrocitos en lugar de una lisis. Sabemos que la divicina se oxida con gran facilidad en condiciones aeróbicas por lo que cuando entra en contacto con los eritrocitos desencadenará toda su toxicidad provocando un estrés oxidativo dentro ocasionando una hemólisis aguda. (17) (19)

Son numerosas las técnicas y métodos utilizadas para reducir la cantidad de vicina de estos alimentos. El uso de tratamiento térmico, así como el remojo son técnicas



efectivas, pero también disminuye el nivel de otros nutrientes presentes en el alimento.
(17) (20)

Un método muy interesante utilizado para reducir los niveles de vicina consiste en añadir distintos alimentos que tengan actividad β -glicosidasa para así evitar la hidrólisis y por tanto la formación de divicina. El uso de distintos hongos o bacterias lácticas es efectivo a la hora de reducir la divicina ya que esta se ve afectada en medios ácidos. (17)

La germinación es otra estrategia interesante a la hora de tratar la vicina y reducir su contenido ya que elimina prácticamente todo el porcentaje presente en la semilla, pero no afecta a la toxicidad de esta. La fermentación a su vez es eficaz a la hora de reducir la vicina eliminándola en un 90%. (17)

5.4. Inhibidores de α amilasa: Se tratan de sustancias presentes en vegetales, como los polifenoles, que se unen a la amilasa impidiendo la digestión de los carbohidratos. Estos inhibidores disminuyen los niveles postprandiales de glucosa en sangre por lo que pueden llegar a convertirse en un método para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. (21)

La α amilasa hidroliza el almidón actuando sobre los enlaces α -(1,4) y α -(1,6) de la amilosa y amilopectina degradándolo en sustancias glucosídicas menores como glucosa, maltosas, maltotriosas y dextrinas que son absorbidas. Por lo que estos inhibidores impiden que este proceso tenga lugar produciéndose una acumulación de almidón al no degradarse.

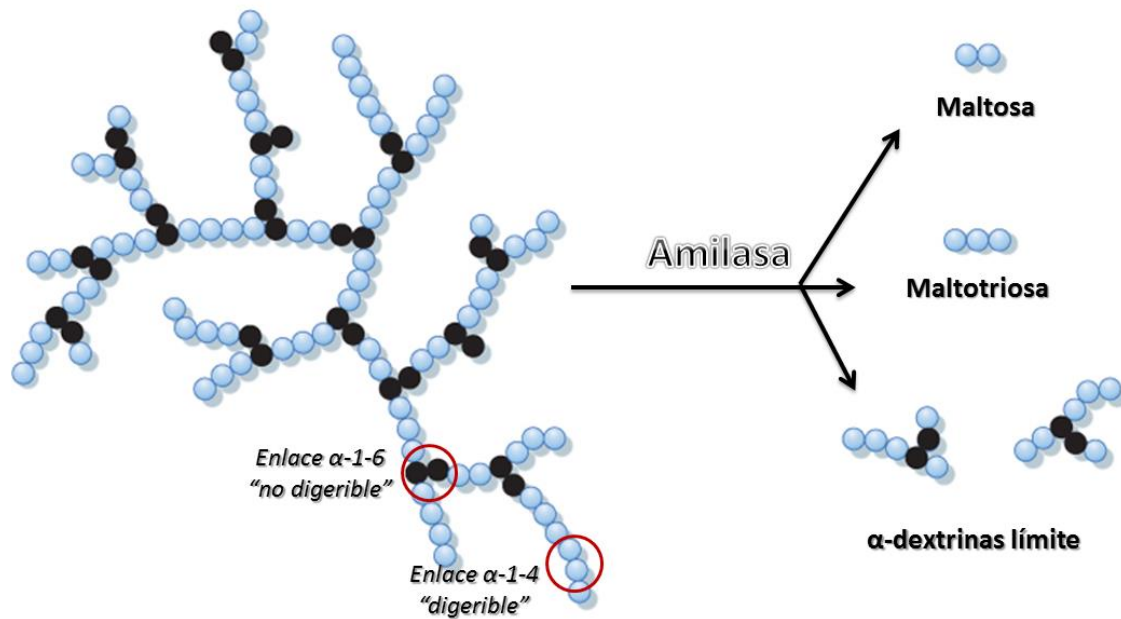


Figura 1. Mecanismo de acción de alfa-amilasa sobre el almidón. Dibujo tomado de <http://nutricionanimal.mx/glosario-nutricion-animal/amilasa>

La glucosa postprandial se va a reducir de esta forma, pero no es lo más eficaz ni inteligente, ya que una correcta alimentación con la correspondiente fibra dietética cumple la misma función que estas otras sustancias, reduciendo la absorción intestinal de carbohidratos y sin producir los perjuicios que pueden tener estas otras ya que los inhibidores de α -amilasa harán que el almidón llegue intacto al colon. (22)

Si las cantidades que llegan de almidón no son excesivas provocaría gases sin importancia, pero si la cantidad que llega es elevada se producirán cólicos. Si este proceso se llevase a cabo en personas con estreñimiento las consecuencias serían graves ya que al llegar el almidón al colon fermenta produciendo gas cantidad de gas que puede llegar a dañar la pared intestinal.

En la actualidad se está promoviendo el uso de plantas para tratar distintas enfermedades dadas sus interesantes propiedades, en este caso debido a su actividad hipoglucémica la cual impide que se digieran los carbohidratos. También se han llegado a fabricar medicamentos efectivos para la pérdida de peso en animales, pero en personas no tiene ese efecto debido a las propias enzimas del aparato digestivo. (23)



Son muchos los métodos posibles para reducir los niveles de inhibidores de α amilasa, remojo, descascarillado, fermentación son ejemplos de ellos, pero el más eficaz a la hora de reducir los inhibidores de α -amilasa es la aplicación de calor. (24)

5.5. Inhibidores de tripsina: Lo mismo que ocurre con los inhibidores de α amilasa tiene lugar con los inhibidores de tripsina. Estos son unas proteínas de las plantas que van a impedir la digestión de las proteínas al unirse a la tripsina. Con esta unión se evita la correcta asimilación de los nutrientes pudiendo llegar a provocar problemas o enfermedades graves como anemia, edemas, retraso del crecimiento, pérdida de masa muscular, debilidad del sistema inmunológico y problemas cardiovasculares como consecuencia de un posible déficit proteico. (1) (23)

