

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre la seguridad del consumo de harina de almortas

Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición

Montaña Cámara Hurtado, María Pilar Conchello Moreno, Álvaro Daschner, Ramón Estruch Riba, Rosa María Giner Pons, María Elena González Fandos, Susana Guix Arnau, Ángeles Jos Gallego, Jordi Mañes Vinuesa, Olga Martín Beloso, María Aránzazu Martínez Caballero, José Alfredo Martínez Hernández, Alfredo Palop Gómez, David Rodríguez Lázaro, Gaspar Ros Berruezo, Carmen Rubio Armendáriz, María José Ruiz Leal, Pau Talens Oliag, Jesús Ángel Santos Buelga, Josep Antoni Tur Marí

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Número de referencia: AECOSAN-2018-003

Documento aprobado por la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico en su sesión plenaria de 23 de mayo de 2018

Grupo de trabajo

María José Ruiz Leal (Coordinadora)
Montaña Cámara Hurtado
Rosa María Giner Pons
Ángeles Jos Gallego
Pau Talens Oliag

Resumen

La almorta (*Lathyrus sativus*) es una legumbre utilizada como tal o en forma de harina en diferentes países tanto para consumo humano, como para alimentación animal. Pese al arraigo del consumo de su harina en algunas zonas para la preparación del plato tradicional de las gachas, su utilización para consumo humano está prohibida actualmente en España.

El Comité Científico ha realizado una revisión del estado de esta cuestión desde el punto de vista de la seguridad del consumo de la harina de almortas, especialmente en lo referido a su ingesta en forma de gachas.

Los estudios toxicológicos en animales aportan una información limitada respecto a los niveles de ingesta y no permiten determinar valores de ingesta tolerable del aminoácido β -N-oxalil-L- α , β -diamino-propiónico (beta-ODAP) presente en las almortas. Hay diferencias en la metabolización del beta-ODAP entre los animales y los humanos que dificultan la estimación de los niveles de consumo de harina de almortas que resultan seguros.

Los casos de neurolatirismo se han producido en el marco de un consumo elevado y prolongado de almortas, en el que representaban la base de la alimentación. En ausencia de esas condiciones, no se desarrolla esta enfermedad.

El Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) concluye que, de acuerdo con la información disponible en este momento, el riesgo para la salud de la población general del consumo de harina de almortas puede considerarse despreciable (excluidas las personas con dificultades metabólicas para destoxicar el beta-ODAP) en las condiciones habituales de consumo de esta harina en forma de gachas por la población española. Se considerará una ingesta esporádica de raciones de harina, cuando ésta no supere el límite de 25 g de harina de almortas/ración diaria, con contenido del aminoácido beta-ODAP reducido, no superior a un 1 % de beta-ODAP, y en el marco de una dieta variada que incluya aminoácidos azufrados

presentes en alimentos de origen animal como la carne, el pescado, los huevos y los productos lácteos, y de origen vegetal como los cereales integrales (especialmente avena) y frutos secos.

Palabras clave

Almortas, *Lathyrus sativus*, latirismo, L-diaminobutirico, ácido β -N-oxalil-L- α , β -diamino-propiónico, ODAP.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the safety of grass pea flour consumption

Abstract

The grass pea (*Lathyrus sativus*) is a legume that is used in different countries in its natural state or in the form of flour, for human consumption as well as for animal feed. Despite the popularity of its consumption in the form of flour in some areas for the preparation of the traditional dish, *gachas* (porridge), its use for human consumption is currently forbidden in Spain.

The Scientific Committee has carried out a review of this issue from the point of view of the safety of the consumption of grass pea flour, especially as regards its intake in the form of *gachas*.

Toxicological studies on animals provide limited information regarding intake levels and they do not allow us to determine tolerable intake values of the β -N-oxalyl- α,β -diaminopropionic (beta-ODAP) amino acid present in grass peas. There are differences in the metabolism of beta-ODAP between animals and humans, which hinders the estimation of safe levels of grass pea flour consumption.

The cases of neurolathyrism occurred in the context of a high and prolonged grass peas intake, in which they were the staple food of the diet. In the absence of these conditions, this disease does not occur.

The Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) has concluded that, in accordance with the information available at this point, the risk of the consumption of grass pea flour for the health of the general population may be considered negligible (excluding those with metabolic difficulties in detoxifying beta-ODAP) under the usual conditions of this flour in the form of *gachas* by the Spanish population. Intake of portions of flour will be considered occasional when the limit of 25 g of grass pea flour/daily portion is not exceeded, with a low content of beta-ODAP amino acid, not higher than 1 % beta-ODAP, and in the context of a balanced diet that includes sulphur amino acids present in foods of animal origin such as meat, fish, eggs and dairy products and of plant origin such as wholegrain cereals (especially oats) and nuts.

Key words

Grass peas, *Lathyrus sativus*, lathyrism, L-diamino-butyrilic, β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionic acid, ODAP.

1. Introducción

La almorta (*Lathyrus sativus*) es una legumbre utilizada en diferentes áreas geográficas tanto para consumo humano, como para alimentación animal (como tal o en forma de harina). En España se ha utilizado de manera tradicional para la preparación de algunos platos culinarios como, por ejemplo, las gachas. Actualmente su utilización para consumo humano está prohibida (CAE, 1967) pese al arraigo del consumo de su harina en algunas zonas para la preparación de gachas.

Cabe destacar la presencia en su composición de un análogo del glutamato, el ácido β -N-oxalyl-L- α,β -diamino-propiónico, conocido como beta-ODAP, un aminoácido neurotóxico responsable del neurolatirismo. El neurolatirismo afecta a las neuronas motoras superiores, observándose un cuadro clínico caracterizado por aumento del tono muscular de las extremidades inferiores, tirón de tobillo y rodilla, síntoma de Babinski y marcha espástica. Las extremidades superiores se ven afectadas solo en los casos más severos (Getahun et al., 2002b).

El neurolatirismo se produce tras consumo excesivo de semillas o harina de *L. sativus* como alimento básico durante varios meses consecutivos (Kuo et al., 2007). Algunos autores consideran que un contenido en beta-ODAP inferior a un 0,15 % en semillas de *L. sativus* es un umbral seguro para el consumo humano (Abd El Moneim et al., 2001) (Getahun et al., 2002a) (Franco Jubete, 2007).

En el año 2009, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó un compendio con las especies botánicas que por su composición química pueden suponer una preocupación para la salud cuando se consumen como alimento o complemento alimenticio. En este listado aparece citada la especie *L. sativus* por la presencia de beta-ODAP en sus semillas (EFSA, 2012).

En Etiopía, India y Bangladesh, entre otros países, el neurolatirismo ha sido una enfermedad endémica, con periodos de empeoramiento en épocas de hambruna. En los últimos años ha habido una reducción de la prevalencia de latirismo en la India (de 14/10 000 casos en 1994 a 2,5/10 000 casos en 2005), lo que se ha atribuido a la sustitución en el cultivo de variedades con alto contenido en beta-ODAP por variedades con bajo contenido del mismo para un consumo seguro; una menor presencia de semillas tóxicas; a la aplicación de métodos de eliminación de beta-ODAP, así como a una mejora en la economía que permite acceder a otros alimentos (Giménez-Roldán y Spencer, 2016). El Centro Internacional de Investigación Agrícola (CICAR) de la India ha colaborado con socios nacionales para desarrollar nuevas variedades de *Lathyrus* para mejorar el rendimiento, la adaptabilidad a condiciones medioambientales desfavorables, y la calidad alimenticia en el consumo humano y alimentación animal al reducir el contenido de beta-ODAP (Yan et al., 2006).

