



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EFFECTO DEL ÁCIDO TÁNICO SOBRE LA SENSIBILIDAD
ALIMENTARIA AL CACAHUATE**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

JENIFER MARIANA VÁSQUEZ SIL

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, AÑO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

VOCAL: M. en C. ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS

SECRETARIO: M. en C. TANIA GÓMEZ SIERRA

1^{ER}. SUPLENTE: Q.A. JESÚS ANTONIO BEAZ RIVERA

2^{DO}. SUPLENTE: Q.A. BERTHA LOAEZA MONDRAGÓN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIBLIOGRÁFICAS, BIBLIOTECA DE FARMACIA Y ALIMENTOS, EDIFICIO E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA. BIBLIOTECA DE ESTUDIOS PROFESIONALES, EDIFICIO B DE LA FACULTAD DE QUÍMICA.

ASESORA DEL TEMA:

M. en C. TANIA GÓMEZ SIERRA

SUSTENTANTE:

JENIFER MARIANA VÁSQUEZ SIL

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Polifenoles	3
3.1. Clasificación	6
3.2. Ruta biosintética	9
3.3. Efectos sobre la salud	10
4. Ácido tánico	13
4.1. Absorción, biotransformación y eliminación	16
4.2. Usos y efectos	19
5. Sensibilidad alimentaria	21
5.1. Respuesta inmune	24
5.2. Cacahuate (<i>Arachis hypogaea</i>)	29
5.3. Sensibilidad al cacahuate	36
6. Efecto del ácido tánico sobre la sensibilidad al cacahuate	38
6.1. Aplicaciones	48
7. Discusión	49
8. Conclusiones	54
9. Referencias	55

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Polifenoles presentes en alimentos
- Tabla 2.** Contenido de polifenoles en frutos y hortalizas expresado en g polifenol/100 g
- Tabla 3.** Clasificación de polifenoles con base al número de anillos
- Tabla 4.** Parámetros fisicoquímicos del ácido tánico
- Tabla 5.** Contenido de taninos en 13 malezas expresado en g tanino/100 g de muestra
- Tabla 6.** Contenido de fenoles en *Arbóreas* forrajeras expresado en g tanino/100 g
- Tabla 7.** Tipos de respuesta inmune exagerada
- Tabla 8.** Principales alérgenos del cacahuate
- Tabla 9.** Secuencia de los epítopes lineales de Ara h 1

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Núcleos base de los diferentes grupos de polifenoles
- Figura 2.** Estructura química general de taninos y florotaninos
- Figura 3.** Ruta alterna del ácido shikímico
- Figura 4.** Estructura química del ácido tánico
- Figura 5.** Esquema de la biotransformación de compuestos polifenólicos
- Figura 6.** Componentes y clasificación de la respuesta inmune
- Figura 7.** Células de las respuestas innata y adaptativa
- Figura 8.** Tipos de linfocitos T y B
- Figura 9.** Estructura de la planta del cacahuate
- Figura 10.** Estructura de los principales alérgenos del cacahuate
- Figura 11.** Fisiopatología de la alergia al cacahuate mediada por IgE
- Figura 12.** Formación del complejo polifenol-proteína
- Figura 13.** ATR-FTIR del cambio conformacional de la estructura secundaria
- Figura 14.** SDS-PAGE del tratamiento con ácido tánico
- Figura 15.** SDS-PAGE del tratamiento con ácido gálico
- Figura 16.** Perfil proteínico del tratamiento repetido con ácido caféico
- Figura 17.** Porcentaje de unión a IgE con ácido tánico
- Figura 18.** Unión a IgE antes y después del tratamiento con polifenoles
- Figura 19.** SDS-PAGE de muestras tratadas con ácido tánico y NaCl 1M
- Figura 20.** Diagrama de flujo de mantequilla de cacahuate

LISTA DE ABREVIATURAS

AAAI	Academia Americana de Alergia e Inmunología
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARA h	Término del alérgeno por <i>Arachis hypogaea</i>
ATR-FTIR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada
BCR	Receptor antigénico de los linfocitos B
EAACI	Academia europea de alergología e inmunología clínica
ELISA	Enzyme-linked inmuno sorbent assay (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)
Fab	Fragmento de unión al antígeno
Fc	Fragmento cristizable
HDL	High density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad)
IgE	Inmunoglobulina E
LDL	Low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)
MALT	Tejido linfoide asociado a las mucosas
MHC	Complejo de histocompatibilidad
NADP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida
NK	Natural killer cell (célula asesina natural)
α-PGG	Pentagaloil glucosa variedad alfa
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico)
TCR	Receptor antigénico de los linfocitos T

1. Introducción

La sensibilidad alimentaria es la reacción adversa a un alimento; mientras que la alergia se define como la respuesta inmune a algún ingrediente o componente alimenticio cuyos efectos son dañinos y potencialmente letales. En México, menos del 10% de la población padece algún tipo de alergia alimentaria, siendo los alimentos más frecuentes los camarones, mariscos, cacahuate y nuez.

Los tratamientos se basan en aumentar la tolerancia por contacto frecuente y progresivo con el alérgeno. En el caso del cacahuate se recurre a la inmunoterapia, la cual consiste en inyectar extractos acuosos de la leguminosa, y la tolerancia oral donde se ingieren dosis controladas. Sin embargo, es un tratamiento riesgoso que toma tiempo y numerosos estudios para el paciente por lo que se optó por la hipoalergenicidad, que toma como base la formación de complejos entre las proteínas del cacahuate y un polifenol; para que se evite el reconocimiento de los epítopes, la unión con IgE y la liberación de histamina. La formación del complejo es irreversible y estable en niveles de pH fisiológico: pH 2 y 8.

El ácido tánico posee un núcleo glucosídico unido a cadenas de poli galactil-glucosa, se encuentra en nuez, almendra, uvas negras, persimonia, té y café, entre otros. Al emplearse fenoles poliméricos como el ácido tánico se forman complejos estables en ambos niveles de pH fisiológico y se reduce la unión con la IgE hasta un 75% a una concentración de 1 mg ácido tánico/mL extracto de mantequilla de cacahuate. Por lo que los complejos formados con polifenoles monoméricos como los ácidos ferúlico, caféico y clorogénico son ineficientes debido a la inestabilidad en pH alcalino.

En el presente trabajo monográfico se describen las características y la actividad biológica del ácido tánico, destacando su efecto sobre la sensibilidad alimentaria al cacahuate y los mecanismos asociados, con el fin de proponerlo para la formación de matrices hipoalergénicas utilizadas en el tratamiento de la alergia al cacahuate.

2. Objetivos

- I. Describir las propiedades químicas de los polifenoles, particularmente del ácido tánico, para exponer la importancia de éstos como compuestos biológicamente activos.
- II. Detallar las diferencias entre los conceptos alergia alimentaria e intolerancia.
- III. Explicar el término matriz hipoalergénica para su uso en el tratamiento de alergias alimentarias.
- IV. Describir el efecto del ácido tánico sobre la sensibilidad alimentaria al cacahuete para conocer el mecanismo asociado, la concentración óptima y su posible aplicación a un producto alimenticio.

3. Polifenoles

Son sustancias no energéticas sintetizadas por las plantas como metabolitos secundarios, pueden ser indispensables para sus funciones fisiológicas o utilizarse como protección. Su característica estructural es la presencia de numerosos grupos hidroxilo unidos a anillos bencénicos [Aleixandre *et. al.*, 2012].

Se han estudiado desde que se identificó la vitamina C o ácido ascórbico en 1922 por Waugh y King; posteriormente en 1936 Szent-Gyorgyi y su equipo aislaron la citrina (vitamina P o C₂) y se comprobó que era una mezcla de flavonoides [Moret, 1997; Illera *et. al.*, 2000].

En 1993, el equipo de Hertog fue el primero en sugerir los efectos benéficos de los polifenoles en relación a las enfermedades cardiovasculares enfocándose en los flavonoides. Estudiaron a la población francesa, que consumía un alto contenido de grasas saturadas; pero mantenían un bajo índice de enfermedades coronarias, ya que su dieta contiene vino rojo y uvas, las cuales son fuente de flavonoides [Festy, 2007; Garg, 2015], el efecto en general se relacionó con sus características antioxidantes al inhibir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ácidos grasos poliinsaturados y proteínas [Bolet *et. al.*, 2010].

Un caso similar ocurre en poblaciones asiáticas, donde las catequinas del té verde disminuyen las enfermedades coronarias al interferir con el sistema simpático adrenal y la alteración en la síntesis de ácidos grasos provocando reducción del peso corporal, disminución en la absorción de colesterol e inhibición de la oxidación de las LDL [Bolet *et. al.*, 2010].

En general el consumo de polifenoles se relaciona con la prevención de numerosas enfermedades; sin embargo, no se ha establecido un intervalo de la ingesta diaria que se debe consumir para obtener los efectos benéficos asociados [Codex Alimentarius, 2003].

Para estimar su consumo se han creado bases de datos en actualización continua que recolectan información sobre el contenido fenólico en alimentos y bebidas como

Phenol Explorer [Eisner *et. al.*, 2010], esta fue la primera base de datos creada y contiene más de 35 000 registros sobre el contenido de 500 polifenoles diferentes, dispersos en más de 400 alimentos [Watson *et. al.*, 2013].

En la **Tabla 1** se muestran ejemplos de polifenoles en diferentes alimentos y en la **Tabla 2** su contenido en frutos. En plantas, frutos y hortalizas se encuentran en la pulpa, cáscara y piel [EUFIC, 2016a].

Tabla 1. Polifenoles presentes en alimentos

Alimento	Polifenol
Vino	Catequinas y proantocianidinas
Té	Catequinas y proantocianidinas
Manzana, uva, frijol	Catequinas y proantocianidinas
Durazno y ciruela	Ácidos fenólicos, catequinas, flavanoles y procianidinas
Frambuesa roja	Ácido elágico, flavonas
Aceite de oliva	Ácidos fenólicos, flavones y lignanos
Soya	Isoflavonas

Fuente: Arranz, 2012

Tabla 2. Contenido de polifenoles en frutos y hortalizas expresado en g polifenol/100 g

Polifenol	Alimento				
	Naranja	Cebolla morada	Arándano	Fresa	Manzana
Flavanonas	44	ND	ND	ND	ND
Flavonoles	ND	39	4	2	4
Flavanoles	ND	ND	3	4	9
Procianidinas	ND	ND	325	140	128
Antocianinas	ND	13	113	ND	ND

ND. No determinado.

Fuente: Williamson *et. al.*, 2008.

Su estructura base contiene entre 12 y 16 grupos fenólicos con múltiples radicales hidroxilo, en un conjunto de 5 a 7 anillos aromáticos por cada 1000 unidades de masa molecular relativa, lo que provoca que sean solubles en disolventes polares como agua, alcohol y éter, y susceptibles a la oxidación siendo reductores fuertes. Su estructura se modifica de acuerdo al pH del medio, son ácidos débiles y tienden a formar complejos con metales [Primo, 1994; Arús, 2000; Rebolo, 2007]

3.1 Clasificación

Según su estructura, los polifenoles se subdividen en 10 conjuntos como lo muestra la **Tabla 3**, según la cantidad de anillos que lo conforman.

Tabla 3. Clasificación de polifenoles con base al número de anillos

Estructura química	Tipo
C_6	Fenol simple
C_6-C_1	Ácidos fenólico y benzoico
$(C_6- C_1)_n$	Taninos hidrolizables
C_6-C_2	Ácido fenil acético
C_6-C_3	Ácido hidroxicinámico y cumarinas
$(C_6- C_3)_2$	Lignanos
$C_6- C_1- C_6$	Benzofenonas y xantonas
$C_6- C_2- C_6$	Estilbenos
$C_6- C_3- C_6$	Flavonoides y chalconas
$(C_6-C_3-C_6)_n$	Proantocianidinas

Fuente: Fernández *et. al.*, 2015.

En la **Figura 1** se muestra la clasificación de acuerdo a su estructura química.