Estos inhibidores de tripsina se dividen en 10 clases según los aminoácidos que presentan siendo el inhibidor de Kunitz, que se encarga de inhibir la tripsina, y el de Bowman-Birk, que inhibe la tripsina y la quimiotripsina, los dos más importantes. (1)

Estos inhibidores Bowman-Birk son proteínas solubles en agua que han sido objeto de estudio por su posible uso en la prevención del cáncer. Gracias a estudios realizados se sabe que los inhibidores de Bowman-Birk son inhibidores tripsina y quimiotripsina y se ha observado su participación en procesos anticancerígenos. Basta con un determinado tiempo para que estos inhibidores actúen y supriman la carcinogénesis siendo necesarias cantidades muy bajas para que sean efectivos. Sus propiedades han sido demostradas en distintos animales, células y tejidos convirtiéndolo en un anticancerígeno con amplio campo de acción. Además, son uno de los antinutrientes más importantes que se encuentran en la soja. (1)(25)(26)(27)(28)

Existen muchos métodos para reducir los niveles de inhibidores de tripsina entre los cuales el más común y efectivo es la aplicación de calor, aunque no en exceso ya que puede producir sustancias tóxicas, pero lo suficientemente altas ya que son resistentes a este. Para sensibilizarlas calor se pueden unir a distintos componentes del propio alimento o del aparato digestivo. El inhibidor de la tripsina también es estable a los cambios de pH por lo que se requiere de otras técnicas para eliminarlo. En el caso de la leche de soja, se aplicaron temperaturas muy altas (UHT) para eliminar los antinutrientes presentes. Por otro lado, en las legumbres si anteriormente han estado



en remojo y después se aplica calor se elimina más cantidad de antinutrientes incluso aquellos que son resistentes al calor. Existen otros mecanismos como la fermentación o el tratamiento enzimático para eliminar antinutrientes, pero no son tan usados ni efectivos. (28)(29)(30)

6. GLUTEN

El gluten es un conjunto de proteínas presentes en el trigo, cebada, avena y centeno que de forma general no provocan ningún problema en el ser humano, pero en ciertas ocasiones puede tener graves consecuencias si se toma en aquellas personas genéticamente predispuestas.

En relación con el gluten, la patología más común e importante es la enfermedad celiaca, aunque también pueden aparecer alergias o incluso la llamada sensibilidad al gluten no celiaca sobre la cual no se sabe mucho al respecto por lo que cobra especial interés para continuar investigando acerca de ella. (31) (32)

La celiaquía es una enfermedad autoinmune que aparece en individuos genéticamente predispuestos tras la ingesta de gluten y se encuentra caracterizado principalmente por una afección intestinal. Puede estar presente en cualquier etapa de la vida por lo que su diagnóstico debe ser realizado lo antes posible. (31) (32)

Su diagnóstico es imprescindible para el correcto tratamiento ya que en muchas ocasiones se piensa que una persona puede ser celiaca sin realizar las pruebas necesarios y lo único que puede ocurrirle es una intolerancia, por lo que su diagnóstico es de vital importancia. (31) (32)

La biopsia del intestino delgado ha sido el principal mecanismo para el diagnóstico de la enfermedad celiaca durante mucho tiempo y lo sigue siendo en la actualidad, aunque puede dar lugar a error y en ciertos pacientes con problemas intestinales serían interesantes otros métodos de diagnóstico, por lo que la utilización de nuevas técnicas efectivas es necesaria. Una vez realizada la biopsia se puede observar el intestino con distinto grado de daño producido por la ingesta de gluten. Esto no quiere decir que existan distintos tipos o grados de celiaquía, sino que en el momento exacto

en el que se esté realizando el diagnóstico el intestino del individuo está más o menos dañado dependiendo de la cantidad de gluten ingerida. Por lo que el tipo o grado con el que se clasifica el intestino de las personas celiacas hace referencia al daño producido en este. (31) (32) (35)