En enero de 2016, un panel de investigación liderado por el Consejo Indio de Investigaciones Médicas (ICMR) recomendó suspender la prohibición de la venta de almortas (Giménez-Roldán y Spencer, 2016). Esta propuesta fue apoyada por el CICAR y por la Autoridad de Seguridad Alimentaria de la India (FSSAI). Esta Autoridad opinó que podría ser levantada la prohibición de la venta y almacenaje de las variedades de *L. sativus* con bajo contenido en beta-ODAP a la vista de la información disponible, y de la falta de evidencias de casos de neurolatirismo durante los últimos 20 años (FSSAI, 2016).

En el informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el consumo humano ocasional de las almortas publicado en 2009 (AESAN, 2009), se

ponía de manifiesto la conveniencia de la aplicación de medidas de gestión oportunas encaminadas a garantizar la información al consumidor sobre las raciones máximas de harina de almortas y la posibilidad de que un consumo excesivo provocase neurolatirismo. Asimismo, se aconsejaba la realización de estudios cuantitativos para recomendar los umbrales apropiados.

Dado el tiempo transcurrido desde la emisión del último informe del Comité Científico y existiendo la posibilidad de que se haya publicado nueva información científica relevante, se solicita a la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) que realice una revisión del estado de esta cuestión desde el punto de vista de la seguridad del consumo de la harina de almortas, especialmente en lo referido a su ingesta en forma de gachas.

2. Contenido de beta-ODAP en harinas de almortas en España

El Reglamento (UE) N° 68/2013 (UE, 2013) relativo al Catálogo de materias primas para piensos, incluye a la almorta entre las materias primas que pueden ser utilizadas para la preparación de piensos y, por ello, existen disponibles en el mercado español harinas de almortas para uso como piensos en alimentación animal. En concreto se refiere a semillas de *L. sativus* sometidas al tratamiento térmico adecuado.

El Centro Nacional de Alimentación (CNA) realizó el análisis de 45 muestras de harina de almortas y 4 de semillas de almortas (año 2012). La mayoría de las muestras fueron tomadas en establecimientos elaboradores y comercios minoristas de Castilla-La Mancha y correspondían a 32 lotes distintos de harinas y a 2 de semillas. De acuerdo con los resultados obtenidos mediante análisis por espectrofotometría del ácido diaminopropanoico (DAP) y conversión a contenido de beta-ODAP mediante un factor de conversión por peso molecular, el contenido en beta-ODAP en estas muestras osciló entre un 0,255 y un 1,039 %, alcanzándose este porcentaje en sólo una de las muestras. Hay que destacar que el ODAP presenta dos isómeros, alfa y beta, siendo el beta el mayoritario (un 95 % del total) y el más tóxico (Padmajaprasad et al., 1997) (Barceloux, 2008).

Posteriormente, el CNA analizó el contenido de beta-ODAP en 14 muestras de harina de almortas mediante cromatografía líquida (HPLC), obteniendo un valor medio de beta-ODAP de 0,456 % (CV= 22,3 %) (Burdaspal, 2012).

3. Toxicidad

La toxicidad del beta-ODAP ha sido descrita en estudios en humanos, de experimentación animal y estudios *in vitro*. Se trata de un compuesto análogo del glutamato que actúa como un potente agonista de los receptores ionotrópicos del glutamato, el tipo no-NMDA (N-metil-D-aspartato), subtipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolpropiónico) o QA (quisqualato), además de inhibir los sistemas de recaptación del glutamato en los sinaptosomas, provocando todo ello excitotoxicidad (Yan et al., 2006). No obstante, y a pesar de ser ésta la hipótesis más aceptada por los investigadores, se ha reportado que no debe ser el único mecanismo de toxicidad involucrado puesto que no explica la distinta susceptibilidad observada, y porque se ha documentado que la afinidad del beta-ODAP para los receptores de glutamato es menor que la de compuestos que no muestran

efectos neurotóxicos (Kristanc y Kreft, 2016). Así, la neurotoxicidad asociada a beta-ODAP se puede asociar parcialmente a otros factores entre los que se incluyen: su capacidad para quelar iones divalentes, la inhibición del complejo I mitocondrial por la generación de especies reactivas de oxígeno en el córtex motor y la médula espinal, la inhibición de la tirosina-aminotransferasa asociada con el incremento de ciertos derivados de catecolaminas en el cerebro y/o la insuficiencia de aminoácidos azufrados en la dieta, lo que conduce a estrés oxidativo y depleción del glutatión (Kristanc y Kreft, 2016).

3.1 Estudios en animales

Se ha observado neurolatirismo en distintas especies animales tanto desde el punto de vista experimental como por envenenamientos accidentales. Enneking (2011) recoge estudios al respecto desde 1833 hasta 2007, mostrando una variedad de efectos. Los principales resultados obtenidos a partir de estudios experimentales disponibles en la bibliografía científica no incluidos en Enneking (2011) se muestran en el anexo I.

Los estudios de toxicidad en animales indican la existencia de diferencias interespecie (Amba et al., 2002) y una mayor susceptibilidad de los animales jóvenes (Yan et al., 2016) y de los machos. En relación a los estudios de toxicidad oral, por ejemplo Spencer et al. (1986) pusieron de manifiesto la inducción de neurolatirismo por vía oral en monos expuestos a dosis altas (1,1-1,4 g beta-ODAP/kg p.c.) apareciendo los síntomas entre 3-10 meses del inicio de la exposición.

Amba et. al. (2002) expusieron ratas, durante 3 meses, a una dieta con un 50 % de *Lathyrus* de bajo (0,086 g/100 g) y alto (0,6 g/100 g) contenido en beta-ODAP, y no observaron cambios significativos en la actividad motora, aunque sí en otros parámetros como la unión a neuroreceptores, elevación del calcio intracelular, etc. Sin embargo, cobayas expuestos durante 3 meses a una dieta conteniendo un 10, 50 ó 80 % de *Lathyrus* de alto contenido en beta-ODAP (equivalente a 39-312 mg beta-ODAP/día) sí mostraron cambios motores además de en otros parámetros. Los autores indican que dichos porcentajes se escogieron para simular una contaminación (10 %), malas prácticas de los comerciantes (50 %) o una situación de hambruna en la que la almorta se convierte en la dieta básica (80 %).

Shinomol y Muralidhara (2007) expusieron ratones macho a una dieta con un 30 % de *L. sativus* o *L. sativus* destoxicada durante 4 y 12 semanas y evaluaron diferentes parámetros de estrés oxidativo en distintos tejidos cerebrales. El régimen de exposición se seleccionó de forma que la ingesta de beta-ODAP al día se correspondiera con la décima parte requerida en humanos para inducir signos típicos de neurolatirismo. Se observó un aumento significativo dependiente del tiempo de exposición en los niveles de peroxidación lipídica, especies reactivas de oxígeno, etc., en los ratones expuestos a *L. sativus* y no así en los expuestos a su variante destoxicada.