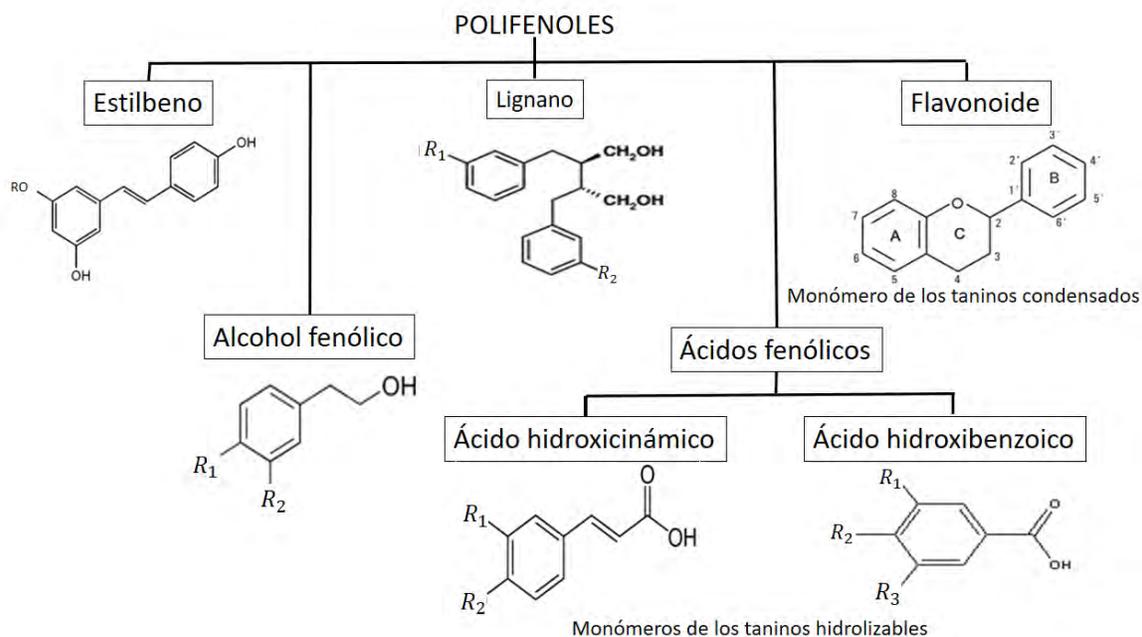


Figura 1. Núcleos base de los diferentes grupos de polifenoles

Fuente: Adaptada de Aleixandre *et. al.*, 2012

Izaza los divide en tres grupos de taninos (**Figura 2**) según su estructura:

1. Proantocianidinas o taninos condensados

Son oligómeros y polímeros complejos de flavonoides (flavan-3-ol, flavan-3,4-diol y biflavanes) que se unen a través de enlaces carbono y al oxidarse se degradan en antocianidinas. En las células de frutos como ciruelas, piña, plátano, arándano y fresas, en leguminosas y semillas de uva se ubican mayoritariamente en las vacuolas y en las células de las plantas, en las paredes celulares [Gil, 2010; Márquez *et. al.*, 2008].

2. Taninos hidrolizables

El núcleo de la molécula es un hidrato de carbono, generalmente D-glucosa, los grupos hidroxilo que posee están esterificados con ácidos gálico y elágico. Tienen un bajo peso molecular que oscila entre 500 y 3000 Da, son más solubles en agua

que los taninos condensados. Se encuentran en almendra, arándano, frambuesa, fresa, granada, mango, mora, nueces y uvas; en los frutos se localizan en mayor concentración en las vainas y en los vegetales en sus hojas [Álvarez *et. al.*, 2015; Márquez *et. al.*, 2008].

3. Florotaninos

Son polímeros altamente hidrófilos de floroglucinol unidos entre sí por una amplia gama de enlaces, su tamaño varía desde 126 a 650 kDa. Poseen numerosos anillos interconectados que captan fácilmente una alta cantidad de radicales libres debido a que la conformación que toman funge como punto focal de aniones peróxido, superóxido e hidroxilo. Se encuentran principalmente en algas marinas, en especial pardas y rojas y son el único tipo de grupo fenol que se localiza en las algas marrones [Jeeva *et. al.*, 2013].

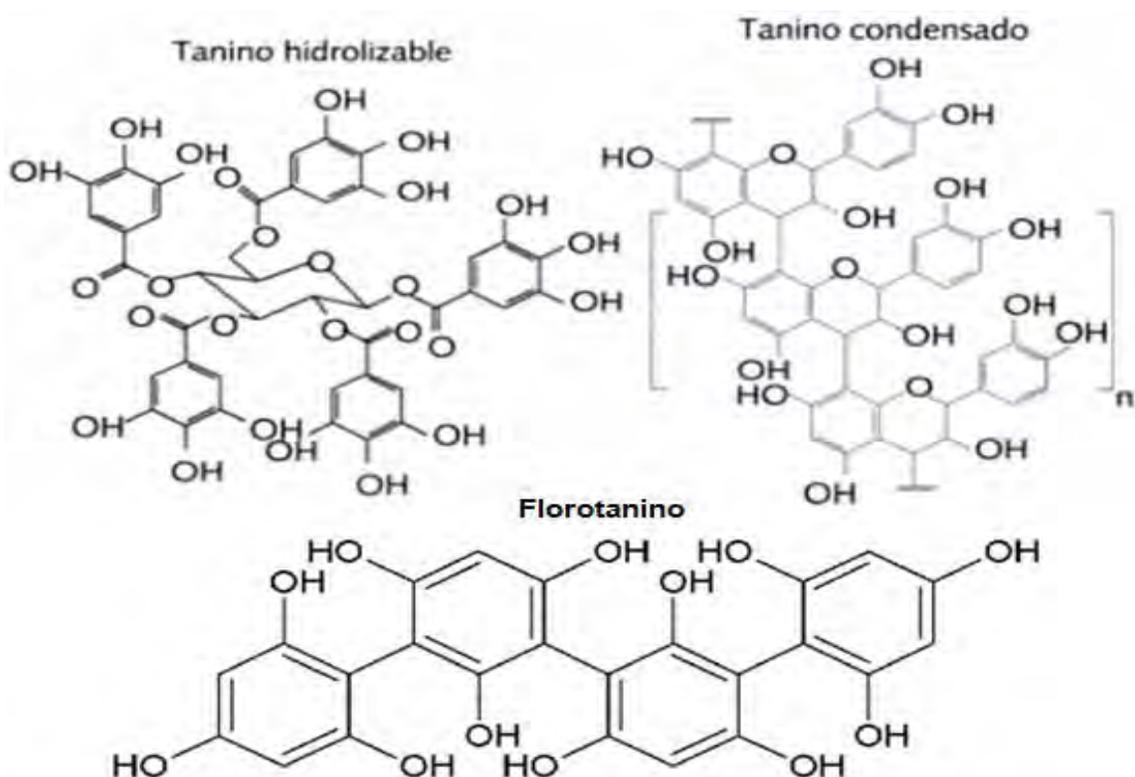


Figura 2. Estructura química general de taninos y florotaninos

Fuente: Castillo *et. al.*, 2007, Koivikko, 2008.

3.2 Ruta biosintética

Al ser metabolitos secundarios se derivan de las vías primarias de las plantas como la síntesis del ácido shikímico [Isaza, 2007]: precursor de aminoácidos aromáticos como fenilalanina, tirosina y triptófano, de antibióticos como la penicilina y la cefalosporina, de toxinas como la amanitina y la faloidina, de alcaloides como la psilocibina, así como de siderocromos o de los poliacetatos [Zapata, 1997]. De la ruta del ácido shikímico se obtiene el ácido cinámico y sus derivados (fenoles, ácidos fenólicos, lignanos, cumarinas y derivados del fenilpropano), de los poliacetatos derivan las quinonas y las xantonas.

La síntesis del ácido shikímico es dependiente de la luz y se inicia en los cloroplastos por la condensación de la eritrosa-4-fosfato de la vía de los fosfatos con fosfoenolpiruvato de la glucólisis [Aleixandre *et. al.*, 2012].

A través de una reacción de condensación tipo aldol y la posterior desfosforilación se forma ácido 4, 5, 6-trihidroxi-2-oxo-6-heptenoico. Una segunda reacción aldólica forma al ácido 3-deshidroquinico; por deshidratación se forma el ácido 3-deshidroshikímico, la coenzima NADPH reduce la molécula para formar ácido shikímico como se muestra en la **Figura 3**. La ruta alterna parte del 3-deshidroshikimato para formar 3, 5-dideshidroshikimato con ayuda de una enzima deshidrogenasa y formar los ácidos protocatéquico, gálico y quinico. Por su mayor grado de aromaticidad, el equilibrio de tautomería favorece la formación del ácido gálico [Müller-Esterl, 2008; Pérez, 2013].

Una vez formado el ácido gálico, se puede comenzar la polimerización y reacomodo estructural que dará lugar a sus derivados; entre ellos el ácido tánico.

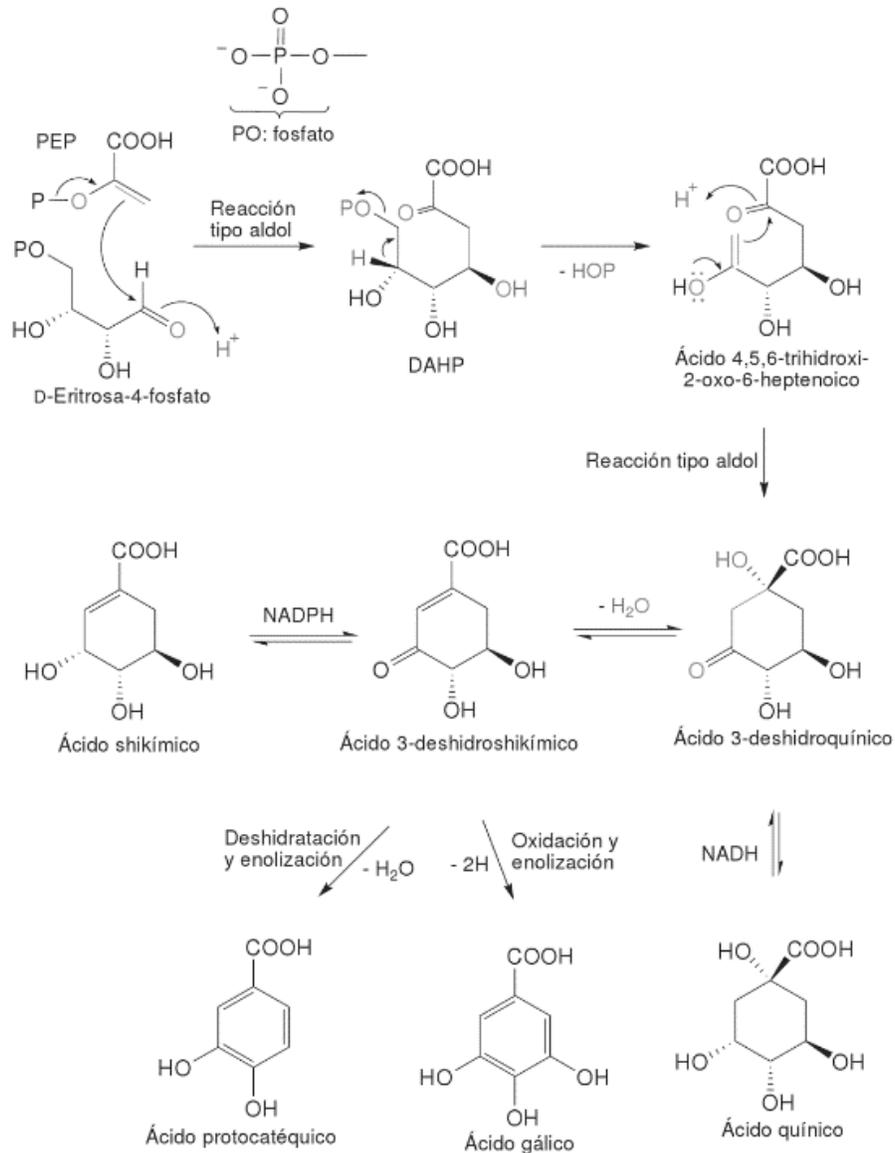


Figura 3. Ruta alternativa del ácido shikímico

Fuente: Pérez, 2013.

3.3 Efectos sobre la salud

Tanto los estudios de los efectos benéficos como los de efectos tóxicos, se realizan con un grupo fenólico específico o con los contenidos en el extracto de un fruto, leguminosa, etc.

En los mamíferos tienen propiedades antioxidantes, antibacteriales, antihipertensivos y antiinflamatorios [Kumar *et. al.*, 2005; Garg, 2015].

No se ha establecido un mecanismo de acción específico que explique las interacciones biológicas que mantienen en el organismo y su consecuente desenlace; aunque sí se han representado propuestas que los relacionan de manera directa o indirecta con la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer [Serra, 2012].

a. Anti cancerígena

Inhiben el crecimiento tumoral y la angiogénesis o vascularización en metástasis, se atribuye a mecanismos bioquímicos como la apoptosis (principalmente las chalconas), inhibición de la síntesis de ADN y regulación en la transducción de señales o la detección del crecimiento en una o más fases durante el ciclo celular. Esa capacidad antitumoral también se presenta frente a los sarcomas [Álvarez *et. al.*, 2012; Sancho *et. al.*, 2015].

b. Agente estimulante de la secreción de insulina

Al probarse en adipositos de ratón obeso y diabético, el tanino pentagalolil glucosa de la variedad alfa (α -PGG) presenta un efecto agonista a la insulina al unirse a sus receptores específicos provocando una disminución de glucemia y mayor resistencia a ella [Álvarez *et. al.*, 2012; Salvador *et. al.*, 2014].

c. Antioxidante

Los taninos condensados tienen mayor capacidad para atrapar radicales libres que las vitaminas C, E y β -caroteno, inhiben a la xantina oxidasa y presentan mayor afinidad por el radical hidroxilo, reducen la oxidación y el nivel de las LDL, pero aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL), inhibiendo la presencia de trombos en la sangre en pacientes con aterosclerosis. [Álvarez *et. al.*, 2012].

d. Antibacterial o bacteriostático

En el jugo de arándano el efecto bacteriostático lo provocan los taninos condensados que acidifican el tracto urinario manteniéndolo sano y protegido; la

acción antibacteriana es causa de las proantocianidinas que impiden la adhesión bacteriana en la superficie del mismo [Polat *et. al.*, 2009; Álvarez *et. al.*, 2012].