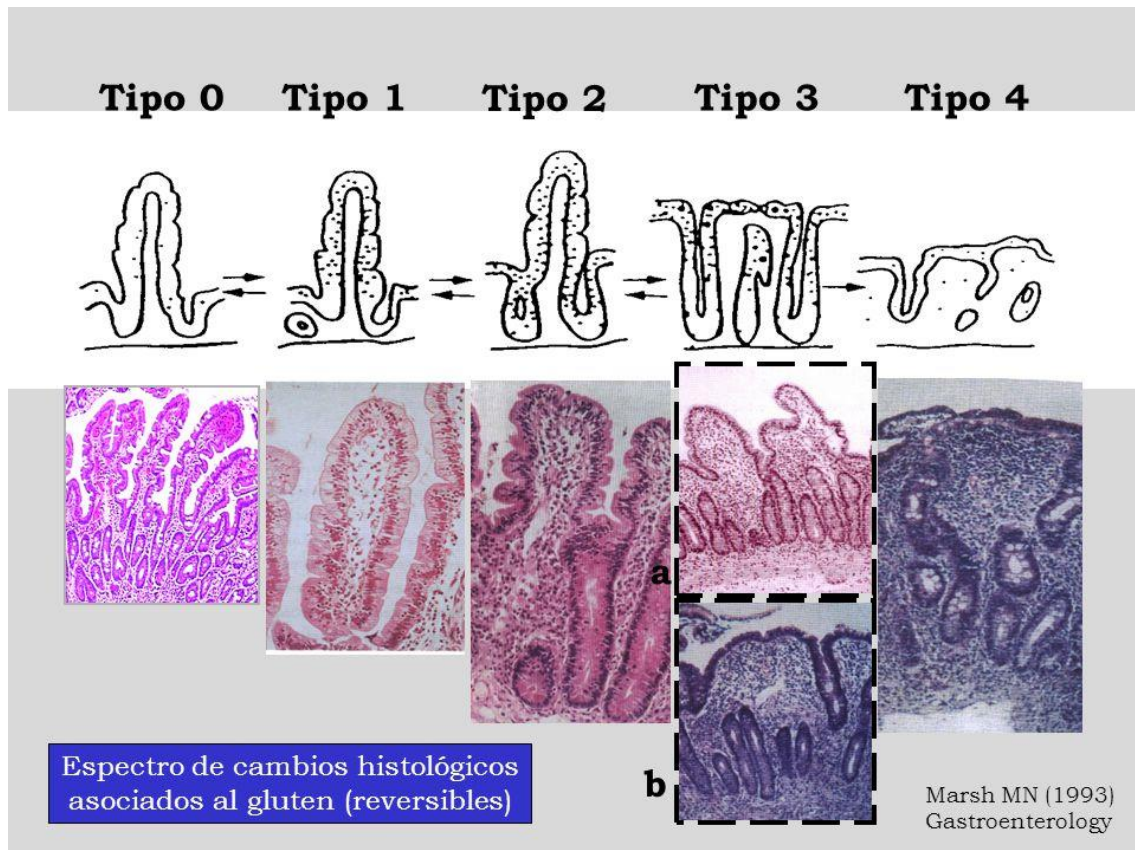


Figura 2. Dibujo esquemático del daño intestinal. Disponible en (33)

La enfermedad celiaca provoca la aparición de anticuerpos específicos como la anti transglutaminasa o péptidos desaminados de gliadina, por lo que la utilización de distintas pruebas serológicas para detectarlos es un gran mecanismo para diagnosticar dicha patología. (31) (32)

Aproximadamente un 30% de la población muestra predisposición genética a la enfermedad celiaca ya que presenta HLA DQ2 y DQ8, proteínas que en personas celiacas actúan como receptores en la superficie celular, pero su



presencia no es suficiente para determinar la presencia de dicha patología ya que muchas personas presentan estos genes y no son celíacos. (31) (32)

La enfermedad celíaca puede estar presente en un individuo de diversas formas: la normal con los síntomas típicos, la atípica en la que la mucosa no está dañada, la silenciosa en la que la mucosa está dañada pero no hay síntomas y la latente en la que los individuos presentan compatibilidad genética y las pruebas serológicas son positivas, pero no hay presencia de síntomas y la mucosa se encuentra en normal estado. (34)

La celiaquía acarrea gran multitud de síntomas desde problemas gastrointestinales como diarrea, pérdida de peso, dolor y distensión abdominal, anorexia etc. hasta no gastrointestinales como anemias, fatiga, migrañas, cefaleas, osteoporosis, déficit de vitaminas, retraso del crecimiento etc. siendo estos síntomas más comunes. Esta sintomatología va a depender de la etapa de la vida en la que se encuentre el individuo siendo algunos de los síntomas más específicos de una fase que de otra. (31) (32)

Las proteínas más importantes del gluten son gluteninas y gliadinas. Las gliadinas son más tóxicas y resistentes a la digestión gastrointestinal. Un péptido específico de la gliadina formado por 33 aminoácidos es resistente a las secreciones gastrointestinales y en algunas ocasiones cuando la permeabilidad intestinal se encuentra alterada va a poder atravesar la barrera epitelial y una vez dentro la transglutaminasa actuará sobre él dando péptidos deaminados los cuales son específicos para las células presentadoras de antígenos de la propia lámina epitelial dando lugar a una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T. Estas células dendríticas junto a DQ2 y DQ8 reconocen estas gliadinas liberando citoquinas proinflamatorias tales como interferón gamma o TNF- α que producen hiperplasia y daño de las criptas y vellosidades del intestino. En resumen, las partes no digeribles del gluten provocan la ruptura de la unión existente entre los enterocitos y estimulan a su vez a los linfocitos T los cuales actúan atrofiando dicho enterocitos dando lugar así a las atrofia intestinal que están presentes en la enfermedad celíaca. Los mismos péptidos de gliadina también desencadenan la respuesta inmune innata al provocar que los eritrocitos sobre expresen la interleucina 15. Esta interleucina estimula unos linfocitos del epitelio

que actúan como receptor de un marcador específico de células citotóxicas, las cuales provocan la destrucción del intestino. (31) (32) (35)

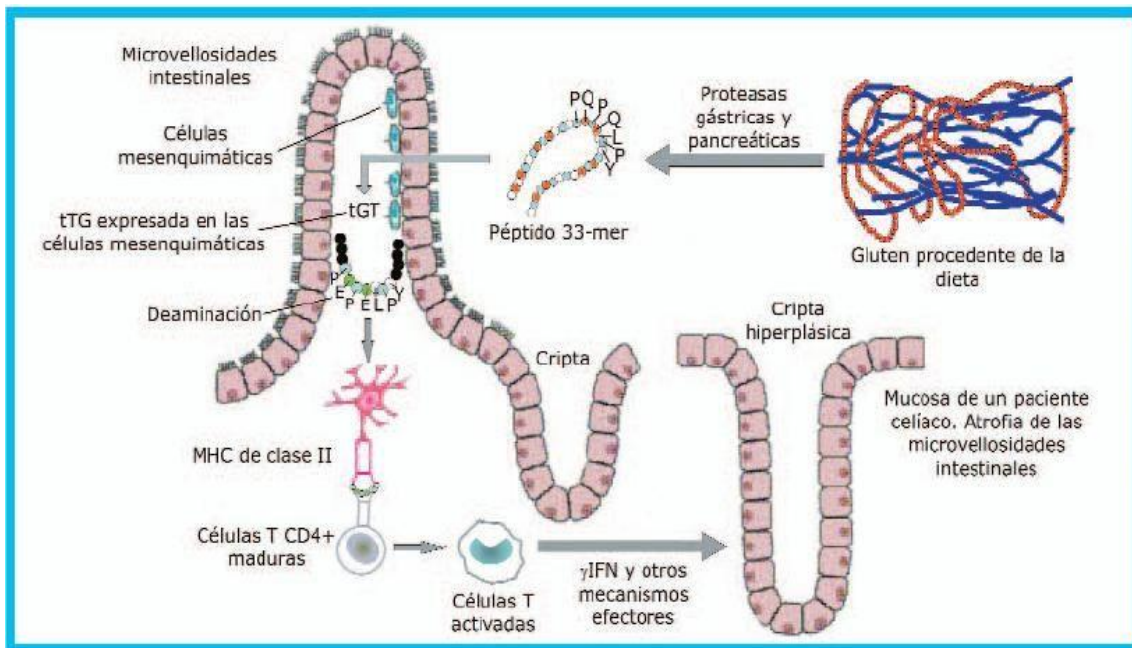


Figura 3. Esquema del mecanismo molecular de la enfermedad celíaca. Tomada en (35)