La Bella et al. (1997) realizaron también estudios por vía oral en ratas macho expuestas a semillas de *L. sativus* (ingesta de beta-ODAP ~6-20 mg/día) durante 8 meses y no observaron cambios en la evaluación motora aunque sí en parámetros de comportamiento en el test en campo abierto, que se redujeron tras 1 mes de depuración, recuperándose las ratas hasta desaparecer las diferencias significativas entre grupos.

Ninguno de los estudios de toxicidad oral en animales han dado lugar a datos de nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) o de dosis más baja que produce efectos tóxicos (LOAEL), que puedan utilizarse como punto de partida para establecer niveles guía en salud (por ejemplo, ingesta diaria tolerable). Tampoco los regímenes de exposición utilizados (diariamente durante semanas/meses) son comparables con la exposición esporádica asociada al consumo de gachas. En este sentido, La Bella et al. (1993) sí realizaron ensayos agudos de 90 min y 24 horas en los que expusieron ratas macho a una única dosis subconvulsivante de 100 mg/kg de extracto de *L. sativus* por sonda gástrica (~20 mg/animal). Únicamente se observó un aumento en los niveles de GMPc.

3.2 Estudios en humanos

Los datos de toxicidad vinculada a la frecuencia del consumo de almortas por humanos proceden de distintos autores. Así, se ha indicado que el neurolatirismo ocurre en humanos tras el consumo de al menos 300 g/día de *L. sativus* durante al menos 3 meses (Streifler et al., 1977) (Shibamoto y Bjeldanes, 2009). Según Lambein et al. (2001) una ingesta de 500 mg de beta-ODAP/día durante 3-5 meses en condiciones severas de malnutrición y agotamiento físico no produce signos aparentes de neurolatirismo. Y con una ingesta de 1 g/día el periodo de latencia es de 2-3 meses, estableciendo el umbral en 500 mg/día. Esto supone una ingesta de semillas de *L. sativus* alrededor de 10 (9-12) veces superior a la habitual, ya que la ración recomendada de legumbres se halla entre 60-80 g/ración (varias raciones a la semana, y no todos los días). Los síntomas aparecen cuando el consumo de almortas constituye más del 30 % de las calorías diarias durante un periodo de 2 a 3 meses (Añón et al., 2009) ó 3 a 4 meses (Campbell et al., 1994) (Trombetta et al., 2006) o el consumo de almorta por periodos de 2-3 meses supone un tercio o la mitad de la ingesta dietética total (Barceloux, 2008) (Ottesen y Magnuson, 2010).

Khandare et al. (2014) llevaron a cabo una encuesta en 115 hogares del distrito de Gondia en Maharashtra (India), donde la almorta se cultiva y se consume. Se evaluó el estado nutricional de los individuos, el contenido en beta-ODAP de muestras de almortas presentes en los hogares y la incidencia de neurolatirismo. El estudio reveló que el 61 % de la población consumía esta semilla, en seis hogares en cantidades mayores a 25 g/día debido a su bajo nivel económico. La exposición a beta-ODAP se estimó en algunos casos en 266 mg (alrededor del 1,064 %), muy inferior a las altas exposiciones durante épocas de hambruna. El estado nutricional fue bueno y no se detectaron casos nuevos de neurolatirismo (sí dos antiguos en personas mayores de 50 años). Los autores concluyeron que el consumo de pequeñas cantidades de almorta no produce neurolatirismo. De igual modo, Singh y Rao (2013) concluyen que el consumo de *L. sativus* es seguro si forma parte de una dieta equilibrada.

Recientemente, Chaurasia et al. (2018) realizan una encuesta en el distrito de Gazipur de Uttar Pradesh (India) a 9 345 consumidores regulares de *L. sativus* o Khesari (65 % de 31-65 años, 82 % hombres, 81 % agricultores, 5 % analfabetos). Del 97 % de los encuestados que consumía Khesari como principal fuente de alimento solo se detectaron tres casos de parálisis post-ictus, un caso de debilidad de extremidades post Síndrome de Guillain-Barré, y un caso de mielitis recurrente. Los autores concluyeron que si *L. sativus* se consume en cantidades inferiores a las que desencadenan

neurolatirismo (300-400 g de forma continuada durante 3-4 meses, según Khandare et al., 2015) como parte de una dieta mixta equilibrada, su valor nutricional puede ser óptimamente utilizado.

Pratap Ruda et al. (2004) demostraron que el metabolismo del beta-ODAP en humanos es la causa de que poblaciones donde las almortas son la única fuente dietética muestre una incidencia inferior al 5 % de neurolatirismo. Según estos autores, ni el beta-ODAP ingerido en la dieta ni su metabolito DAP se encuentran en la orina ni las heces de individuos que tradicionalmente cultivan y consumen *L. sativus* (a diferencia de lo que ocurre en ratas y monos). No obstante, éstos sí que se encuentran en sangre, por lo que, concluyen que los humanos, a diferencia de los animales, presentan mecanismos de detoxificación o metabolización del beta-ODAP ingerido, por la biota intestinal (Pratap Ruda et al., 2004) (Kuo et al., 2007). No obstante, estos autores también señalan que puede haber personas sensibles cuya capacidad para detoxificar el beta-ODAP sea deficiente o incluso estar ausente, por lo que pueden ser más susceptibles al neurolatirismo, lo que podría explicar por qué sólo un número limitado de individuos susceptibles presentan los síntomas de la enfermedad.

Por otra parte, existe menor riesgo tóxico cuando se consumen mezclas de harina de almortas con más de un tercio de harinas de otros cereales particularmente aquellos ricos en aminoácidos azufrados (Getahun et al., 2003).

En muchas ocasiones las referencias a la frecuencia de consumo no se vinculan con una frecuencia ni con un contenido concreto del compuesto tóxico, indicándose, por ejemplo, que el consumo excesivo y diario de *L. sativus* por periodos prolongados (superiores a meses) puede causar debilidad espástica de los miembros inferiores hasta en un 6 % de la población (Tarade et al., 2007).

Además del consumo continuado de almortas, existen otros factores de riesgo asociados simultáneamente a la aparición del neurolatirismo. Entre estos factores se incluyen malnutrición, déficit vitamínico, de metales esenciales y de determinados aminoácidos, enfermedad febril y episodios de diarrea, trabajo físico intenso, sexo (se asocia a hombres) o el estrés. La enfermedad se asocia más a hombres que a mujeres ya que los requerimientos diarios de aminoácidos esenciales (entre ellos los azufrados) son menores en mujeres que en hombres, relacionándose la deficiencia de aminoácidos azufrados con una mayor susceptibilidad (Lambein et al., 2001). Además de los hábitos dietéticos diferentes, también se relaciona la menor presencia en mujeres a factores hormonales (Getahun et al., 2002a). Dentro de los hombres, los jóvenes son los más afectados (Getahun et al., 2002a). Haque et al. (1996) realizaron un estudio epidemiológico entre 1991-1993 en una población de 629 752 habitantes en un distrito del noroeste de Bangladesh, observando una prevalencia de latirismo de 14/10 000. Entre los afectados, sólo un 12,9 % eran mujeres, y de los hombres sólo el 19,3 % tenían más de 30 años. Datos similares se encontraron en Etiopía en el distrito rural de Estie al norte y en la región de Amhara al sur, donde los hombres se vieron más afectados que las mujeres (4,8:1 y 2,3:1, respectivamente) y los grupos de edad más afectados fueron los menores de 20 años (por requerir mayor ingesta calórica) (Getahun y Haimanot, 1998) (Getahun et al., 2002a) (Tekle Haimanot et al., 2005). El estrés se ha identificado recientemente como un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Estudios llevados a cabo en animales revelaron un riesgo tres veces mayor en la aparición de los síntomas neurológicos en aquellos animales sometidos a estrés (Kusama-Eguchi et al., 2010).