En general los polifenoles no tienen una alta biodisponibilidad, ya sea porque una vez unido a un receptor generan un bajo estímulo, una baja absorción en el intestino o rápida biotransformación; por lo que no causan sobredosis, pero sí efectos antinutricionales cuando se tiene una ingesta elevada y crónica. Por ejemplo: el efecto quelante con iones como aluminio o hierro que reduce su asimilación ocasionando trastornos de sueño, modificaciones en la osificación y el transporte de oxígeno y anemia ferropénica, respectivamente [Granado, 2010]. La formación de complejos estables de los taninos con péptidos y proteínas, especialmente con las ricas en prolina, glicina y ácido glutámico; inhibe la acción de la proteína, afecta su biodisponibilidad y digestibilidad. También se relacionan con lesiones hepáticas, hígado graso y necrosis [Álvarez *et. al.*, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

Los estudios para determinar la dosis en la cual se presentan efectos tóxicos aún están en etapa preclínica, de modo que no se han realizado experimentos en humanos; los valores obtenidos en la experimentación animal se extrapolan [Ramírez *et. al.*, 2016]. En ratas, dosis de 0.5 a 2 g extracto de polifenoles/kg p.c./día no presentaron toxicidad aguda pero su crecimiento si se vio afectado, las concentraciones menores no presentaron daños. Ya que el consumo promedio de polifenoles es alrededor de 25 mg/día a 14 g/día la alta ingesta no es un riesgo directo [Gimeno, 2004 y Álvarez *et. al.*, 2012].

4. Ácido Tánico

El penta-m-digaloil-glucosa o ácido tánico es un tanino hidrolizable; su núcleo es una molécula de glucosa unida a cadenas de poli galoil-glucosa que completan 25 grupos fenólicos (**Figura 4**) [Ascencio, 2016]. Tiene naturaleza de ácido débil con un pKa aproximado de 10, es un agente reductor con la capacidad de quelar metales pesados, tiene propiedades anti cancerígenas y antioxidantes.

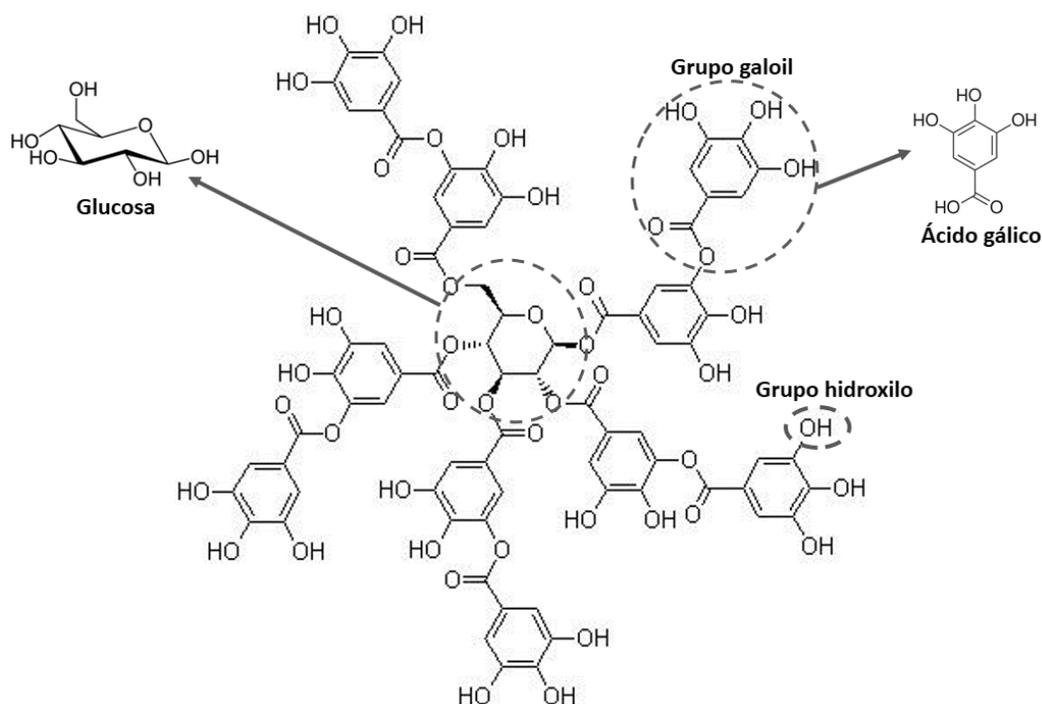


Figura 4. Estructura química del ácido tánico

Es un polvo amorfo no cristizable en estado puro, soluble en agua, acetona y alcohol, su color puede variar desde blanco amarillento a un pardo claro que tiende a oscurecer en presencia de aire y luz, tiene sabor astringente y olor casi imperceptible. Se extrae generalmente de vainas de *Caesalpinia spinosa*, *Rhus chinensis*, *Quercus infectoria* o *Rhus corinaria*; cada una presenta una cantidad diferente de restos de galoil, por lo que el número de monómeros varía desde 2

hasta 12. En la **Tabla 4** se muestran algunas de las propiedades químicas del ácido tánico.

Tabla 4. Parámetros fisicoquímicos del ácido tánico

Sinónimos	Ácido galotánico o digálico, Galotanino, Glicerita, Tanino
Peso molecular	1701.18 g/mol
Temperatura de ignición	527.1 °C
Punto de fusión	210 °C
Solubilidad	1000 g por 350 mL de agua a 20 °C

Fuente: Wagner, 2006.

Su presencia en los alimentos se caracteriza por el sabor astringente, por ejemplo, la nuez de agalla, el persimonia inmaduro, la corteza y las bellotas de un tipo de roble llamado *Quercus infectoria Olivier*, las uvas negras que se utilizan para hacer vino, el café y el té negro, las manzanas y la piel parda de la almendra, las hojas secas y tostadas de la planta *Morinda citrifolia* o guanabana y la hierba mate o *Ilex paraguariensis* [Bajo, 2003; Bravo, 2003; Spong *et. al.*, 2003; Cotillo, 2004; Lassaigue, 2008; Barros, 2009; Lénárt, 2015].

Bah y colaboradores en 2010 analizaron el contenido de taninos en malezas que crecen entre los cultivos, mostrado en la **Tabla 5**, por su posible uso como alimento animal alterativo.

Tabla 5. Contenido de taninos en 13 malezas expresado en g tanino/100 g de muestra

Especie vegetal	Contenido	Especie vegetal	Contenido
Quelite (<i>Amaranthus hybridus</i> L.)	0.139	Agritos (<i>Oxalis decaphylla</i> Kunth)	0.130
Nabo (<i>Brassica rapa</i> L.)	0.116	Malva de quesitos (<i>Malva parviflora</i> L.)	0.224
Mirasol (<i>Cosmos bipinnatus</i> Cav.)	1.343	Ojo de pollo (<i>Sanvitalia procumbens</i> Lam.)	0.097
Gramilla (<i>Cynodon dactylon</i> Pers)	0.080	Shotol delgado (<i>Simsia amplexicaulis</i> Pers.)	0.411
Pegarropa (<i>Desmodium molliculum</i> DC.)	5.168	Pasto Johnson (<i>Sorghum halepense</i> Pers.)	0.250
Hiedra (<i>Ipomoea purpurea</i> Roth)	0.224	Achual (<i>Tithonia tubiformis</i> Cass.)	0.124
Amargoso (<i>Parthenium hysterophorus</i> L.)	0.852		

*Equivalentes de ácido tánico.

Fuente: Bah *et. al.* 2010.

Mientras que en la **Tabla 6** se presenta el contenido porcentual de fenoles en algunas especies *Arbóreas*.

Tabla 6. Contenido de fenoles en *Arbóreas* forrajeras expresado en g tanino/ 100 g

Especie		Polifenoles totales*	Taninos totales
<i>Enterolobium contortisilicum</i>	Guanacaste	2.20	2.22
<i>Lysiloma latisiliquum</i>	Tsalam	5.70	5.32
<i>Moringa oleífera</i>	Moringa	3.52	1.66
<i>Morus alba</i>	Lagartillo	1.50	N.D.
<i>Schizolobium excelsum</i>	Mora	5.43	5.42
<i>Trichantera gigantea</i>	Aro blanco	1.48	0.11

*Equivalente de ácido tánico.

ND. No determinado

Fuente: Baldizán *et. al.*, 2008.

4.1 Absorción, biotransformación y eliminación

Durante la masticación los polifenoles se liberan de las vacuolas e interactúan principalmente con hidratos de carbono y proteínas; la macromolécula puede ser de la matriz alimentaria o de la cavidad bucal (proteínas salivales con alto contenido de prolina como la mucina y la amilasa salival) como se esquematiza en la **Figura 5**.

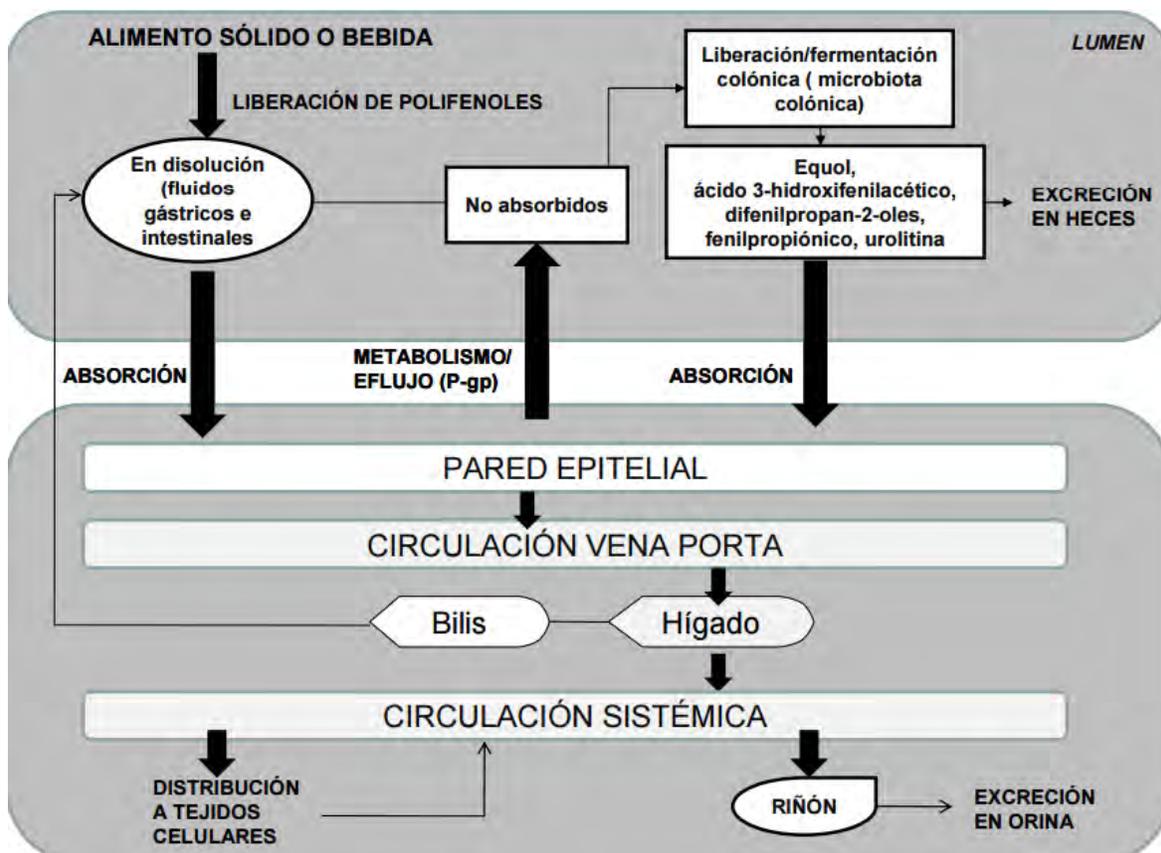


Figura 5. Esquema de la biotransformación de los compuestos polifenólicos

Fuente: Arranz, 2012.