La enfermedad celíaca no tiene cura, pero se puede vivir con ella sin ningún problema siguiendo unas instrucciones. El tratamiento de cualquier persona celíaca viene determinado por una dieta estricta libre de gluten durante toda la vida. Mínimas cantidades de gluten pueden ser letales y provocar graves problemas en la mucosa intestinal. (31) (32)

Por otro lado, la sensibilidad al gluten no celíaca es una enfermedad que se caracteriza por síntomas gastrointestinales o extraintestinales que están relacionados con la ingesta de gluten. Sus características son similares a las de los celíacos y los alérgicos al trigo, aunque su patogenia, diagnóstico y tratamiento son diferentes. (36)

Para diagnosticar la sensibilidad al gluten no celíaca hay que haber descartado anteriormente la enfermedad celíaca y la alergia al trigo ya que no existen biomarcadores específicos para detectarla. Su tratamiento consiste en una dieta libre



de gluten, pero se necesita seguir estudiando esta sensibilidad para poder establecer unos marcadores para diagnosticarla con facilidad. (36)

7. LECTINAS

Las lectinas son antinutrientes presentes en vegetales y se van a dividir en no tóxicas y tóxicas.

7.1. Lectinas no tóxicas: Entendemos por lectinas no tóxicas aquellas de las cuales son necesarias grandes cantidades para que puedan llegar a ser perjudiciales para la salud. Estas lectinas se encuentran distribuidos principalmente en los productos de origen vegetal como cereales, legumbres, frutos secos, hortalizas, aunque también están presentes en alimentos de origen animal.

Con estas lectinas estamos familiarizados por lo que no resultan un problema para la población ya que casi siempre llevamos a cabo distintos procedimientos para reducir los niveles de estos antinutrientes siendo necesarias grandes cantidades de ellos para que produzcan problemas en la salud.

Un ejemplo de lectinas no tóxicas que pueden ser usadas incluso para crear fármacos que actúan a nivel gastrointestinal, son aquellas que están presentes en el tomate, patatas, diversas verduras, etc. *In vitro*, estas lectinas se unen a la mucosa intestinal mientras que *in vivo* no son capaces de modificar la mucosa. Pueden tener efectos inmunosupresores y ser útiles en personas con trastornos autoinmunes ayudando a combatir los síntomas propios de estas. (37) (38)

Hay que destacar que estas lectinas adquieren especial importancia en personas vegetarianas las cuales basan su alimentación en alimentos de origen vegetal por lo que al tomar tantas lectinas pueden llegar a desarrollar algún tipo de sensibilidad a estas. (37)(38)



7.2. Lectinas tóxicas: Son aquellas que con una dosis mínima van a producir efectos nocivos. Dentro de este grupo hay diversas lectinas, pero hay que destacar la importancia de tres en concreto: la ricina, la abrina y la ebulina.

7.2.1. RICINA

La ricina es una de las toxinas vegetales más potentes y se encuentra en las semillas de una planta (*Ricinus communis*). Además de su principal toxicidad para inhibir la síntesis proteica también produce desequilibrios de magnesio y calcio, estrés oxidativo del hígado etc. La ricina es una lectina, es decir, una glicoproteína soluble al agua formada por dos cadenas A y B unidas por un enlace disulfuro y es considerada una proteína inactivadora de ribosomas ya que actúan sobre una adenina específica del RNA. (39)(40)

La cadena A inactiva los ribosomas ya que actúa sobre un enlace de la cadena de ARN y lo hidroliza. Por otro lado, la cadena B se une a los carbohidratos que se encuentran en la superficie de las células eucariotas los cuales facilitan la entrada de la ricina al interior de la célula. La ricina es captada y transportada por los endosomas al aparato de Golgi y de ahí al RE. La cadena A se desdobla para evitar ser degradada por las proteasas y posteriormente vuelve a su forma original con su actividad catalítica. Una vez la ricina entra en contacto con el citosol la muerte de la célula está prácticamente asegurada. (41)(42)

La ricina inactiva los ribosomas de manera irreversible por lo que impiden la síntesis proteica y provoca la muerte de la célula. Además de inactivar proteínas induce la apoptosis de células infectadas. La toxicidad producida por la ricina es mucho mayor si se inhala que si se ingiere de forma oral llegando a producir inflamación pulmonar, aunque la vía más común de intoxicación es por la oral. Uno de los principales problemas de la intoxicación con ricina reside en la carencia de un antídoto y el tratamiento consiste en ayudar y auxiliar a la persona evitando posibles shocks, convulsiones etc. (40) (41)

La cantidad de ricina necesaria para ser letal inhalándola está entre 5-10 µg/kg. De manera inyectada la ricina también es mortal. Una vez producida la intoxicación los



principales síntomas que aparecen son náuseas, diarreas, convulsiones, taquicardia etc. (39)

Para detectar la intoxicación por ricina se puede realizar en el laboratorio diversas técnicas: espectrometría de masas, inmunoensayos y ELISA son algunas de ellas, aunque todavía no hay métodos establecidos. (40)

El tratamiento para la ricina una vez se ha producido la intoxicación por vía aérea consistirá en el uso de una antitoxina, combinada ya sea con un inmunomodulador que modifique la enfermedad o con un inhibidor de ricina para evitar el paso a las células. Estos tratamientos pueden conseguir que en el futuro se regeneren células, tejidos o genes. El tratamiento debe producirse lo más rápidamente posible para disminuir la morbilidad y mortalidad. (43)

Se han dado casos en los que la ricina ha sido utilizada para atentar contra la vida de personas como presidentes, dobles agentes, disidentes, periodistas... Se empezó a usar la ricina como arma química en la primera guerra mundial hasta la actualidad siendo considerada por el centro de control y prevención de enfermedades como un veneno que se encuentra dentro del grupo B, los cuales pueden detectarse con facilidad, pero tiene una enorme morbilidad y mortalidad. (39) (44)