El mantenimiento de una dieta equilibrada y con una distribución adecuada del aporte calórico por grupos de alimentos es un elemento clave para evitar un eventual efecto tóxico de las almortas. Sin embargo, la información sobre los umbrales de seguridad es limitada y tampoco existen estudios de referencia que permitan estimar con precisión cuál puede ser considerada una frecuencia de consumo segura en función del contenido de beta-ODAP.

4. Reducción del contenido de beta-ODAP

Hay referencias que indican la existencia de variedades con contenidos en beta-ODAP tan bajos como un 0,02 % (Abd El Moneim, 2001). Sin embargo, existen factores ambientales que hacen que el contenido de beta-ODAP en las semillas de *L. sativus* en cultivos pueda ser mucho mayor que en condiciones de crecimiento de la planta en el laboratorio (Fikre et al., 2011a). Aunque diversos autores indican que es posible obtener semillas con bajos contenidos de beta-ODAP, la autorización de pienso en España no contempla una limitación del contenido de beta-ODAP por lo que no se ejerce una presión que haga que sólo se produzcan o importen semillas con bajos contenidos de beta-ODAP, tal como sería necesario para una posible autorización para el consumo humano.

Una posible alternativa para la reducción del contenido de beta-ODAP es el procesado de las semillas de *L. sativus* o de la harina ya que el paso de la toxina desde su forma beta a la menos tóxica alfa durante el cocinado puede disminuir la toxicidad en el consumidor. Se han propuesto diferentes métodos de procesado para la reducción del contenido en beta-ODAP (Tekle-Haimont et al., 1993), aunque ninguno lo destruye completamente (Tarade et al., 2007).

Se ha demostrado que el paso del isómero beta al alfa depende del tiempo y de la temperatura y no excedería el 40 % por lo que la toxicidad sólo se reduciría parcialmente durante el cocinado (Padmajaprasad et al., 1997). La temperatura y el almacenamiento a pH neutro también aumentan la formación del isómero alfa (Yan et al., 2006).

En la tabla 1 se detallan algunos estudios que han valorado el efecto del tratamiento culinario sobre el contenido de beta-ODAP.

Tabla 1. Efecto del tratamiento culinario sobre el contenido de beta-ODAP				
Remojo	Condiciones cocción	Eliminación beta-ODAP	Observaciones	Referencia
3 min	-	30 %	Semilla	Tekle-Haimanot et al. (1993)
No	Hervir - 1 hora	70 %	Semilla	Barceloux (2008)
No	Hervir - 1 hora Decantar líquido cocción	71,5-68,7 %	Semillas descascarilladas o enteras	Jha (1987)
No	Hervir - 2 horas Decantar líquido cocción	85 %	Semilla	Jha (1987)

Tabla 1. Efecto del tratamiento culinario sobre el contenido de beta-ODAP				
Remojo	Condiciones cocción	Eliminación beta-ODAP	Observaciones	Referencia
Varias horas en agua caliente	Hervir	70-80 %	Semilla sin cáscara	Spencer y Palmer (2003)
No	Autoclave en seco 30 min	39 %	Semillas	Akalu et al. (1998)
No	Autoclave en seco 30 min	27 %	Harina	
No	Hervir 60 min (pH=8)	57 %	Semillas	
Si	Hervir 30 ó 60 min	56 %	Semillas	
No	Horneado 150 °C 60 min	82 %	Semillas	
No	Horneado 150 °C 60 min	88 %	Harina	
12 horas	Cocción y decantar líquido Cocción al vapor, tostado o secado al sol	90 %	Semilla	Liener (1979)
-	Hervir y decantar el agua	30-50 %	Semilla	Tekle-Haimanot et al. (2005)

En la tabla 1 se demuestra que el remojo (preferentemente 12 horas) y la cocción son los tratamientos más efectivos para reducir el contenido de beta-ODAP, esta reducción aumenta (90 %) si se eliminan los líquidos de cocción (Liener, 1979).

Así, el cocinado prolongado disminuye el contenido de beta-ODAP (hervir durante 1 hora las semillas decantando el agua resultante eliminaría hasta el 70 % de beta-ODAP) (Barceloux, 2008). El hervido de *L. sativus* durante 2 horas y la decantación del agua de cocinado eliminaría casi el 85 % del aminoácido tóxico y en solo 1 hora de tratamiento ya se han observado pérdidas importantes del 71,5 y el 68,7 % de beta-ODAP, dependiendo si la semilla ha sido descascarillada o está entera (Jha, 1987).

En el estudio de Akalu et al. (1998) se consiguió la reducción del contenido de beta-ODAP en muestras a remojo cocinadas durante 30 minutos y se hornearon (150 °C durante 60 minutos) del 57 y del 82 %, respectivamente.

El contenido de beta-ODAP en semillas secas tratadas en autoclave durante 30 minutos también mostró una reducción significativa ($p \leq 0,05$) en un 39 %, en comparación con la de semillas enteras crudas. De forma similar, al cocinar semillas sometidas a remojo, el contenido de beta-ODAP se redujo hasta en un 67 %. El proceso de fermentación no fue efectivo para reducir el contenido de beta-ODAP. Mientras que el tostado y el tratamiento en autoclave de las muestras molidas causaron una reducción significativa ($p \leq 0,05$) en el contenido de beta-ODAP de hasta el 30 y 50 %, respectivamente, en comparación con las semillas enteras crudas (Akalu et al., 1998).

El remojo de las semillas de almorta sin cáscara en agua caliente durante varias horas y ebullición elimina 70-80 % de la neurotoxina con el agua de cocción (Spencer y Palmer, 2003). Otros autores cifran esta pérdida en el 30 % al remojar las semillas con grandes volúmenes de agua durante 3 minutos (Tekle-Haimanot et al., 1993).

El papel que juegan diferentes técnicas de procesamiento de alimentos para reducir la toxicidad ha sido objeto de revisión reciente (Yerra et al., 2016). Prácticas como el tostado, remojo antes del tostado, remojo previo a procesos de cocción, tratamiento con agua de tamarindo, germinación, autoclavados y fritura en aceite con diferentes tiempo de procesamiento de 15, 25, 45 minutos no consiguen eliminar del todo la toxicidad, pero si reducirla considerablemente.