En el estómago, la acidez y la presencia de pepsina disminuye la interacción de los taninos hidrolizables con los grupos funcionales de las moléculas orgánicas. Algunos polifenoles liberan una pequeña porción de sus componentes primarios al ser susceptibles a la hidrólisis ácida, como es el caso del ácido tánico por su núcleo de glucosa [Álvarez *et. al.*, 2015].

La reducida absorción de los taninos hidrolizables es principalmente por transporte activo, el ambiente de pH neutro y las secreciones pancreáticas provocan que los compuestos fenólicos de bajo o mediano peso molecular, que en general son monómeros o decámeros, puedan atravesar el lumen y entrar al torrente sanguíneo para que se biotransformen hasta obtener un compuesto glucuronidado, sulfatado o metilado para excretarlos en orina y bilis [Arranz, 2012].

Los polifenoles unidos a proteínas salivales u otras proteínas, los de alto peso molecular (de 5000 o más unidades) y los de bajo peso molecular unidos a macromoléculas son digeridos por la microbiota del colon y absorbidos parcialmente [Arranz, 2012].

El eflujo es un fenómeno en el cual una célula expulsa de sí a un compuesto ya sea hacia el lumen o hacia el torrente sanguíneo por medio de transportadores. En el caso de los polifenoles se utiliza la glicoproteína P, perteneciente a una subfamilia de los transportadores ABC, tiene forma cilíndrica de 170 000 Da, 10 nm de diámetro y 8 nm de altura. Es una ATPasa, es decir, posee un sistema de transporte activo primario al usar la hidrólisis de ATP como fuente de energía para mover sustratos en contra del gradiente unidireccionalmente [Estrada, 2012].

Mayoritariamente se localiza en el intestino delgado y grueso (aumenta gradualmente del duodeno al recto), riñón, hígado, cerebro, glándulas adrenales, placenta, pulmones y testículos; en el útero y conductos del páncreas su presencia es moderada, habiendo bajos niveles en vejiga, esófago, estómago, corazón, bazo, glándulas mamarias y salivales, próstata, ovario, piel, musculo esquelético y medula ósea. Incluso se localiza en células madre hematopoyéticas, monocitos, leucocitos, linfocitos T y B, NK y macrófagos [Estrada, 2012].

En los enterocitos, la glicoproteína P se localiza en la superficie en contacto con el contenido luminal; su función es impedir y limitar la absorción del polifenol expulsándolo de nuevo al lumen; en la superficie en contacto con los vasos sanguíneos, su función es liberarlo hacia la circulación sanguínea [Estrada, 2012].

Si los enterocitos devuelven el fenol al lumen y no se reabsorbe en otra sección del intestino, se elimina en las heces; si se absorbe, llega a la circulación sanguínea donde el hígado lo deposita en bilis y el riñón lo elimina por la orina [Estrada, 2012].

En experimentación animal se ha comprobado que en el estómago se absorben polifenoles como quercetina, daidzeína, genisteína, algunas antocianinas y ácidos fenólicos; pero no sus glucósidos. Una pequeña cantidad de estos últimos son absorbidos en el intestino delgado, principalmente lo glucosilados, así como ciertos

ácidos hidroxicinámicos conjugados y las agliconas; en el colon se absorben los glucósidos con una glicosilación diferente a la glucosa. [Granado, 2010].

4.2 Usos y efectos

Las aplicaciones del ácido tánico son variadas, por ejemplo: en la fabricación de tinta para escritura, en litografía, como mordiente en la industria textil y fotográfica, en el curtido de pieles, galvanización y en el manejo de metales para eliminar el óxido de las superficies [Nutsch, 2005; Lassaigne, 2008; Calvo, 2011]. En la industria alimentaria es un clarificador de vinos y cervezas, desnaturizador de alcohol y desodorizador de aceites [Lassaigne, 2008]

En la industria farmacéutica tiene numerosas funciones, por ejemplo, para tratar trastornos gastrointestinales como diarrea y disentería ya que elimina bacterias y compuestos químicos, forma parte de supositorios antihemorroidales y como hemostático [Ballesteros *et. al.*, 2000]. Es un antídoto útil contra venenos del tipo de los alcaloides y de los metales pesados al unirse a ellos y formar sales insolubles [Repetto, 1997]. En la intoxicación animal por plantas silvestres se utiliza para realizar lavados gástricos con soluciones acuosas en conjunto con estimulantes respiratorios [Ballesteros *et. al.*, 2000].

En dermatología se utiliza para prevenir y tratar úlceras y grietas cutáneas, eccemas o inflamaciones agudas y exudativas de la piel y para el intertrigo, que es el daño en los pliegues de la piel que se da sobre todo en personas con obesidad, también se usa para tratar quemaduras [Choi, 2007]. En cosméticos se usa como queratoplástico ya que ayuda a la regeneración de la capa córnea de la piel y a regular la producción de queratina [Álvarez *et. al.*, 2015].

En general los taninos hidrolizables son más reconocidos por sus beneficios que por sus efectos adversos en el organismo [Álvarez *et. al.*, 2015], aunque el ácido tánico se considera un agente nocivo sistémico; si se aplica de manera prolongada y en altas concentraciones sobre la piel, puede causar irritación e incluso

quemaduras y necrosis en tejidos viables debido a la desnaturalización del tejido por la formación de sales; por lo que la ingesta causa trastornos gastrointestinales, náuseas y vómitos [Bahr *et. al.*, 2009]. Es un agente hepatotóxico implicado en alteraciones de la membrana celular causando necrosis hepatocitaria. Forma quelatos con nutrimentos inorgánicos ocasionando deficiencias [Fernández, 1987; Díaz *et. al.*, 1996; García, 2001; Segarra, 2006; Pawlina *et. al.*, 2007].

5. Sensibilidad alimentaria

La sensibilidad alimentaria es la reacción adversa que se presenta frente a un alimento, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) y la Academia Americana de Alergia e Inmunología (AAAAI) la clasifican de acuerdo a su mecanismo en: reacción tóxica y no tóxica; ésta última se subdivide a su vez en alergia y en intolerancia [Diéguez *et. al.*, 2013; Pollán, 1999; Álvarez *et. al.*, 2004].

La alergia alimentaria es la reacción inmune a algún alimento, ingrediente o componente alimenticio cuyos efectos son dañinos y potencialmente letales, se presenta cuando una proteína generalmente inocua se percibe como un alérgeno [García *et. al.*, 2013]. Las alergias a los frutos secos, leguminosas, pescados y mariscos suelen ser permanentes; a diferencia del huevo y la leche que pueden superarse [Bozzola, 2008; EUFIC, 2016b].

Mientras que una intolerancia es una reacción no psicológica, reproducible y de efectos adversos que no activa al sistema inmune; ocurre por el rechazo del organismo a un ingrediente o componente aun cuando durante su consumo es imposible identificarlo; o bien por una deficiencia enzimática que impide su asimilación [Dartois *et. al.*, 2004].

De acuerdo con estadísticas, una de cada tres personas se considera a sí misma alérgica; aunque la prevalencia de alergias confirmadas por pruebas de estimulación a doble ciego es de 1 a 2% de los adultos y 3 a 7 % en niños, de éstos 80 a 90% superan su condición antes de los tres años. Menos del 10% de la población general mexicana sufre algún tipo de alergia relacionada con los alimentos [Borzutzky *et. al.*, 2016; EUFIC, 2016b].

El desarrollo de una alergia alimentaria depende de la interacción entre la predisposición genética del individuo y los factores ambientales, siendo especialmente importante la exposición a las proteínas del alimento. El riesgo sin antecedentes familiares es de un 20%, si uno de los padres la padece ese riesgo se duplica y es entre 60 y 80% si ambos padres son alérgicos [CENETEC, 2011].

En los últimos 60 años se ha visto un incremento en la cantidad de personas afectadas por alergias, en el año 2014 eran cerca de mil millones y se estima que serán alrededor de 4 mil millones para el año 2050. Se desconoce la razón del incremento, pero se relaciona con factores ambientales más que a factores genéticos [Bozzola, 2008; Cisneros *et. al.*, 2015; EUFIC, 2016b].

En México se encuentra disponible una guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y el tratamiento de las alergias alimentarias en población infantil, en la que se muestra una recopilación de las manifestaciones digestivas, respiratorias, cutáneas, de mucosas; los trastornos, síntomas, complicaciones, pruebas diagnósticas, evolución, pronóstico, grupo poblacional blanco y tratamiento [CENETEC, 2011]. En el estudio de Borzutzky y colaboradores de 2016 se presenta un análisis de la prevalencia de las alergias reportadas por los padres en 10 escuelas primarias en Culiacán, Sinaloa; las alergias más frecuentes fueron a los camarones y mariscos con 1.5%, el doble de la población chilena (0.7%); por el contrario, al cacahuete y la nuez fue de 0.29 y 0.19% respectivamente, un índice bajo en comparación con países como Norteamérica, Reino Unido, Australia y Chile que tienen más de 1%. En la población adulta los alimentos fueron los mismos que en los niños, pero la prevalencia fue de 16.7%. Camarón, chile, huevo, fresa, chocolate y leche provocaron en 1.2% de la población infantil y adulta reacciones anafilácticas [Borzutzky *et. al.*, 2016].

El diagnóstico de una alergia alimentaria tiene numerosas pruebas disponibles, las más comunes son las pruebas cutáneas, en las cuales el alérgeno se coloca en pequeñas porciones sobre la piel ya sea por inyecciones, contacto o parches para determinar minuciosamente si hay inflamación o enrojecimiento. En las pruebas de eliminación los alimentos sospechosos se retiran de la dieta cierto tiempo y se integran uno a uno para examinar la reaparición de los síntomas y hacer análisis de sangre para determinar la cantidad de anticuerpos que reaccionan con la IgE presente. Las pruebas de provocación exponen al individuo con el alérgeno bajo condiciones controladas y las pruebas de doble ciego consisten en presentar al individuo el alimento en forma disimulada [Clínica DAM, 2016].

Algunas de estas pruebas conllevan un alto riesgo para el paciente si es que hay un caso grave de hipersensibilidad, que es la respuesta inmune que se presenta a los patógenos pero aplicada de manera inapropiada, es decir, la respuesta adaptativa es exagerada para el tipo de antígeno causando inflamación y lesiones hísticas; no se presenta durante el primer contacto sino con las exposiciones consecuentes. A pesar de que no se dan casos diferenciados, se han descrito cuatro tipos de hipersensibilidad mostrados en la **Tabla 7**, los tres primeros son mediados por anticuerpos y el cuarto por linfocitos T y macrófagos; el tipo 1 y el tipo 4 se relacionan con alimentos, en las cuales el antígeno es por lo general una proteína o glucoproteína [Lessof, 2006].

Tabla 7. Tipos de respuesta inmune exagerada

Tipo	Mecanismo	Ejemplos
1	Alergia inmediata por reacciones de IgE	Reacciones alimentarias inmediatas como la fiebre de heno
2	Lesión directa por anticuerpos	Reacciones causadas por transfusión sanguínea
3	Inflamación desencadenada por inmunocomplejos	Enfermedad renal/nefritis, artritis reactiva secundaria a infecciones
4	Hipersensibilidad retardada causada por células T	Enfermedad celíaca, neumonitis en manipuladores de alimentos

Fuente: Lessof, 2006.

5.1 Respuesta inmune

La respuesta inmune implica el reconocimiento de un patógeno y su posterior eliminación, es mediada por células y sus moléculas solubles. Se divide en innata y adaptativa, como se indica en la **Figura 6**; ambas colaboran de manera que se pueda detener una infección en el menor tiempo posible y con la menor cantidad de daño para el huésped. Durante su inicio predomina la respuesta innata pero la adaptativa elabora respuestas para ayudar a la eliminación del antígeno y sea posible “recordarlo” para facilitar su reconocimiento en una segunda exposición [Brostoff *et. al.*, 2007].