La ricina por sí sola no presenta ningún efecto positivo, pero una vez tratada y unida a distintas sustancias puede ser muy útil en distintos aspectos de la ciencia. Se han demostrado sus propiedades anticancerígenas formando conjugados, pudiendo ser usada en muchos ámbitos de la medicina así como para la creación de nuevos medicamentos como las inmunotoxinas. (45)

7.2.2. ABRINA

La abrina al igual que la ricina es una proteína vegetal tóxica que se encuentra en las semillas de una planta (*Abrus precatorius*) y su mecanismo de acción es el mismo. Es fácil y barata de obtener lo que la convierte en un arma biológica de guerra temible perteneciente a la categoría B. Tiene una conformación similar a la de la ricina por lo



que su mecanismo de acción es el mismo, siendo la cadena B la que permite que la A penetre en la célula y evite la síntesis proteica. (42)

La ingesta intacta de las semillas de abrina no deja rastro clínico debido a su duro caparazón que le permite atravesar todo el tracto gastrointestinal, pero si se mastica se producen una serie de síntomas clínicos. El principal problema que aparece después de la intoxicación con abrina es una gastroenteritis hemorrágica aguda que viene acompañada de diarreas, vómitos que pueden derivar en problemas más graves como puede ser una hipovolemia o alteraciones en los electrolitos. También ha sido demostrado su potencial nefrotóxico y neurodegenerativo en ratones siendo su dosis tóxica en humanos de 0.1-1 µg /kg y su tratamiento sintomático y de apoyo. (46)

7.2.3. EBULINA

La ebulina es una RIP tipo 2 no tóxica que se encuentra en el saúco enano (*Sambucus ebulus*). Está formada por dos cadenas (A y B) unidas por una cadena disulfuro presentando una secuencia de aminoácidos homóloga a la que aparece en el alérgeno Sam n1 del *Sambucus nigra* lo que nos hace pensar que estas RIP forman parte de una familia de alérgenos presentes en el saúco. (46) (47)

La ebulina presenta gran similitud con las RIP tipo 2 pero es mayor con las RIP tipo 1 (su toxicidad depende exclusivamente de la subunidad tóxica A) de las cucurbitáceas. Dentro del saúco hay otra lectina (SELfd) la cual es más resistente a la pepsina. Sin embargo, cuando se desnaturaliza por calor se degrada totalmente por pepsina en 5 min. (46) (48)(49)

La ebulina tiene más toxicidad por vía intraperitoneal que oral y aunque es mucho menor que la de la ricina su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas es mayor. Esta toxicidad afecta en particular al intestino y a los pulmones, ejerciendo su actividad principalmente sobre células del intestino que han sufrido apoptosis, aunque también actúa sobre células sanas y siendo más efectivo en el I. Delgado que en el I. Grueso. La cantidad necesaria de ebulina para afectar a los pulmones es menor que la requerida para afectar al intestino. (49)

La toxicidad de la ebulina depende de cómo se una a las células, de cómo actúe sobre

los ribosomas, de su transporte, de cómo entrar a la célula. Mientras que la ricina entra a la célula y llega al retículo endoplasmático donde inhibe la síntesis de proteínas, la ebulina pasa de los endosomas a los lisosomas donde se degradan formando productos que se inactivan y serán expulsados. La cantidad de ebulina necesaria para que se transloque desde los endosomas y llegue al citosol es mucho mayor que la que requiere la ricina, sino se degradará en los lisosomas y será expulsada mientras que, con la ricina, una cantidad mínima tiene la capacidad para llegar al citosol e inactivar los ribosomas. La brefeldina impide que la ricina pase directamente al Aparato de Golgi. Una vez ha penetrado en su interior, la ricina se comporta igual que la ebulina. (50)