5. Reducción del riesgo del consumo de las almortas

En España, pese a estar prohibido el consumo humano de *L. sativus* en semilla o harina, las gachas de harina de almortas son un plato tradicional cocinado con frecuencia en Castilla-La Mancha. En su elaboración, se mezcla la harina de almortas con agua y aceite y se calienta hasta obtener una masa a la que se pueden añadir otros ingredientes. En este plato, a diferencia de otros, no existe la posibilidad de lavar las semillas ni de eliminar el agua de lavado, factores que según algunos autores facilitan la reducción del contenido en beta-ODAP, ya que se cocina la harina, no la semilla.

Por el contrario, en Italia, el consumo de la almorta (*cicerchia*) está permitido e incluso estas semillas se incluyen en el listado de alimentos tradicionales italianos (Italia, 2011). Su consumo es diferente ya que se realiza fundamentalmente por cocción de las semillas en agua, existiendo la posibilidad de realizar el remojo previo de las semillas, una cocción prolongada y de eliminar el agua de cocción.

La dilución de la harina de almortas con otras harinas es una alternativa para la reducción de los contenidos de beta-ODAP añadido a que el aporte de otros nutrientes puede tener un efecto protector (Getahun et al., 2005). *L. sativus* es deficitaria en cisteína y metionina y el consumo de cereales ricos en éstos (como por ejemplo la avena) y condimentos ricos en antioxidantes parece ser un factor de protección frente a la aparición de neurolatirismo (Getahun et al., 2003, 2005) (Tarade et al., 2007). El mejor balance de los aminoácidos esenciales (Spencer y Schaumburg, 1983) (Getahun et al., 1999) junto con un consumo menor de la toxina puede explicar el riesgo reducido de parálisis que se observa con el consumo de la almorta mezclada con más de 1/3 de otros cereales (Getahun et al., 2005). También se ha citado un efecto protector en estudios con pollos que recibieron una dieta de almorta y en los que la metionina, aunque hay diferencias con el neurolatirismo humano, redujo los síntomas neurológicos (Fikre et al., 2010). Otros alimentos ricos en metionina y cisteína que pueden contrarrestar el estrés y prevenir el neurolatirismo si se ingieren en la dieta junto a la harina de almortas son carne, pescado, huevos, lácteos, etc. (Enneking, 2011) (Kusama-Eguchi et al., 2011) (Khandare et al., 2014).

Referencias históricas también indican un efecto protector de la mezcla de las harinas de almorta con otras harinas. Así en la Enciclopedia de las Plantas, publicada en 1855 (Loudun) se decía que el pan hecho de la mezcla 50/50 de almorta y trigo parecía no tener efecto perjudicial mientras que el pan hecho solo con almorta causaba parálisis de las piernas “cuando se usaba de forma continuada”. Por lo tanto si se toma con cereales y se consume 0,5 kg de almorta, el nivel de tolerancia puede estar cerca de los 2 g de beta-ODAP al día aproximadamente (Lambein, 2000).

Los condimentos adicionados para la elaboración de algunas recetas a base de almorta (ajo, cebolla y jengibre) tienen una actividad antioxidante bien establecida (Chu et al., 2002) (Getahun et

al., 2002b) (Hillocks y Maruthi, 2012). Getahun et al. (1999) establecen una asociación significativa entre pacientes afectados por neurolatirismo (en una epidemia en el norte de Etiopía en 1998) y el consumo de semillas verdes inmaduras o semillas maduras tostadas consumidas sin productos animales, especias u otros aditivos, los cuales podrían mejorar el balance nutricional.

Un ejemplo práctico de la reducción de beta-ODAP por efecto del procesado es el caso de consumo de *Shiro* en Etiopía. Hasta época reciente en Etiopía se han producido casos de neurolatirismo y se ha estudiado el efecto de distintas preparaciones de *L. sativus* en su toxicidad. Así, diversos autores concluyeron que el consumo de la almorta cruda (*Eshet*) se relacionaba con un riesgo elevado de padecer la enfermedad, mientras que otras preparaciones se asociaban con un riesgo bajo, tales como el *Shiro* (salsa espesa: realizada con una harina de almorta que se usa para preparar el plato etíope *Shiro woty* y que se consigue como resultado del descascarillado, lavado y tostado de la semilla de almorta mezclado con especias y vegetales) (Getahun et al., 2002b, 2005) (Fikre et al., 2011b). El reducido riesgo que se asocia al consumo de *Shiro* puede por tanto explicarse por el efecto antioxidante de los condimentos adicionados y por el complejo tratamiento culinario que incluye remojo de las semillas que puede eliminar parte de la toxina (Getahun et al., 2005).

Además de la mezcla con cereales y el uso de condimentos, la fermentación que tiene lugar en algunas preparaciones parecen tener actividad protectora y reducir el riesgo de neurolatirismo en el consumidor, al reducir el contenido de beta-ODAP y además mejora el balance de aminoácidos esenciales (Kuo et al., 1995, 2000).

Conclusiones del Comité Científico

Los estudios toxicológicos en animales aportan una información limitada respecto a los niveles de ingesta y no permiten determinar valores de ingesta tolerable del aminoácido β -N-oxalil-L- α , β -diamino-propiónico (beta-ODAP) presente en las almortas. Hay diferencias en la metabolización del beta-ODAP entre los animales y los humanos que dificultan la estimación de los niveles de consumo de harina almortas que resultan seguros.

Los casos de neurolatirismo se han producido en el marco de un consumo elevado y prolongado de almortas, en el que representaban la base de la alimentación. En ausencia de esas condiciones, no se desarrolla esta enfermedad.

El Comité Científico de la AECOSAN concluye que, de acuerdo con la información disponible en este momento, el riesgo para la salud de la población general del consumo de harina de almortas puede considerarse despreciable (excluidas las personas con dificultades metabólicas para detoxicar el beta-ODAP) en las condiciones habituales de consumo de esta harina en forma de gachas por la población española. Se considerará una ingesta esporádica de raciones de harina cuando ésta no supere el límite de 25 g de harina de almortas/ración diaria, con contenido del aminoácido beta-ODAP reducido, no superior a un 1 %, y en el marco de una dieta variada que incluya aminoácidos azufrados presentes en alimentos de origen animal como la carne, el pescado, los huevos y los productos lácteos, y de origen vegetal como los cereales integrales (especialmente avena) y frutos secos.