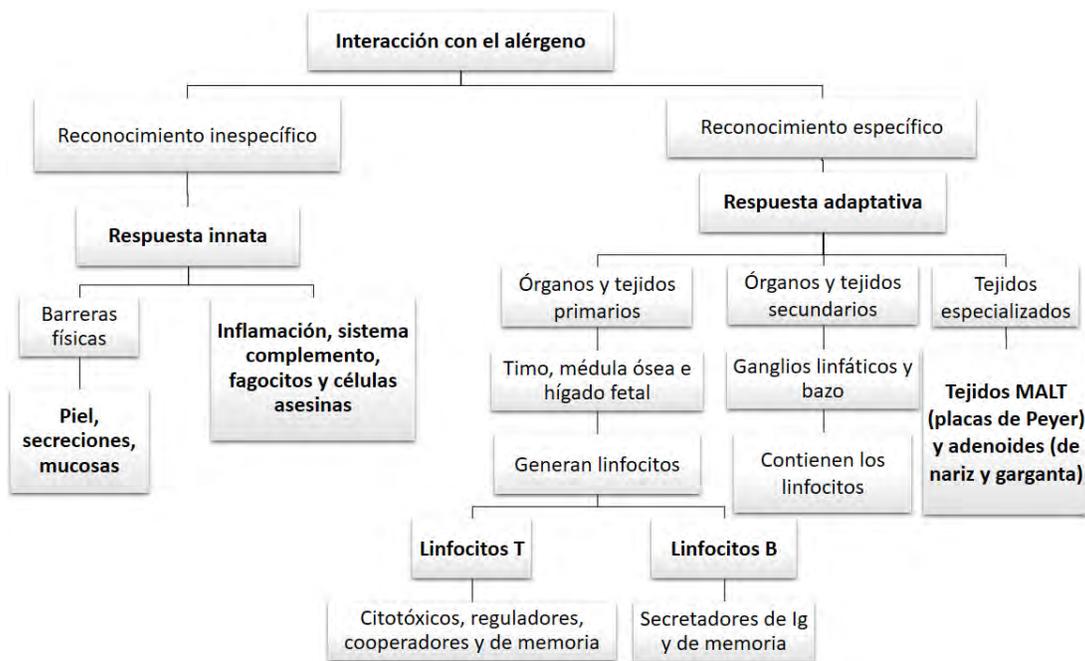


Figura 6. Componentes y clasificación de la respuesta inmune

La inmunidad innata se refiere a las defensas con que se cuenta desde el nacimiento, como la piel, secreciones y mucosas, la inflamación y el sistema complemento, las células asesinas NK (por sus siglas en inglés) y fagocitos (principalmente macrófagos, monocitos y neutrófilos), como se muestra en la **Figura 7**. Las NK son linfocitos con gránulos en citoplasma, membrana sin inmunoglobulina

ni receptores de linfocitos T, cuya función es destruir células tumorales e infectadas por virus y microorganismos intracelulares sin estimulación antigénica; mientras que los fagocitos identifican patógenos por un sistema de reconocimiento inespecífico y los destruyen por endocitosis. Tanto los neutrófilos como los macrófagos se desarrollan en la médula ósea; los neutrófilos circulan en la sangre y los tejidos; mientras que los macrófagos pasan por una fase tisular en la que se denominan monocitos; que circulan en la sangre hasta que son depositados en un tejido para que maduren a macrófagos. Después son almacenados en el bazo, ganglios linfáticos, pulmones e hígado en espera de una infección [Vidal, 2006; Forbes *et. al.*, 2009].

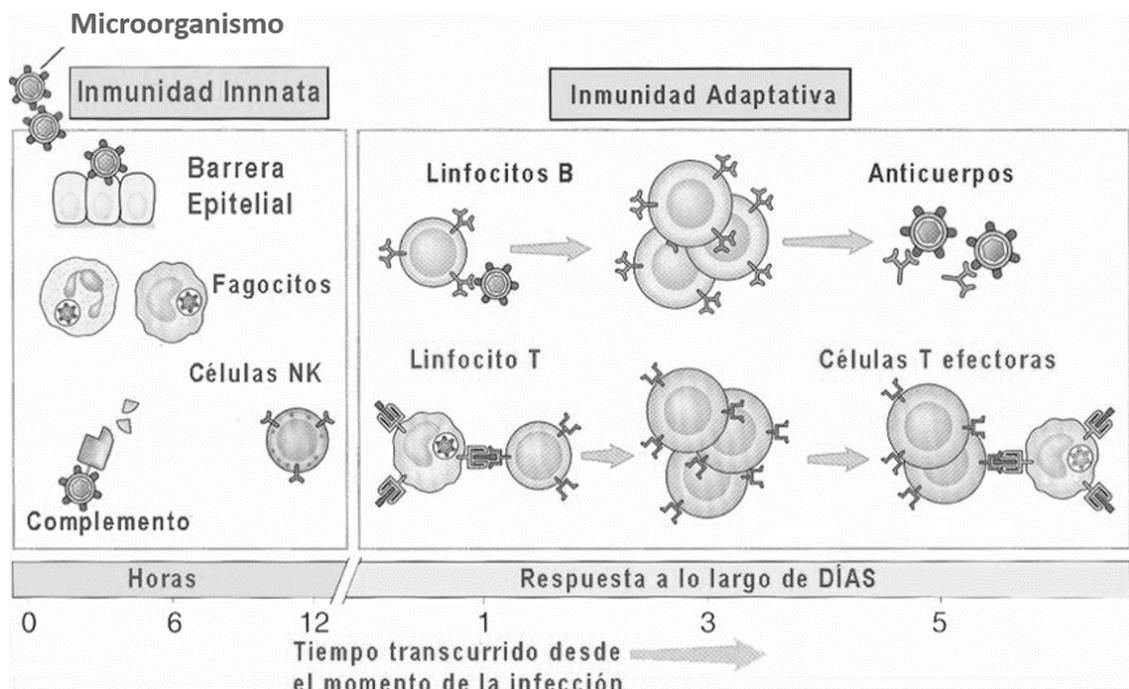


Figura 7. Células de las respuestas innata y adaptativa

El propósito de la respuesta innata es evitar que los alérgenos ingresen en el cuerpo y eliminar a los que lo consiguen; no implica un reconocimiento específico, sino que actúa de la misma manera frente a todos los patógenos, tampoco tiene un componente de memoria [Case *et. al.*, 2007].

La inflamación se genera una vez que se ha identificado el sitio de la infección; sus manifestaciones incluyen fiebre, enrojecimiento de la piel, tumefacción y dolor; al mismo tiempo atrae más moléculas y células de la respuesta innata y el sistema complemento para hacer frente al patógeno. Su control es el fin principal del sistema complemento, compuesto por 20 proteínas séricas activadas por el sistema inmune o por la presencia de patógenos. Desatan una serie de reacciones químicas que atraen y refuerzan la actividad de los fagocitos y el mismo sistema complemento, aumenta el flujo sanguíneo para llevar neutrófilos y macrófagos, entre otras moléculas, como barrera que evita que la infección avance [Forbes *et. al.*, 2009].

Hay dos tipos de inflamación: la aguda se inicia a los pocos minutos y dura hasta siete días, el daño a tejidos no es grave y permite su reparación sin daños estructurales si el estímulo inflamatorio es eliminado; la crónica es de duración prolongada, es decir, durante semanas o de manera indefinida el tejido recibe daño continuo por lo que se desarrolla simultáneamente un proceso de restauración. En tejidos que pueden regenerarse (como el epitelial de la epidermis) la zona afectada se sustituye; pero en los tejidos donde no hay regeneración (como los músculos, dermis y nervios) el tejido dañado se sustituye con colágeno para formar una cicatriz [Fernández *et. al.*, 2007].

Como se muestra en la **Figura 7**, la respuesta adaptativa se activa con la inflamación, implica el reconocimiento específico de los patógenos que no han sido eliminados por la respuesta innata y un sistema de memoria que los recuerda; se hace presente aproximadamente siete días después de la infección [Case *et. al.*, 2007].

Se compone de órganos y tejidos primarios (timo, médula ósea e hígado fetal), secundarios (ganglios linfáticos y bazo) y tejidos especializados como los tejidos linfoides asociados con mucosas o MALT (placas de Peyer en el intestino delgado) y los tejidos adenoides (de nariz y garganta). Los linfocitos se generan en tejidos linfoides primarios, pero se localizan en los secundarios donde se produce la estimulación de los linfocitos maduros para que acudan al encuentro del patógeno, se derivan de células primordiales de la médula ósea, reconocen patógenos dentro

y fuera de la célula e inician la respuesta adaptativa. En mamíferos adultos los linfocitos T maduran en el timo y los linfocitos B en el hígado fetal y la médula ósea [Parham, 2006; Siachoque, 2006; Austyn *et. al.*, 2013].

Existen varios tipos de linfocitos T según la función que desarrollan, mostrados en la **Figura 8**; se denominan células T cooperadoras si participan en el desarrollo de linfocitos B al ayudarles a dividirse, diferenciarse y producir anticuerpos o si tienen interacción con los fagocitos ayudándoles a destruir los patógenos que han interiorizado. Son linfocitos T citotóxicos si destruyen células infectadas por virus o patógenos intracelulares al liberar proteínas, péptidos o glucopéptidos solubles llamados citocinas, que señalan a otras células directa o indirectamente; los linfocitos T reconocen dichas células por antígenos asociados con moléculas de la membrana usando un receptor específico llamado receptor antigénico de las células T. Los linfocitos T reguladores controlan la activación y supresión de los linfocitos T cooperadores, hacia el final de la respuesta inmune los inactivan de manera que se pueda evitar daño a las células propias del huésped, y las células T de memoria controlan la respuesta en futuras exposiciones ayudando a reducir el tiempo de aparición de la respuesta adaptativa [Ganong, 1991].

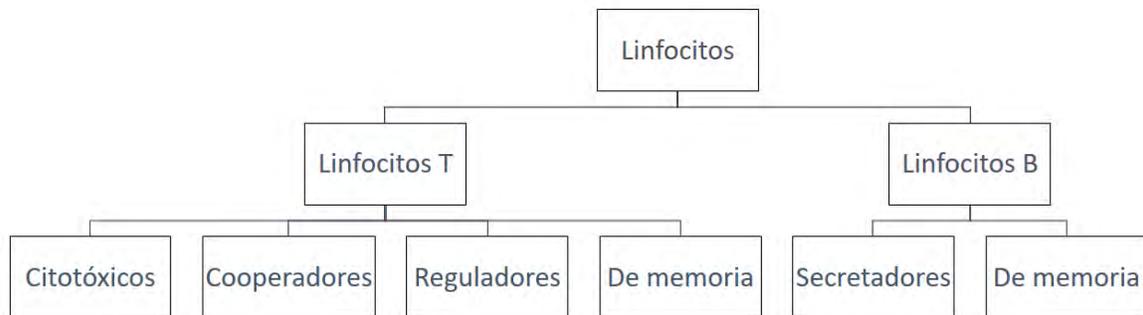


Figura 8. Tipos de linfocitos T y B

Los linfocitos T no son las únicas células con capacidad citotóxica pero sí las más importantes; los fagocitos mononucleares siguen un gradiente químico para

reconocer células dañadas, microorganismos o restos de ellos y a las células que mueren por apoptosis; las células NK reconocen cambios superficiales en las células y las dañan usando un sistema de reconocimiento inespecífico; los eosinófilos son leucocitos que al reconocer organismos peligrosos demasiado grandes para ser fagocitados (como los parásitos intestinales), liberan el contenido de sus gránulos para dañarlos y atraer al resto [Montoya *et. al.*, 2009, Vidal, 2006].

Las células B poseen un receptor superficial con el que reconocen de manera muy específica al antígeno; para después dividirse, diferenciarse a células plasmáticas y producir grandes cantidades de inmunoglobulinas o anticuerpos que son la forma soluble del receptor antigénico. Esencialmente son glucoproteínas liberadas en la sangre y el líquido hístico (plasma sanguíneo ultrafiltrado que rodea las células y actúa como medio ambiente interno celular) para unirse al antígeno que desencadenó la activación de los linfocitos B e iniciar los elementos que facilitan su eliminación [Ganong, 1991].

Tienen la misma estructura básica, una región Fab de unión al antígeno y otras Fc de interacción con receptores en superficie de los otros elementos del sistema inmune para reconocer diferentes patógenos. La zona del antígeno reconocida por el anticuerpo se conoce como epítope; de modo que los anticuerpos son específicos para el epítope más que para el patógeno, que puede tener varios epítopes diferentes o repetidos [Brostoff *et. al.*, 2007].

Después de unirse con el antígeno, los linfocitos lo llevan a los tejidos linfoides secundarios para que sea reconocido por células B y T que se congregan ahí, usando receptores específicos: TCR de los linfocitos T y BCR, que después pueden secretarse como anticuerpos, de las células B. Los linfocitos activos se convierten efectoras de sí mismas para producir linfocitos T citotóxicos, linfocitos B plasmáticos secretadores de anticuerpos y células efectoras de la inmunidad innata. Después se generan linfocitos de memoria que se localizan en tejidos periféricos no inflamados o en linfoides secundarios para que la respuesta adaptativa sea más rápida y fuerte si existe una segunda exposición al patógeno [Austyn *et. al.*, 2013].

Las moléculas de histocompatibilidad (MHC) son glucoproteínas localizadas en la superficie de las células propias del organismo para que los anticuerpos las reconozcan y no las dañen. Ya que son los antígenos los que inician la respuesta inmune una vez que son eliminados la respuesta finaliza [Ganong, 1991].