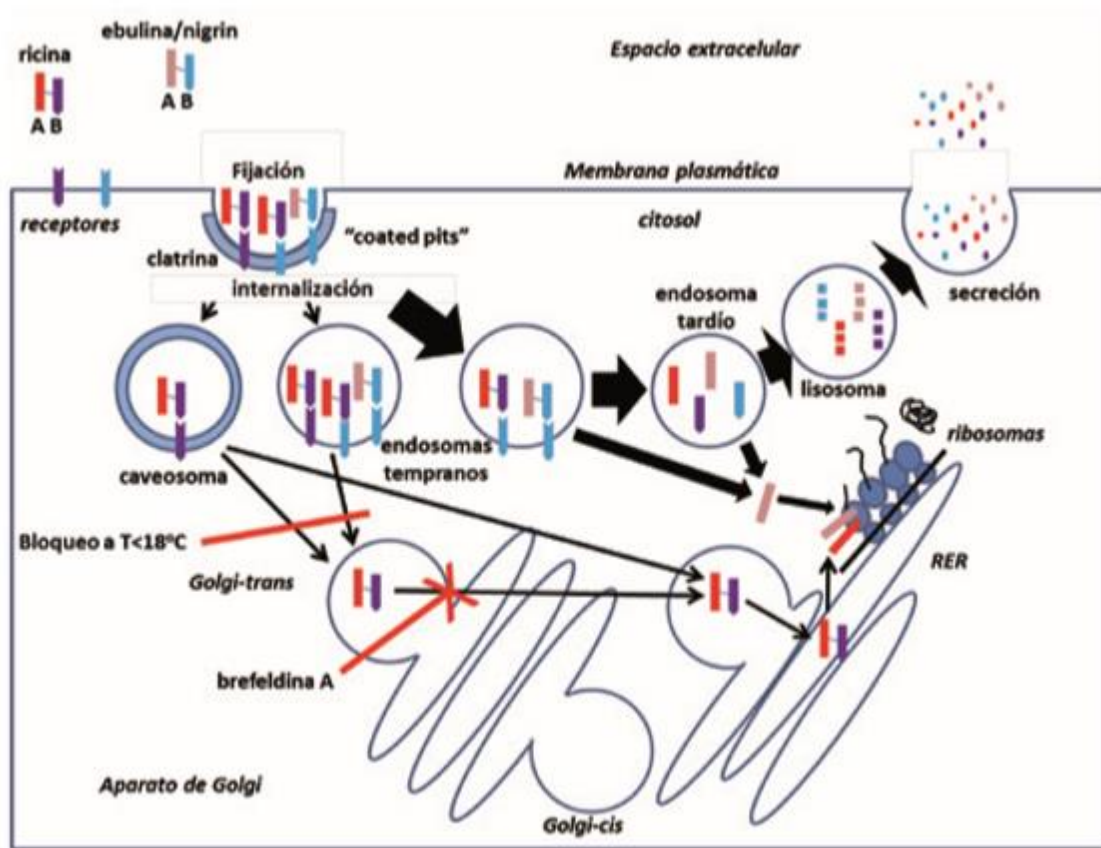


Figura 4. Tránsito intracelular de ricina, ebulina/nigrina en las células animales. Figura tomada de (50).



8. INMUNOTOXINAS

Son construcciones que se forman al unirse la ricina u otras toxinas con anticuerpos intactos o a una parte de estos pudiendo ser útiles en enfermedad graves como la leucemia, distintos tipos de cáncer grave etc. El resultado obtenido con estas inmunotoxinas no ha sido el deseado en varias ocasiones ya que han desencadenado una respuesta inmune humoral o bien sea porque el tipo de tumor en el que se ha aplicado no era el más adecuado. (51)

Son muchas las ocasiones en las que se han utilizados distintas toxinas como ricina, abrina o ebulina para la formación de conjugados, los cuales pueden estar dirigidos a receptores específicos de transferrina presentes en la superficie de las células que se encuentran sobreexpresados en células cancerosas. Estas inmunotoxinas, ya sean conjugadas con ricina o ebulina, actuarán provocando la muerte de las células que se deseen por lo que tiene una función específica sobre las células.

La principal ventaja de los conjugados de ebulina frente a los de ricina vienen determinados por la baja toxicidad de la ebulina *in vivo* lo que hace que la aparición de distintos problemas sea menor. (51)(52)

9. IMPACTO DE LOS ANTINUTRIENTES DE PLANTAS EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS

La eliminación de los antinutrientes de los alimentos para el consumo es de vital importancia si queremos evitar problemas alimentarios y obtener el máximo beneficio de los alimentos ya que interfieren en la correcta absorción y asimilación de los nutrientes. Estos antinutrientes van a estar en mayor proporción en aquellos alimentos que tendemos a comer en crudo ya que al ser componentes del propio alimento si no realizamos ninguna técnica para minimizarlos su contenido estará intacto.

Existen distintos métodos y muy efectivos para reducir los niveles de antinutrientes de los alimentos: **ebullición** durante un tiempo y una temperatura determina dependiente el tipo de alimento, **germinación**, **descascarillado** ya que en muchos alimentos los



antinutrientes se encuentran la cáscara, **fermentación, tratamiento enzimático, remojo, extrusión** aplicando calor y presión durante un breve periodo de tiempo etc. Cada método tiene más efecto sobre unos antinutrientes que sobre otros por lo que lo idóneo es combinar varias técnicas para de esta forma conseguir una eliminación completa. (2) (3) (25) (29) (53)

10. PELIGRO POR CONTAMINACIÓN CON PROTEÍNAS TÓXICAS

Para la realización de este apartado se ha contado con la ayuda de información perteneciente a distintos estudios. (45)(54)

Como ya se ha comentado es de vital importancia eliminar los antinutrientes de los alimentos ya que si no se hace el resultado puede ser perjudicial incluso mortal en algunas ocasiones ya que muchos de estos antinutrientes son potentes venenos con una dosis letal muy baja.

Bien es cierto que los antinutrientes como el ácido fítico, oxalatos, vicina etc. provocan una malabsorción de nutrientes, aunque hoy en día esto es muy complicado ya que prácticamente todo el mundo toma las precauciones necesarias para evitarlo. Aunque el problema de los antinutrientes parezca estar controlado debido a toda la información de la que precisamos, existen algunos con los que no estamos familiarizados y de los cuales se necesitan muy bajas cantidades para producir graves problemas.

Entre los antinutrientes más importantes que actúan como venenos están la ricina (con la cual se han producido muertes en humanos), la abrina y la ebulina. El efecto de cada una de estas toxinas dependerá de la vía por la que se produzca la intoxicación, por ejemplo, la ricina es más tóxica por vía aérea que por vía oral, mientras que la ebulina es mucho más tóxica por vía intraperitoneal que oral. En lo que todas coinciden es que su dosis letal es muy baja y el cuadro clínico que provoca su ingesta viene marcado por gastroenteritis hemorrágicas, vómitos, diarreas, sudores, hipovolemia, shock etc.



Un caso especial de la intoxicación con estas toxinas ocurrió con Georgi Markov, un escritor búlgaro, el cual estaba esperando el autobús cuando alguien con un paraguas se le acercó por detrás disparándole en la pierna un perdigón de ricina con la punta de este. Al girarse recibió la disculpa del individuo con el paraguas sin darle mayor importancia y esa misma noche ingreso en el hospital muriendo al tercer día. (45)

Referente a la intoxicación con abrina en humanos se han detectado intoxicaciones, pero se ha conseguido salvar la vida de la persona mientras que con ebulina no han descrito específicamente intoxicaciones en humanos.

11. CONCLUSIONES

Con la realización de esta revisión bibliográfica he conseguido aclarar conceptos acerca de los antinutrientes que no tenía del todo claro y concienciarme de la importancia que pueden llegar a tener si no se toman las medidas necesarias para eliminarlos.

Como hemos observado los antinutrientes se encuentran principalmente en especies de origen vegetales, pero también están presentes en algunos alimentos de origen animal.

Los antinutrientes pueden llegar a ser un problema en personas cuya alimentación se base únicamente en productos de origen vegetal, incluso más si ingieren gran cantidad de estos crudos sin practicar las distintas técnicas o métodos para eliminar estos antinutrientes. Estas personas al ingerir muchas más cantidades de antinutrientes en relación con otro individuo con una alimentación sin ninguna restricción, pueden llegar a desarrollar algún tipo de sensibilidad a algunas lectinas y en ocasiones se producirán déficit de distintos nutrientes si la alimentación no está bien planificada y no se llevan a cabo las estrategias necesarias para eliminar los antinutrientes.