Referencias

- AESAN (2009). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición sobre el consumo humano ocasional de almortas (*Lathyrus sativus*). *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 11, pp: 9-20.
- Abd El Moneim, A.M., Van Dorrestein, B., Baum, M., Ryan, J. y Vejiga, G. (2001). Role of ICARDA in improving the nutritional quality and yield potencial of grasspea (*Lathyrus sativus* L.) for subsistence farmers in dry areas. *Lathyrus Lathyrism Newsletter*, 2, pp: 55-58.
- Akalu, G., Johansson, G. and Nair, B.M. (1998). Effect of processing on the content of beta ODAP in grass pea, seeds and flour as determined by flow injection analysis. *Food Chemistry*, 62, pp: 233-237.
- Amba, A., Seth, K., Ali, M., Das, M., Agarwal, A.K., Khanna, S.K. y Seth, P.K. (2002). Comparative Effect of Dietary Administration of *Lathyrus sativus* Pulse on Behaviour, Neurotransmitter Receptors and Membrane Permeability in Rats and Guinea Pigs. *Journal of Applied Toxicology*, 22, pp: 415-421.
- Añón, M.C., Puppo, M.C., Predroza-Islas, R., Oliete, B. y Villagómez-Zavala, D. (2009). Valor nutricional y saludable de materias primas para la elaboración de productos de panificación. En libro: *Aspectos nutricionales de los productos de panificación*. Universidad de Valparaíso, Chile.
- Barceloux, D.G. (2008). Capítulo 8. Grass pea and neurotoxicity. En libro: *Medical toxicology of natural substance*, pp: 62-64.
- Burdaspal, P. (2012). Análisis de muestras de harina y semillas de almortas. Centro Nacional de Alimentación. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.
- CAE (1967). Código Alimentario Español. Decreto 2484/1967, de 21 de septiembre, por el que se aprueba el texto del Código Alimentario Español. BOE 248 a 253 de 17 a 23 de octubre de 1967, pp: 14180.
- Campbell, C.G., Mehra, R.B., Agrawal, S.K., Chen, Y.Z., El-Ali, A.M.A., Khawaja, H.I.T., Yadav, C.R. y Araya, W.A. (1994). Current status and future strategy in breeding grass pea (*Lathyrus sativus*). *Euphytica*, 73, pp: 167-175.
- Chase, R.A., Pearson, S., Nunn, P.B. y Lantos, P.L. (1985). Comparative toxicities of α - and β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionic acids to rat spinal cord. *Neuroscience Letters*, 55, pp: 89-94.
- Chaurasia, R.N., Pathak, A., Singh, S., Joshi, D. y Mishra, V.N. (2018). Study of knowledge, attitude, and practice in participants with regular intake of *Lathyrus*, but no spastic paraparesis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 9, pp: 11-13.
- Cheema, P.S., Malathi, K., Padmanaban, G. y Sarma, P.S. (1969). The neurotoxicity of p-N-Oxalyl-L- α,β -diaminopropionic Acid, the neurotoxin from the pulse *Lathyrus sativus*. *Biochemistry Journal*, 112, pp: 29-33.
- Chu, Y.F., Sun, J., Wu, X.Z. y Liu, R.H. (2002). Antioxidant and anti-proliferative activities of common vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, pp: 6910-6916.
- EFSA (2012). European Food Safety Authority. Scientific Report of EFSA: Compendium of botanicals reported to contain natural substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal*, 10 (5), pp: 2663.
- Enneking, D. (2011). The nutritive value of grasspea (*Lathyrus sativus*) and allied species, their toxicity to animals and the role of malnutrition in neurotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 49, pp: 694-709.
- Fikre, A., Yami, A., Kuo, Y.H., Ahmed, S., Gheysen, G. y Lambein, F. (2010). Effect of methionine supplement on physical responses and neurological symptoms in broiler chicks fed grass pea (*Lathyrus sativus*)-based starter ration. *Food and Chemical Toxicology*, 48, pp: 11-17.
- Fikre, A., Negwo, T., Kuo, Y.H., Lambein, F. y Ahmed, S. (2011a). Climatic, edaphic and altitudinal factors affecting yield and toxicity of *Lathyrus sativus* grown at five locations in Ethiopia. *Food and Chemical Toxicology*, 49, pp: 623-630.
- Fikre, A., Van Moorhem, M., Ahmed, S., Lambein, F. y Gheysen, G. (2011b). Studies on neurotoxicity in Ethiopia: dietary habits, perception of risks and prevention. *Food and Chemical Toxicology*, 49, pp: 678-684.

- FSSAI (2016). Food Safety and Standards Authority of India. Minutes of the 19th Meeting of the Food Authority held on 06th November, 2015. Disponible en: http://www.fssai.gov.in/dam/jcr:488e7e43-e06e-4b1d-9cd6-1d0858c0acc4/Authority_19th_Meeting_Hindi_02_05_2017.pdf [acceso: 22-05-18].
- Franco Jubete, F. (2007). Lathyrus y latirismo en la alimentación humana palentina. Publicaciones de la Institución Tello Téllez de Meneses, 78, pp: 511-531.
- Getahun, H. y Haimanot, R.T. (1998). Psychosocial assessment of lathyrism patients in rural Estie district of South Gondar, northern Ethiopia. *Ethiopian Medical Journal*, 36, pp: 9-18.
- Getahun, H., Mekkonen, A., Teklehaimanot, R. y Lambein, F. (1999). Epidemic of neuro-lathyrism in Ethiopia. *Lancet*, 354, pp: 306-307.
- Getahun, H., Lambein, F., Vanhoorne, M. y Van der Stuyft, P. (2002a). Pattern and associated factors of the neuro-lathyrism epidemic in Ethiopia. *Tropical Medicine and International Health*, 7, pp: 118-124.
- Getahun, H., Lambein, F. y Van der Stuyft, P. (2002b). ABO blood groups, grass pea preparation, and neuro-lathyrism in Ethiopia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 6, pp: 700-703.
- Getahun, H., Lambein, F., Vanhoorne, M. y Van der Stuyft, P. (2003). Food-aid cereals to reduce neuro-lathyrism related to grass-pea preparations during famine. *Lancet*, 362, pp: 1808-1810.
- Getahun, H., Lambein, F., Vanhoorne, M. y Van der Stuyft, P. (2005). Neuro-lathyrism risk depends on type of grass pea preparation and on mixing with cereals and antioxidants. *Tropical Medicine and International Health*, 2, pp: 169-178.
- Giménez-Roldán, S. y Spencer, P.S. (2016). Azañón's disease. A 19th century epidemic of neuro-lathyrism in Spain. *Revue Neurologique*, 172, pp: 748-755.
- Haque, A., Hossain, M., Wouters, G. y Lambein, F. (1996). Epidemiological study of lathyrism in northwestern districts of Bangladesh. *Neuroepidemiology*, 15, pp: 83-91.
- Hillocks, R.J. y Maruthi, M.N. (2012). Grass pea (*Lathyrus sativus*): is there a case for further crop improvement? *Europhytica*, 186, pp: 647-654.
- Italia (2011). Decreto del 17 de junio de 2011 del ministerio de la política agrícola, alimentaria y forestal Italiano relativo al listado nacional de productos alimentarios tradicionales. *Gazzetta*, 159, 17 de junio de 2011.
- Jha, K. (1987). Effect of the boiling and decanting method of Khesari (*Lathyrus sativus*) detoxification, on changes in selected nutrients. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 37, pp: 101-107.
- Johnston, G.A.R. (1973). Convulsions induced in 10-day old rats by intraperitoneal injection of monosodium glutamate and related excited aminoacids. *Biochemical Pharmacology*, 22, pp: 137-140.
- Khandare, A.L., Babu, J.J., Ankulu, M., Aparna, N., Shirfule, A. y Rao, G.S. (2014). Grass pea consumption & present scenario of neuro-lathyrism in Maharashtra State of India. *Indian Journal of Medical Research*, 140, pp: 96-101.
- Khandare, A.L., Babu, J.J., Ankulu, M., Aparna, N., Shirfule, A. y Rao, G.S. (2015). Authors' response. *Indian Journal of Medical Research*, 141, pp: 128.
- Kristanc, L. y Kreft, S. (2016). European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects. *Food and Chemical Toxicology*, 92, pp: 38-49.
- Kuo, Y.H., Bau, H.M., Quemener, B., Khan, J.K. y Lambein, F. (1995). Solid state fermentation of *Lathyrus sativus* seeds using *Aspergillus oryzae* and *Rhizopus oligosporus* sp T-3 to eliminate the neurotoxin beta ODAP without loss of nutritional value. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 69, pp: 81-89.
- Kuo, Y-H., Bau, H-M., Rozan, R., Chowdhury, B. y Lambein, F. (2000). Reduction efficiency of the neurotoxin beta ODAP in low-toxin varieties of *Lathyrus sativus* seeds by solid state fermentation with *Aspergillus oryzae* and *Rhizopus microsporus* var chinensis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, pp: 2209-2215.
- Kuo, Y-H., Defoort, B., Getahun, H., Tekle-Haimanot, R. y Lambein, F. (2007). Comparison of urinary amino acids and trace elements (copper, zinc and manganese) of recent neuro-lathyrism patients and healthy controls from Ethiopia. *Clinical Biochemistry*, 40, pp: 397-402.