Existe una estrecha relación entre linfocitos y fagocitos, por ejemplo, las células dendríticas son presentadoras de antígeno, es decir, fagocitos que captan e interiorizan microorganismos y antígenos para procesarlos y presentarlos a los linfocitos T, para que liberen citocinas y estimulan la proliferación y diferenciación de más linfocitos y la activación de los fagocitos para destruir el antígeno interiorizado. También, los fagocitos usan los anticuerpos de los linfocitos B para reconocer con mayor facilidad al patógeno [Negróni, 2009].

El sistema inmune protege el cuerpo; pero en ocasiones es el mismo sistema el que provoca enfermedades o consecuencias indeseables, ya sea por autoinmunidad (cuando no se diferencia entre los componentes propios y ajenos del cuerpo y se considera patógeno a un compuesto del organismo), inmunodeficiencia (si hay un defecto en el sistema inmune y no es capaz de reaccionar a las infecciones) o hipersensibilidad (cuando la respuesta a una molécula generalmente inofensiva es exagerada) [García, 1997].

5.2 Cacahuete (*Arachis hypogaea*)

El cacahuete, cacahuete o maní pertenece a la familia Leguminosae, género *Arachis* y especie *hypogaea*, es una leguminosa de crecimiento anual, mide entre 30 y 60 cm. Su tallo principal (**Figura 9**), tiene crecimiento ascendente, ramas que pueden ser ascendentes o crecer en la superficie del suelo y hojas con cuatro folíolos u hojuelas en forma de óvalo con inflorescencias que tienen entre 6 y 9 flores desde amarillas hasta anaranjadas; la raíz alcanza entre 30 y 60 cm de longitud con raíces secundarias ramificadas absorbentes con gran cantidad de nódulos por la asociación simbiótica que presenta con bacterias fijadoras de nitrógeno, sus frutos

son cápsulas indehiscentes con suturas y cáscara coriácea reticulada externamente; ese fruto contiene entre dos y seis semillas aceitosas, oblongas y feculentas que maduran dentro del suelo y se caracterizan por tener un tegumento delgado o testa de color variable que recubre dos cotiledones que contienen el aceite comercial en su endosperma. Como toda semilla, el cacahuate es rico en proteínas, en especial en proteínas de almacenamiento; las más importantes son la vicilina y la albúmina. [García, 1991; Monge, 1994].

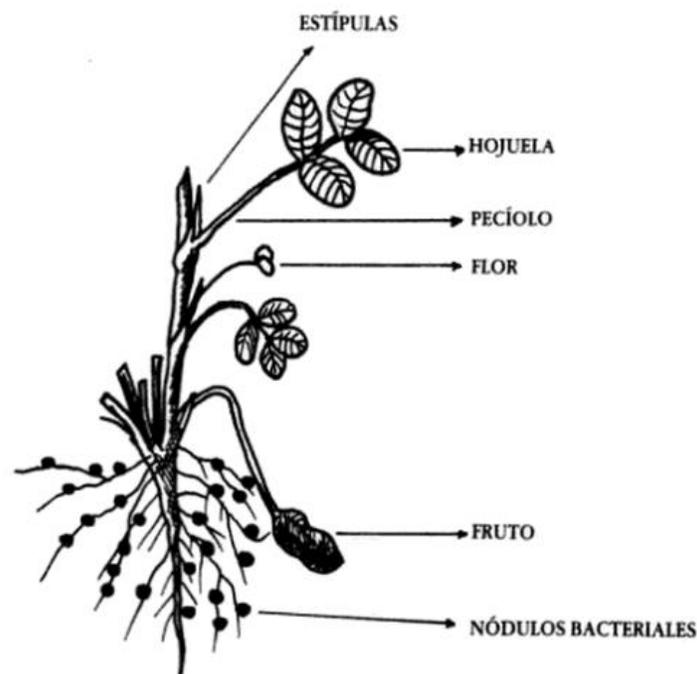


Figura 9. Estructura de la planta del cacahuate

Fuente: Monge, 1994.

De acuerdo con datos de la FAO del 2013, el principal productor fue China con una producción anual de 16 972 156 toneladas. A pesar del alto consumo en México, el país no es parte de los 20 productores principales a nivel mundial [FAO, 2017a].

En el mercado nacional se destina 80% a la industria, 10% a la producción de aceites y el resto es para el consumo a granel [Aguilar, 2016]. La producción del año 2015 fue de 107 002 toneladas, los estados con mayor producción fueron

Chihuahua, Sinaloa y Puebla con 32 847, 22 630 y 9 249 toneladas, respectivamente [SIAP, 2015]. El cacahuete se utiliza como ingrediente en numerosos platillos de la dieta común como el pipián rojo, mole poblano, pollo con salsa de cacahuete, ensaladas, atole, botanas (salados, japoneses, garapiñados etc.), palanquetas, colaciones, mazapán, galletas, repostería, entre otros [SAGARPA, 2015].

Los alérgenos se nombran taxonómicamente, se utilizan las tres primeras letras del género de la planta, la primera de la especie y el número que marca su descripción cronológica; para el cacahuete “*Arachis hypogaea*” se utiliza Ara h.

Para que una proteína tenga una acción alérgica debe tener un peso molecular entre 10 a 70 kDa, ser estable al tratamiento térmico, a la acción enzimática, detergentes y al pH ácido, de modo que pueda llegar intacta al intestino delgado e inducir una respuesta mediada por IgE. Hasta el momento se conocen 17 alérgenos (algunos tienen homólogos e isoformas con lo que el número asciende a 22) que se derivan de 7 familias de proteínas [Gao *et. al.*, 2013; Aguilera *et. al.*, 2015].

En la **Tabla 8** se exponen algunas características de los alérgenos Ara h 1 a 13.

Tabla 8. Principales alérgenos del cacahuete

Nombre	Tamaño kDa	Tipo de proteína	Incidencia	Características
Ara h 1	65	Glucoproteína de la familia de las vicilinas	Es entre el 12 y 16% del contenido proteínico del cacahuete. Responsable de los efectos alérgicos entre un 35 y 95%.	Su forma nativa es un trímero de tres monómeros idénticos, la estructura cristalina de su región central es muy similar a la estructura de las globulinas 7S. Su unión es más débil con la IgE en su forma nativa que como monómero desnaturalizado debido a que sus epítopes se internalizan en el trímero. Se conocen 21 epítopes en su estructura y 14 en su región central.
Ara h 2	16 a 17	Glucoproteína	Representa entre el 5.9 y 9.3% del contenido proteínico del cacahuete. Causa más del 95% de las alergias.	Es una superhélice con giro a la derecha formada por 5 α -hélices y estabilizada por 4 puentes disulfuro; posee 10 epítopes expuestos. Es una albúmina 2S llamada conglutina que es un inhibidor de tripsina.

Ara h 3	360 a 380	Proteína de almacenamiento	Ocasiona cerca del 50% de las reacciones alérgicas	Es un hexámero resultado de la unión de dos trímeros, cada uno con 4 epítopes lineales; de los cuales 1 y 2 están internalizados, solo 4 y parcialmente 3 son reconocidos por el sistema inmune. Es un inhibidor de tripsina
Ara h 3.02				Antes Ara h 4, es solo una isoforma de Ara h 3.
Ara h 5		Profilina	Está presente en 13% de la alergenicidad	Regula la polimerización de actina.
Ara h 6	15	Conglutinina		Es homóloga en un 60% con Ara h 2. Es estable al calor, a la digestión y a la proteólisis.
Ara h 7	15	Conglutina	Causa el 13% de alergias.	Su secuencia es similar en un 35% a Ara h 2 y 6.
Ara h 8 a 13	5 a 17			Ara h 8 se relaciona con la patogénesis Ara h 10 tiene dos isoformas Ara h 12 y 13 funcionan como defensinas.

Fuente: Gao *et. al.*, 2013.

La estructura terciaria de Ara h 1, 2 y 3 se muestra en la **Figura 10**, se consideran los tres principales alérgenos del cacahuate en función del porcentaje de reacciones alérgicas que causan.

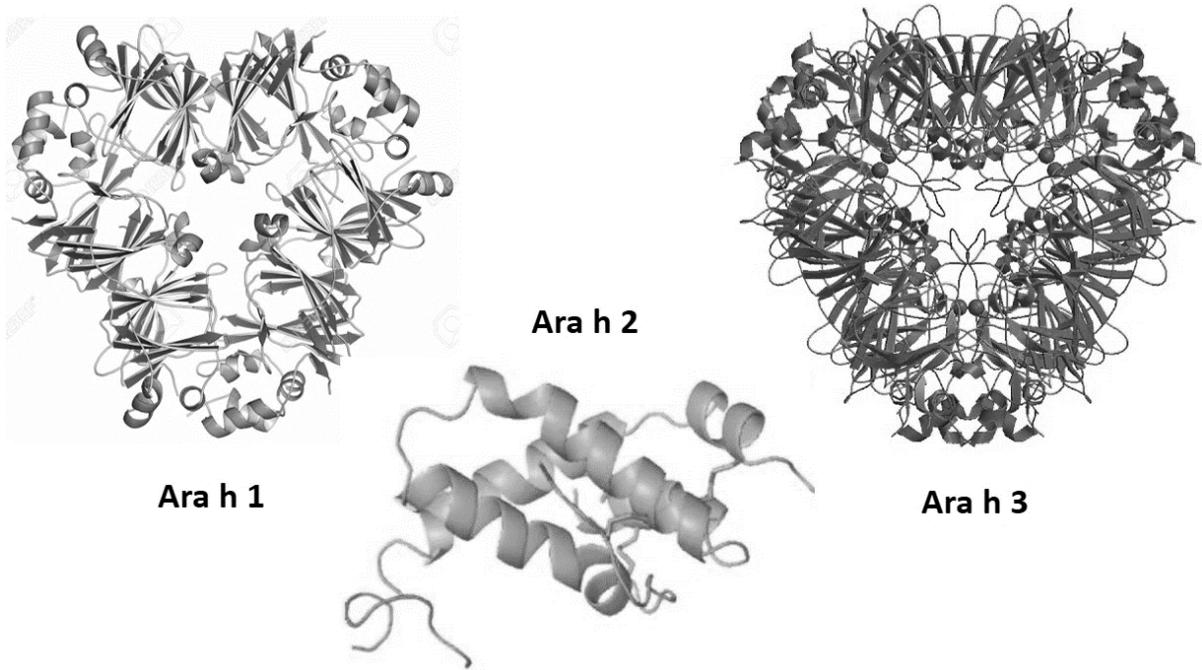


Figura 10. Estructura de los principales alérgenos del cacahuate

Cada alérgeno posee epítopes secuenciales, es decir, una serie de aminoácidos ya identificados, de la misma manera que los Ara h 1 de la **Tabla 9**; de modo que el efecto alérgico es resistente a la cocción ya que no depende de la estructura terciaria [Bozzola, 2008].

Tabla 9. Secuencia de los epítopes lineales de Ara h 1

Alérgeno	No. de epítope	Secuencia del epítope	No. de epítope	Secuencia del epítope
Ara h 1 región central	7	PGQFEDFF	14	RRYTARLKEG
	8	YLQGFSRN	15	ELHLLGFGIN
	9	FNAEFNEIRR	16	HRIFLAGDKD
	10	QEERGQRR	17	IDQIEKQAKD
	11	DITNPINLRE	18	KDLAFPGSGE
	12	NNFGKLFEVK	19	KESHFVSARP
	13	GNLELV	21	NEGVIVKVSKEHV EELTKHAKSVSK

Fuente: Gao *et. al.*, 2013.

Se ha observado que la sensibilización a las diferentes proteínas presentes varía de acuerdo a la zona, es decir, en Norteamérica la alergia se debe principalmente a Ara h 2, en Suecia, Dinamarca y Alemania son Ara h 5 y 8 y en España e Italia es Ara h 9. De acuerdo al tipo de alérgeno es la severidad y la evolución clínica que presentan, por ejemplo, las más severas son las Ara h 2 y 9, la Ara h 5 y 8 se correlacionan con reacciones clínicas menores [Aguilera *et. al.*, 2015].

5.3 Sensibilidad al cacahuete

La sensibilidad al cacahuete es parte de las alergias de tipo 1 que también son llamadas “alergias inmediatas por reacciones de IgE”. Es una respuesta producida por células efectoras originadas por la interacción del antígeno con una inmunoglobulina específica adherida a su superficie; en la que se liberan sustancias farmacológicamente activas, como serotonina e histamina [Lessof, 2006; García *et. al.*, 2012].

Su forma menos severa presenta manifestaciones localizadas como alteraciones en la boca, intestino y tracto respiratorio, sin embargo, existe el caso donde moléculas intactas del cacahuete se absorben y causan anafilaxia, donde se afectan tanto la piel como los revestimientos mucosos donde se ubican los mastocitos, implicando síntomas repentinos y drásticos como erupciones cutáneas, inflamación de labios, boca y mucosas en el tubo digestivo, vómito y cólico intestinal, efectos asmáticos severos, piel inflamada, caída brusca de la presión arterial acompañados de hinchazón abdominal, estreñimiento y probable muerte [Lessof, 2006; García *et. al.*, 2012].