Se pueden reducir los antinutrientes de los alimentos. En el caso de la sensibilidad al gluten solo hay que tener la precaución de no ingerir alimento con gluten. El gluten es una proteína que está en el trigo, cebada, centeno y avena, por lo que está presente en muchos de los alimentos que se encuentran en nuestras casa. Por eso adquiere



especial importante para las personas celiacas que tienen que evitar cualquier producto que contenga gluten.

Como hemos visto los antinutrientes se tratan sustancias que intervienen de manera directa o indirecta en la correcta nutrición humana. No obstante, no hay que caer en la idea de que los antinutrientes son muy malos y tengamos que dejar de comer distintos alimentos que los contengan y además hay que tener en cuenta que existen algunas plantas con proteínas y toxinas que actúan como venenos.

En resumen, podríamos decir que los antinutrientes son en general sustancias naturales de los alimentos que pueden tener efectos indeseables en la alimentación si no se utilizan las técnicas apropiadas para su correcta reducción o eliminación.



12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elizalde, Ana de Dios; Pismag Porrilla, Yamid; C. Chaparro, Diana Carolina. Factores antinutricionales en las semillas. *Biología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*. 2009 Enero-Junio; 7(1): p. 45-54.
2. Calzada, Gemma. Living Fully Nourished. [Online].; 2015 [cited 2018 Febrero 16]. Available from: <http://livingfullynourished.com/news/es/2015/02/06/0001/los-alimentos-segun-su-contenido-en-anti-nutrientes>.
3. Von Foerster, Alex. Green Vivant. [Online].; 2017 [cited 2018 Marzo 16]. Available from: <http://www.greenvivant.com/alimentate/nutricion/antinutrientes-problema-grave-consumo-cereales-legumbres-semillas/>.
4. Martínez Domínguez, Beatriz; Ibáñez Gómez, M^a Victoria; Rincón León, Francisco. Ácido fítico: aspectos nutricionales e implicaciones analíticas. *ALAN*. 2002 Septiembre; 52(3).
5. Anne V. F. Nielsen, Inge Tetens, Anne S. Meyer. Potential of phytase-mediated iron release from cereal-based foods: a quantitative view. *Nutrients*. 2013 August; 5(8).
6. Raj Kishor Gupta, Shivraj Singh Gangoliya, Nand Kumar Singh. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *Journal of Food Science Technology*. 2015 February; 52(2).
7. Ann Reed Mangels. Bone nutrients for vegetarians. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Jul; 100(1).
8. M. Cheryan. Phytic acid interactions in food systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1980; 13(4).
9. S. C. Noonan, G. P. Savage. Oxalate content of foods and its effect on humans. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 1999 march; 8(1).
10. Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *Journal of The American Dietetic Association*. 1993 August; 93(8).
11. Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007 July; 107(7).
12. John Knight, Kumudu Madduma-Liyanage, James A. Mobley, Dean G. Assimos, Ross P. Holmes. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis*. 2016 August; 44(4).
13. Chai W, Liebman M. Effect of different cooking methods on vegetable oxalate content. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005 April; 53(8).
14. Gomes VDR, Ariza PC, Borges NC, Schulz FJ Jr., Fioravanti MCS. Risk factors associated with feline urolithiasis. *Veterinary research communications*. 2018 March; 42(1).
15. Vadim A. Finkielstein, David S. Goldfarb. Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ.JAMC*. 2006 May; 174(10).
16. C. Burbano, C. Cuadrado, M. Muzquiz, J. I. Cubero. Variation of favism-inducing factors (vicine, convicine and L-DOPA) during pod development in *Vicia faba* L. *Plant foods for human nutrition*. 1995 April; 47(3).



17. Carlo Giuseppe Rizzello, Ilario Losito, Laura Facchini, Kati Katina, Francesco Palmisano, Marco Gobetti et al. Degradation of vicine, convicine and their aglycones during fermentation of faba bean flour. *Scientific Reports*. 2016 August; 6.
18. Cpt Ali R Elyassi, Maj Henry H Rowshan. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesthesia progress*. 2009 Autumn; 56(3).
19. M. A. Baker, A. Bosia, G. Pescarmona, F. Turrini, P. Arese. Mechanism of action of divicine in a cell-free system and in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells. *Toxicologic Pathology*. 1984: p. 331–336.
20. Abd Allah MA, Foda YH, Abu Salem FM, Abd Allah ZS. Treatments for reducing total vicine in Egyptian faba bean (Giza 2 variety). *Plants foods for human nutrition*. 1988; 38(3).
21. R. Tundis, M. R. Loizzo, F. Menichini. Natural products as alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2010 April: p. 315–331.
22. Giorgino R, Damato A. alpha-Glucosidase inhibitors in the therapy of diabetes mellitus. *Annali Italiani Di Medicina Interna*. 1995 October; 10.
23. Olazabal, Ervelio. *Efectos Adversos y Beneficiosos de los Antinutrientes, en Plantas Utilizadas como Alimentos* Munich: Grin verlag; 2016.
24. Zahnley JC. Stability of enzyme inhibitors and lectins in foods and the influence of specific binding interactions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1984; 177.
25. Losso JN. The biochemical and functional food properties of the Bowman-Birk inhibitor. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2008 January: p. 94-118.
26. Sukta Das, Purna Mukhopadhyay. Protease Inhibitors in Chemoprevention of Cancer. *Acta Oncológica*. 1994; 33(8).
27. Kennedy AR. Chemopreventive agents: protease inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*. 1998 June; 78(3).
28. Li J, Xiang Q, Liu X, Ding T, Zhang X, Zhai Y, Bai Y. Inactivation of soybean trypsin inhibitor by dielectric-barrier discharge (DBD) plasma. *Food chemistry*. 2017 October: p. 515-522.
29. Pal RS, Bhartiya A, Yadav P, Kant L, Mishra KK, Aditya JP et al. Effect of dehulling, germination and cooking on nutrients, anti-nutrients, fatty acid composition and antioxidant properties in lentil (*Lens culinaris*). *Journal of Food Science and Technology*. 2017 March: p. 909-920.
30. Shaohong Yuan, Sam K. C. Chang, Zhisheng Liu, Baojun Xu. Elimination of trypsin inhibitor activity and beany flavor in soy milk by consecutive blanching and ultrahigh-temperature (UHT) processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008 September; 56(17).
31. Isabel Polanco Allué, Carmen Ribes Koninckx. Asociación Española de Pediatría. [Online].; s.f [cited 2018 Febrero 10. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/cequia.pdf>.
32. Felipe Moscoso J., Rodrigo Quera P. Enfermedad celíaca: Revisión. *Revista Médica*. 2015 Septiembre; 26(5).
33. Federación de Asociaciones de Celíacos en España. FACE. [Online].; 2016 [cited 2018 Marzo 10. Available from: <https://www.celiacos.org/blog/item/1092-metodos-diagnosticos-para-la-enfermedad-celiaca.html>.



34. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Molecular diagnosis & therapy*. 2008; 12(5).
35. Belén Morón Flores, Manuel Megías Guijo, Carolina Sousa Martín. Infoalimentación. [Online].; s.f [cited 2018 Febrero 20. Available from: http://www.infoalimentacion.com/documentos/terapia_enzimatica_nuevo_tratamiento_enfermedad_celiaca_.asp#comentarios.
36. Vazquez-Roque M, Oxentenko AS. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 September; 90(9).
37. David C. Kilpatrick, Arpad Pusztai, George Grant, Catherine Graham, Stanley W.B Ewen. Tomato lectin resists digestion in the mammalian alimentary canal and binds to intestinal villi without deleterious effects. *FEBS letters*. 1985 June; 185(2).
38. Joseph Mercola. Mercola. [Online].; 2017 [cited 2018 Marzo 10. Available from: <https://articulos.mercola.com/sitios/articulos/archivo/2017/08/14/reducir-lectinas-en-su-alimentacion.aspx>.
39. Matthew E. Smith; Michael A. Hayoun. StatPearls. [Online].; 2017 [cited 2018 Febrero 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441948/#article-19070.s2>.
40. Mohammad Moshiri, Fatemeh Hamid, Leila Etemad. Ricin Toxicity: Clinical and Molecular Aspects. *Reports of biochemistry and molecular biology*. 2016 April; 4(2).
41. Michael J. Lord, Nicholas A. Jolliffe, Catherine J. Marsden, Cassandra S. Pateman, Daniel C. Smith, Robert A. Spooner et al. Ricin. Mechanisms of cytotoxicity. *Toxicological Reviews*. 2003; 22(1).
42. Matthew J Walsh, Jennifer E Dodd, Guillaume M Hautbergue. Ribosome-inactivating proteins. *Virulence*. 2013 November; 4(8).
43. Yoav Gal, Ohad Mazor, Reut Falach, Anita Sapoznikov, Chanoch Kronman, Tamar Sabo. Treatments for Pulmonary Ricin Intoxication: Current Aspects and Future Prospects. *Toxins*. 2017 October; 9(10).
44. Weissmann-Brenner A, Brenner B, Kats L, Hourvitz A. Harefuah. Ricin--from a Bulgarian umbrella to an optional treatment of cancer. 2002 February; 141(2).
45. Mathew M VR. Humanized immunotoxins: a new generation of immunotoxins for targeted cancer therapy. *Cancer science*. 2009 August; 100(8).
46. David H. Jang, Robert S. Hoffman, Lewis S. Nelson. Attempted Suicide, by Mail Order: *Abrus precatorius*. *Journal of Medical Toxicology*. 2010 December; 6(4).
47. Pilar Jimenez, Jesús Tejero, Patricia Cabrero, Damian Cordoba-Diaz, Tomas Girbes. Differential sensitivity of D-galactose-binding lectins from fruits of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.) to a simulated gastric fluid. *Food chemistry*. 2013 January; 136(2).
48. Pilar Jimenez, Patricia Cabrero, José E. Basterrechea, Jesús Tejero, Damian Cordoba-Diaz, Manuel Cordoba-Diaz et al. Effects of short-term heating on total polyphenols, anthocyanins, antioxidant activity and lectins of different parts of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.). *Plant Foods for Human Nutrition*. 2014 June; 69(2).
49. Pilar Jimenez, Patricia Cabrero, José E. Basterrechea, Jesús Tejero, Damian Cordoba-Diaz, Tomas Girbes. Isolation and Molecular Characterization of Two Lectins from Dwarf Elder (*Sambucus ebulus* L.) Blossoms Related to the Sam n1 Allergen. *Toxins*. 2013 October; 5(10).
50. Pilar Jiménez, Damián Córdoba-Díaz, Manuel Córdoba-Díaz, Mónica Aracil, Tomás Girbés. Las toxinas SHiga *Escherichia coli* y su convergencia enzimática con ricina, ebulina y nigrina (II). *Industrias Farmacéutica*. 2012; 173: p. 70-75.



51. C. Gottstein, U. Winkler, H. Bohlen, V. Diehl, A. Engert. Immunotoxins: is there a clinical value? *Annals of oncology*. 1994: p. 97-103.
52. Lucía Citores, J. Miguel Ferreras, Raquel Muñoz, Jorde Benítez, Pilar Jiménez, Tomás Girbés. Targeting cancer cells with transferrin conjugates containing the non-toxic type 2 ribosome-inactivating proteins nigrin b or ebulin I. *Cancer Letters*. 2002 October: p. 29-35.
53. Une S, Nonaka K, Akiyama J. Effects of Hull Scratching, Soaking, and Boiling on Antinutrients in Japanese Red Sword Bean (*Canavalia gladiata*). *Journal of food science*. 2016 October; 81(10).
54. Mazin Alhamdani, Brande Brown, Pramod Narula. Abrin Poisoning in an 18-Month-Old Child. *American Journal of Case Reports*. 2015 March; 16.



13. ANEXO I

Localización de las tablas y figuras en el texto.

Tabla 1.....	3
Figura 1.....	11
Figura 2.....	14
Figura 3.....	16
Figura 4.....	21