- Kusama-Eguchi, K., Ikegami, F., Kusama, T., Suda, A., Ogawa, Y., Igarashi, K. y Watanabe, K. (2005). A rat model of neurolathyrism: repeated injection of L-b-ODAP induces the paraparesis of the hind legs. *Amino Acids*, 28, pp: 139-143.
- Kusama-Eguchi, K., Yamazaki, Y., Ueda, T., Suda, A., Hirayama, Y., Ikegami, F., Watanabe, K., May, M., Lambein, F. y Kusama, T. (2010). Hind-limb paraparesis in a rat model for neurolathyrism associated with apoptosis and an impaired vascular endothelial growth factor system in the spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology*, 518, pp: 928-942.
- Kusama-Eguchi, K., Yoshino, N., Minoura, A., Watanabe, K., Kusama, T., Lambein, F. y Ikegami, F. (2011). Sulfur amino acids deficiency caused by grass pea diet plays an important role in the toxicity of L- β -ODAP by increasing the oxidative stress: studies on a motor neuron cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (3), pp: 636-643.
- La Bella, V., Brighina, F., Piccoli, F. y Guarneri, R. (1993). Effect of Beta-N-Oxalylamino-L-Alanine on Cerebellar cGMP Level In Vivo. *Neurochemical Research*, 18, pp: 171-175.
- La Bella, V., Rizza, M.L., Alfano, F. y Piccoli, F. (1997). Dietary Consumption of Lathyrus sativus Seeds Induces Behavioral Changes in the Rat. *Environmental Research*, 74, pp: 61-66.
- Lambein, F. (2000). Homeopathy, longevity and *Lathyrus sativus* toxicity. *Lathyrus lathyrism Newsletter*, 1, pp: 4-5.
- Lambein, F., Ngudi, D.D. y Kuo, Y.H. (2001). Vapniarca revisited: Lessons from an inhuman human experience. *Lathyrus lathyrism Newsletter*, 1, pp: 5-7.
- Liener, I. (1979). Significance for Humans of Biologically Active Factors in Soybeans and Other Food Legumes. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 56, pp: 121-129.
- Mehta, T., Zarghami, N.S., Cusick, P.K., Parker, A.J. y Haskell, B.E. (1979). Neurotoxicity of orally or intraperitoneally administered L-3-oxalylamino-2-aminopropionic acid in mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48, pp: 1-9.
- Onley, J.W., Misra, C.H. y Rhee, V. (1976). Brain and retinal damage from Lathyrus excitotoxin, b-N-oxalyl-L-a-bdiaminopropionic acid. *Nature*, 264, pp: 659-661.
- Ottesen, A.R. y Magnuson, B.A. (2010). Capítulo 19: Naturally Occurring Toxins in Plant., pp: 309-310. En libro: *Pathogens and toxins in food*. Vijay, K., Juneja, J. y Nikolaos, S. ASM Press.
- Padmajaprasad, V., Kaladhar, M. y Bhat, R. (1997). Thermal isomerisation of β -N-oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid, the neurotoxin in *Lathyrus sativus*, during cooking. *Food Chemistry*, 59, pp: 77-80.
- Pratap Rudra, M.P., Singh, M.R., Junaid, M.A., Jyothi, P. y Rao, S.L. (2004). Metabolism of dietary ODAP in humans may be responsible for the low incidence of neurolathyrism. *Clinical Biochemistry*, 37 (4), pp: 318-322.
- Rao, S.L.N. y Sarma, P.S. (1967). Neurotoxic action of b-Noxalylamino-L-a,b- diaminopropionic acid. *Biochemical Pharmacology*, 16, pp: 218-220.
- Shibamoto, T. y Bjeldanes, L.F. (2009). Capítulo 6: Toxic Phytochemicals. En libro: *Introduction to Food toxicology*. Londres. Academic Press, pp: 133-134.
- Shinomol, G.K. y Muralidhara (2007). Differential induction of oxidative impairments in brain regions of male mice following subchronic consumption of Khesari dhal (*Lathyrus sativus*) and detoxified Khesari dhal. *NeuroToxicology*, 28, pp: 798-806.
- Singh, S.S. y Rao, S.L.N. (2013). Lessons from neurolathyrism: a disease of the past and the future of *Lathyrus sativus* (kesari dal). *Indian Journal of Medical Research*, 138, pp: 32-37.
- Spencer, P.S. y Palmer, V.S. (2003). Lathyrism: aqueous leaching reduces grass-pea neurotoxicity. *Lancet*, 362 (9398), pp: 1775-1776.
- Spencer, P.S. y Schaumburg, H.H. (1983). Lathyrism: a neurotoxic disease. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 5, pp: 625-629.
- Spencer, P.S., Roy, D.N., Ludolph, A., Hugon, J., Dwivedi, M.P. y Schaumburg, H.H. (1986). Lathyrism: evidence for role of the neuroexcitatory amino acid BOAA. *Lancet*, 8515, 1066-1067.