Su relación con el sistema inmune (**Figura 11**) se debe a que en el suero sanguíneo se tiene una muy baja cantidad de IgE que es suficiente para unirse a los mastocitos que están bajo el tejido cutáneo y otras superficies y sensibilizarlos [Lessof, 2006; García *et. al.*, 2012].

La cantidad de cacahuete necesaria para inducir la respuesta inmune varía de 100 a 1000 mg e incluso existen casos en los cuales es suficiente una exposición cutánea, inhalatoria o consumir un alimento preparado con utensilios que tuvieron contacto con la leguminosa; por lo que la reacción puede darse desde segundos hasta horas después del contacto. Se ha establecido con cuatro tipos de cacahuete: peruano, virginia, español y valencia de 53 cultivares de China; la cantidad promedio de alérgenos, de Ara h 1 es 81.95 mg/g, de Ara h 2 es 21.22 mg/g, entre 146.21 a

185.80 mg/g de Ara h 3/4 y de Ara h 6 es 20.48 mg/g [Chung *et. al.*, 2012; Chen *et. al.*, 2016].

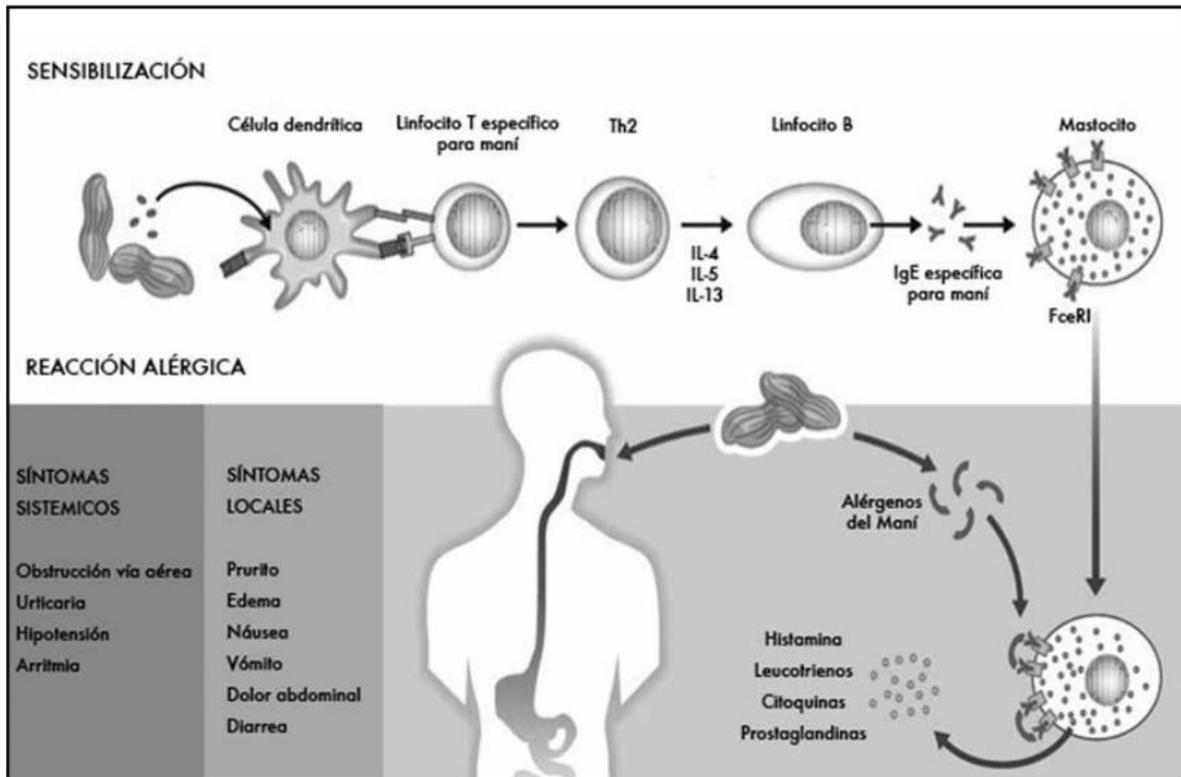


Figura 11. Fisiopatología de la alergia al cacahuete mediada por IgE

Fuente: Aguilera *et. al.*, 2015.

La mayor medida para evitar la respuesta alérgica al cacahuete es evitar la exposición, lo que puede llegar a ser difícil de controlar dado que es un ingrediente muy común en la industria alimentaria, de modo que las exposiciones accidentales son frecuentes [Aguilera *et. al.*, 2015].

6. Efecto del ácido tánico sobre la sensibilidad al cacahuate

En México se ha estimado que el riesgo de reacciones alérgicas por reactividad cruzada es de 5% para cacahuate con chícharo, lentejas y frijol, es menor en comparación con el 92% de la leche de vaca con leche de cabra o de frutos como melón con aguacate y sandía; pero ya que la alergia al cacahuate presenta riesgo de anafilaxia se requiere un sistema eficiente que reduzca la respuesta inmune exagerada en caso de ingesta accidental [CENETEC, 2001].

La reducción de la alergenicidad por tratamiento con polifenoles se debe a la formación irreversible de complejos insolubles con la proteína alergénica del cacahuate, de este modo el epítotope no es reconocido. Si bien la respuesta inmune no es totalmente anulada; la unión de la proteína y la IgE se disminuye considerablemente. La unión puede deberse tanto a interacción en sitios múltiples (varios polifenoles unidos en diferentes sitios a la proteína) como a interacciones multidentadas (un polifenol unido a varios sitios proteínicos), [Chung *et. al.*, 2009; Chung *et. al.*, 2012].

La formación de tal complejo depende de la cantidad relativa de ambas partes, del solvente, el pH y la fuerza iónica. De acuerdo con Sieber *et. al.* y Poncet-Legrand *et. al.*, la precipitación se da en tres pasos como se muestra en la **Figura 12**, primero ocurre la unión irreversible entre proteínas y polifenol que da como resultado un agregado soluble; posteriormente se forman interacciones débiles intermoleculares entre los polifenoles ya unidos a proteínas, por lo que el complejo es insoluble y, por último, se separa de manera espontánea [Staszewski, 2011; Chung *et. al.*, 2012].

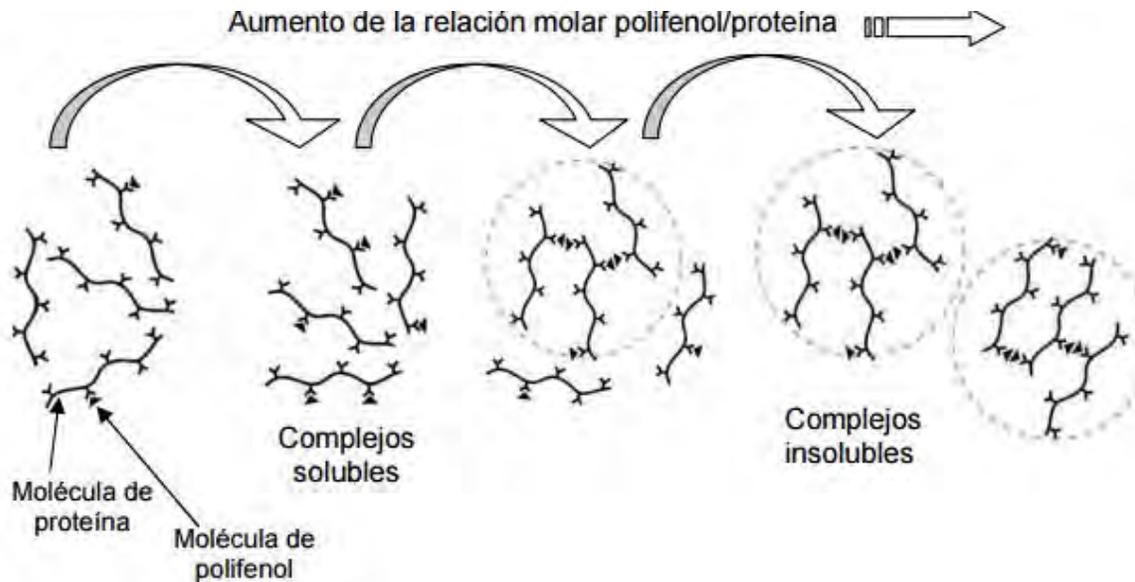


Figura 12. Formación del complejo polifenol-proteína

Fuente: Staszewski, 2011.

Al analizar la efectividad de un polifenol para la formación de complejos con las proteínas alergénicas del cacahuete, se busca que sean estables en dos niveles de pH fisiológico simulado; pH 2 y 8 que asemejan las condiciones ácidas del estómago y alcalinas del intestino para deducir si se libera el alérgeno en el tracto gastrointestinal. [Chung *et. al.*, 2012; Gao *et. al.*, 2013].

Dado que los polifenoles simples son inestables en pH alcalino se han desarrollado estudios con formas poliméricas estables, como el ácido tánico. El cual presenta afinidad natural por las proteínas, en especial aquellas ricas en prolina como las del cacahuete y ha mostrado ser eficaz en la desensibilización de las alergias al polen, a los ácaros y a los alérgenos de gato localizados en el polvo doméstico [Chung *et. al.*, 2012].

Las cadenas laterales de la proteína alergénica se unen a los anillos aromáticos del ácido tánico por interacciones hidrófobas, con algunos puentes de hidrógeno reforzando la unión y estabilizando al complejo sin alterar la modificación previa. Además, se forma una reticulación por el entrecruzamiento de varias moléculas del ácido y varias proteínas [Chung *et. al.*, 2009].

Aunque en un pH de 9 o mayor, es decir, por encima del pKa de los grupos hidroxilo, las proteínas están ionizadas en su mayoría y disminuyen los puentes de hidrógeno por lo que no debería haber precipitación; se ha comprobado que enzimas como la tripsina o lisozima lo hacen; debido a que no son los puentes de hidrógeno sino las interacciones hidrófobas las que permiten la formación de los complejos. Algunos autores incluso proponen que la complejación se debe a cambios conformacionales que son causados por la desnaturalización y renaturalización de la proteína. Aun cuando el ácido tánico se oxida a quinona, se forman enlaces covalentes irreversibles con los grupos amino de las proteínas [Chung *et. al.*, 2012].

Para entender la modificación de las proteínas con la unión a los polifenoles, Burks y colaboradores en 2014 registraron el cambio en la estructura secundaria con pruebas de espectroscopía infrarroja en la región del infrarrojo lejano con transformada de Fourier (ATR-FTIR). En dichas pruebas se utiliza un cristal de reflectancia total atenuada con un alto índice de refracción, de manera que la reflexión interna crea una onda evanescente sobre toda la muestra para crear su espectro y así identificar sus grupos funcionales [Aceña *et. al.*, 2015].

En la **Figura 13** se muestra el registro de extractos de harina de cacahuate tratados con matrices ricas en proantocianidinas y antocianinas; las bandas más importantes fueron las de amida I (1600 a 1700 cm^{-1}) y amida II (1480 a 1575 cm^{-1}) que son producto de las cadenas principales de las proteínas [Burks *et. al.*, 2014].

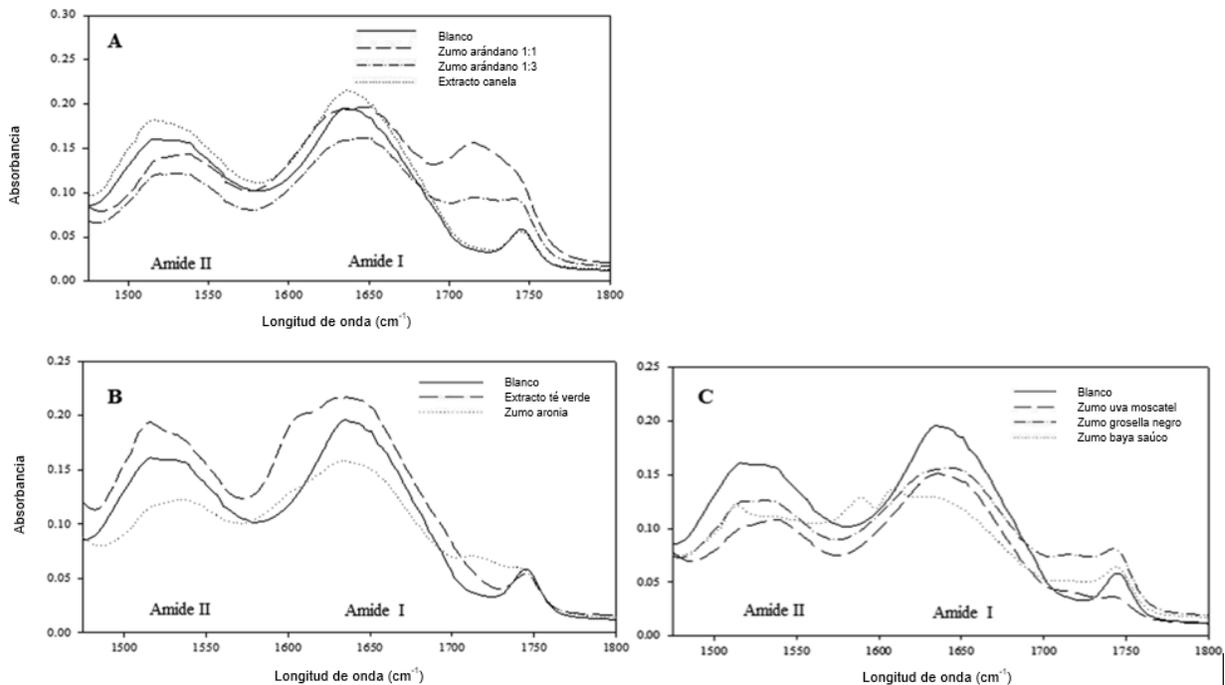


Figura 13. ATR-FTIR del cambio conformacional de la estructura secundaria

Fuente: Burks *et. al.*, 2014.