- Streifler, M., Cohn, D.F., Hirano, A. y Schujman, E. (1977). The central nervous system in case of Neurolathyrism. *Neurology (Minneapolis)*, 27, pp: 1176-1178.
- Tarade, K.M.S., Singhal, R.S., Jayram, R.J. y Pandit, A. (2007). Kinetics of degradation of ODAP in *Lathyrus sativus* L. flour during food processing. *Food Chemistry*, 104, pp: 643-649.
- Tekle-Haimanot, R., Abegaz, M.B., Wuhib, E., Kassina, A., Kidane, Y., Kebede, N., Alemu, T. y Spencer, P.S. (1993). Pattern of *Lathyrus sativus* (grass pea) consumption and beta-N-oxalyl- α - β -diaminopropionic acid (beta ODAP) content of food samples in the lathyrism endemic region of northwest ethiopia. *Nutrition Research*, 13, pp: 1113-1126.
- Tekle Haimanot, T., Feleke, A. y Lambein, F. (2005). Is lathyrism still endemic in northern Ethiopia?- The case of Legambo Woreda (district) in the South Wollo Zone, Amhara National Regional State. *Ethiopian Journal of Health Development*, 19, pp: 230-236.
- Trombetta, M.T., Mattii, S., Pasquini, M. y Falaschini, A. (2006). Evaluation of the digestibility of *Lathyrus sativus* in growing pigs. *Italian Journal of Animal Science*, 5 (2), pp: 147-153.
- Yan, Z.Y., Spencer, P.S., Li, Z.X., Liang, Y.M., Wang, Y.F., Wang, C.Y. y Li, F.M. (2006). *Lathyrus sativus* (grass pea) and its neurotoxin ODAP. *Phytochemistry*, 67, (2), pp: 107-121.
- Yerra, S., Putta, S. y Kilari, E.K. (2016). The role of food processing the techniques in the detoxification of ODAP in *Lathyrus sativus*. *International Journal of Information Research and Review*, 3 (8), pp: 2818-2822.
- UE (2013). Reglamento (UE) N° 68/2013 de la Comisión, de 16 de junio de 2011, relativa al Catálogo de materias primas para piensos. DO L 29 de 30 de enero de 2013, p: 1-64.

Anexo I. Neurolatirismo en modelos experimentales *in vivo*

Modelo experimental	Tóxico	Condiciones de exposición	Resultados	Referencia
Pollos	β -ODAP	Pollo joven (1 día de vida, 35-45 g): 10-20 mg/pollo, vía i.p. Pollo adulto (25 días, 60-70 g): 10-20 mg/pollo y 1 mg/g vía i.p.	Los pollos jóvenes sí manifestaron síntomas pero los adultos no a la misma dosis, necesitaron dosis de 1 mg/g para desarrollar síntomas. Los autores lo atribuyen a la acción de la barrera hematoencefálica. Observaron también que un estado de acidosis aumenta la susceptibilidad a la toxina.	Rao y Sarma (1967)
Ratas jóvenes y adultas	β -ODAP	En ratas jóvenes (12 días): 1,4 mmoles/kg por vía i.p. y sacrificadas a los 30 min o 2 horas. En ratas adultas: 5 mmoles/kg por vía i.p. y sacrificadas 2 horas después.	En las ratas jóvenes se observaron convulsiones a los 10 min de la administración, acumulación de glutamina en el cerebro y toxicidad crónica por amonio. No se observaron cambios en los niveles de urea, ácido aspártico y ácido glutámico en el cerebro. Las ratas adultas no desarrollaron síntomas, ni cambios en los niveles de glutamina o amonio en el cerebro. Una concentración significativa de beta-ODAP se localizó en el cerebro de las ratas jóvenes, pero no en las adultas.	Cheema et al. (1969)
Ratas	β -ODAP	Ratas de 10 días expuestas por vía i.p. a 1 y 2 mmoles/kg.	Se observaron convulsiones de aparición más rápida a mayor nivel de dosis.	Johnstone (1973)
Ratón Swiss albino	β -ODAP	Ratones jóvenes (7-8 días) expuestos por vía i.p. a 0,35 mg/g y sacrificio 3-5 horas tras el tratamiento.	Daño en los tejidos del sistema nervioso central. Lesiones en la retina, núcleo arcuato y área postrema.	Onley et al. (1976)
Ratones	β -ODAP	Por vía i.p.: En ratones jóvenes (3 días): 1,14-2,84 μ mol/g. En adultos: 4,26-13,3 μ mol/g. Por vía oral: 100 mg por animal.	Signos neurológicos severos tras una dosis de 7,67 μ mol/g p.c. (i.p.) ó 21,3 μ mol/g p.c. por vía oral. Mayor susceptibilidad de los ratones jóvenes. La DL_{50} (i.p.) para ratones jóvenes fue 1,71 μ mol/g p.c. y en adultos de 21,3.	Metha et al. (1979)
Rata Wistar macho	α y β -ODAP	Inyección intratecal de 75 μ g beta-ODAP ó 75-130 μ g beta-ODAP, 4-6 inyecciones, 2 veces/semana. Sacrificio 2 semanas después de la última inyección.	El isómero α no mostró toxicidad aguda ni crónica. El β ambas. Mostraron una extensión espástica bilateral permanente de las patas traseras. La histopatología reveló notables cambios en la materia gris y blanca de los segmentos lumbares, degeneración de neuronas, daño axonal, etc.	Chase et al. (1985)

Modelo experimental	Tóxico	Condiciones de exposición	Resultados	Referencia
Ratas Wistar	β -ODAP	<p>Experimento 1: A neonatos se les inyectó por vía subcutánea 400 mg/kg en la piel de la espalda o en el lateral. Fueron sacrificados 5, 15 y 60 min tras el tratamiento.</p> <p>Experimento 2: A neonatos macho se les inyectó de forma repetida durante 6 días 200 mg/kg y se les alimentó con sus madres 1 mes. Fueron sacrificados a las 13 semanas del tratamiento.</p>	<p>Experimento 1: La concentración de β-ODAP fue muy baja en el sistema nervioso central en comparación con el suero. No se encontró en el córtex cerebral, diencefalo o cerebelo pero sí en la espina dorsal, principalmente en la región caudal.</p> <p>Experimento 2: Tras la exposición repetida cerca del 35 % de los animales murieron, 3,26 % desarrollaron una parálisis irreversible, 4,34 % reversible y el 57,60 % no mostraron signos.</p>	Kusama-Eguchi et al. (2005)
Ratas Wistar macho	β -ODAP de síntesis Extracto de semillas de <i>L. sativus</i>	<p>Por vía i.p.: 10-100 mg/kg extracto y sacrificio 30-180 min después.</p> <p>Por sonda gástrica: 1 dosis de 100 mg/kg extracto y sacrificio entre 90 min y 24 horas después.</p> <p>Por vía i.p.: 10-100 mg/kg toxina sintética y sacrificio 90 min después.</p>	<p>No se observaron cambios de comportamiento ni a nivel motor ya que las dosis utilizadas fueron 80 veces más bajas que las necesarias para causar convulsiones.</p> <p>Se observó un incremento en los niveles de GMPc en el cerebelo tras la administración i.p. tanto de toxina como de extracto.</p> <p>La administración oral también aumentó el GMPc.</p>	La Bella et al. (1993)
Ratas Wistar macho	Semillas de <i>L. sativus</i>	<p>Grupo I. Dieta estándar</p> <p>Grupo II. Semillas de <i>Cicer arietinum</i> (leguminosa no tóxica).</p> <p>Grupo III. Semillas de <i>L. sativus</i>. La ingesta de beta-ODAP fue de aproximadamente 6-20 mg/día.</p> <p>Exposición durante 8 meses, examen clínico a los 4 y 8 meses. Tras la exposición 1 mes de depuración y sacrificio.</p>	<p>No se observaron diferencias significativas en la evaluación motora de los distintos grupos ni a los 4 ni a los 8 meses de exposición ni tras la depuración</p> <p>Sólo el grupo expuesto a <i>L. sativus</i> dió lugar a cambios significativos en los parámetros de comportamiento en el test de campo abierto tras 4 y 8 meses de exposición que se redujeron tras la depuración, recuperándose valores no significativos entre grupos.</p>	La Bella et al. (1997)