Estas bandas se alteraron (aumento, disminución o aparición de picos adicionales) como resultado de modificaciones en los puentes de hidrógeno, es decir, cuando una molécula se une a una proteína provoca restricción conformacional reduciendo el ancho de banda en el espectro; por lo que se establece que la disminución en la unión con la IgE se debe a los cambios en la estructura secundaria que provoca la presencia de los fenoles [Burks *et. al.*, 2014].

La formación de matrices hipoalérgicas con ácido tánico ha demostrado ser efectiva en concentraciones de 1 mg ácido tánico/mL extracto de mantequilla de cacahuete en el estudio de Chung y colaboradores en 2012. En este estudio la mantequilla de cacahuete es agitada en pH 7.2 y centrifugada, el tratamiento con ácido tánico se realizó añadiendo diferentes concentraciones al extracto seguido de agitación y centrifugación.

En electroforesis las bandas objetivo Ara h 1 (65 kDa) y Ara h 2 (16 a 17 kDa) disminuyeron con concentraciones superiores a 0.5 mg ácido tánico/mL extracto en

pH 7.2 (**Figura 14**). La unión tanino-proteína es una unión inespecífica por lo que cantidades excesivas del polifenol puede ocasionar una disminución proteínica general y afectar el valor nutricional; como ocurre con 2 mg ácido tánico/mL extracto [Chung *et. al.*, 2012].

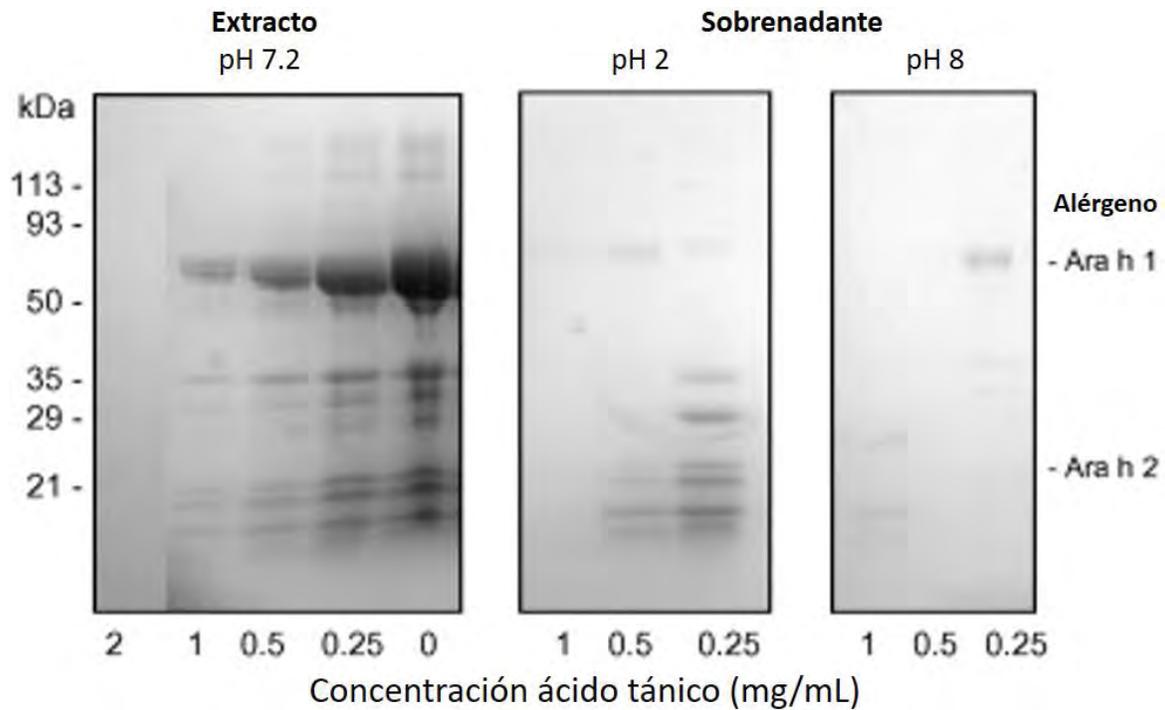


Figura 14. SDS-PAGE del tratamiento con ácido tánico

Fuente Chung *et. al.*, 2012.

También se muestran los resultados del análisis de estabilidad en pH fisiológico que se realizó en el sobrenadante de la formación del complejo con los alérgenos Ara h 1 y 2. El sobrenadante del extracto utilizado en la primera parte fue suspendido en una solución tampón de pH 2 y posteriormente en un tapón de pH 8.

En niveles ácidos y en cantidades mayores a 0.5 mg ácido tánico/mL de sobrenadante, no son liberadas las fracciones proteínicas debido a que la estabilidad y la formación de más complejos dependen de la cantidad de tanino

presente. A pH alcalino, a diferencia de los polifenoles simples, no se detectaron alérgenos desde 0.25 mg ácido tánico/mL de sobrenadante [Chung *et. al.*, 2012].

El monómero del ácido tánico, el ácido gálico, ha sido analizado para determinar su efectividad frente a su forma polimérica y se ha mostrado que se obtiene un perfil proteínico similar al ácido tánico en concentraciones cuatro veces mayor. En la **Figura 15** se observa que con 4 mg ácido gálico/mL extracto de mantequilla de cacahuete se logra reducir la presencia de Ara h 1 y Ara h 2 y en el sobrenadante en pH ácido el complejo se mantiene estable; pero en pH alcalino aparecen las bandas referentes a los alérgenos, de modo que el complejo se disgrega y permite su liberación [Chung *et. al.*, 2012].

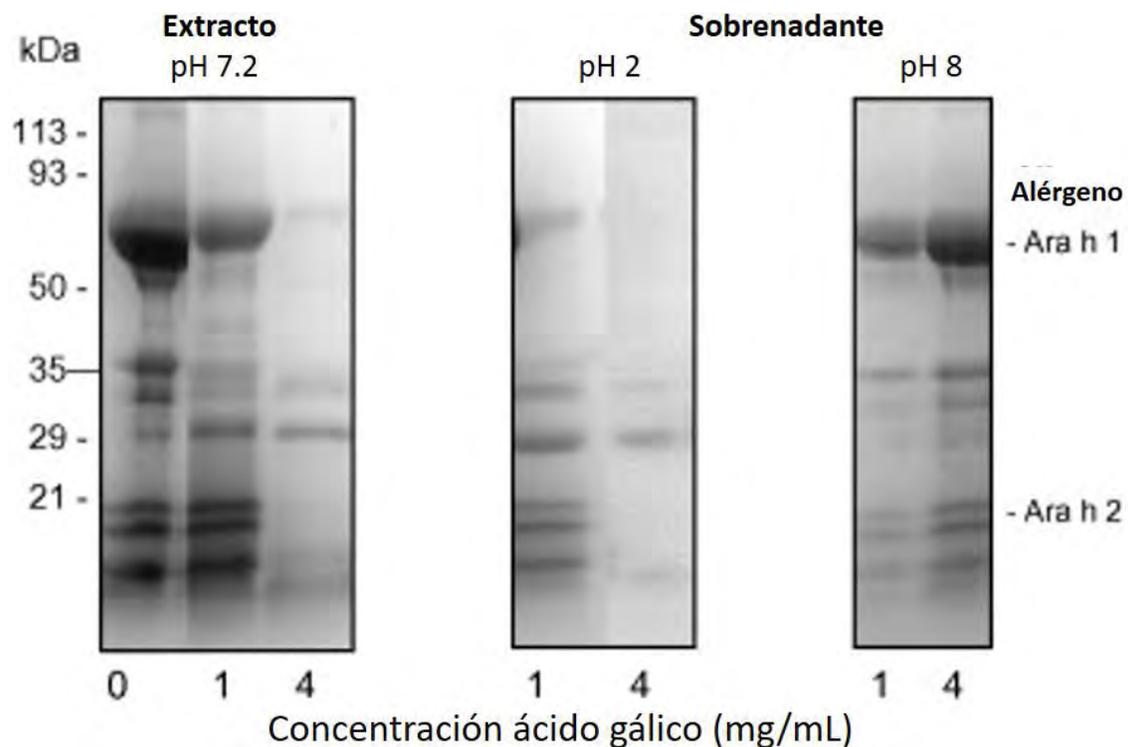


Figura 15. SDS-PAGE con tratamiento de ácido gálico

Fuente Chung *et. al.*, 2012.

Otros taninos simples como los ácidos clorogénico, caféico y ferúlico en extractos de cacahuete y en mantequilla de cacahuete líquida con un tratamiento de 9 a 19 mg/mL (proporciones de entre 10:1 y 50:1) no disminuyen la presencia de los

alérgenos Ara h 1 y 2. Dado que la formación de complejos con los alérgenos del cacahuate es dependiente de la cantidad disponible de fenol se ideó un tratamiento repetido, la **Figura 16** muestra el perfil proteínico de tratamiento con ácido caféico en el que se observó pérdida de proteínas solubles, no solamente de los alérgenos; por lo que la exposición repetida afecta el valor nutricional de la leguminosa [Chung *et. al.*, 2009].

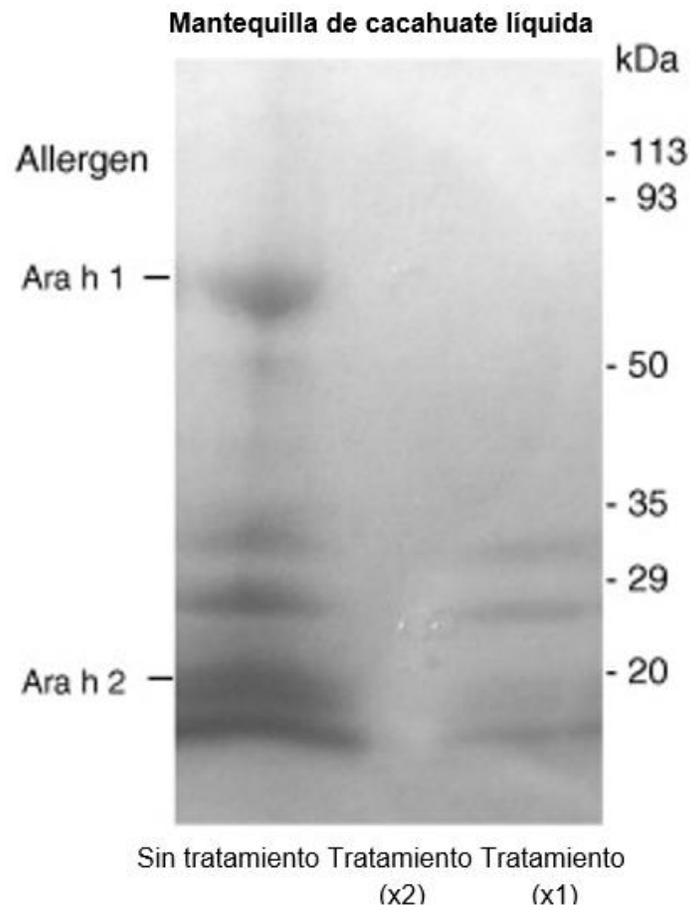


Figura 16. Perfil proteínico del tratamiento repetido con ácido caféico

Fuente: Chung *et. al.*, 2009.

Una vez que se ha comprobado la formación del complejo alérgeno-polifenol se evalúa el efecto hipoalérgico midiendo la intensidad de la unión de los alérgenos con IgE a través de ensayos como ELISA y Western Blot. Como muestra la **Figura 17** con los tratamientos con ácido tánico se observó que el efecto es dependiente

de la cantidad de polifenol presente; en concentraciones de 0.5, 1.0 y 2.0 mg ácido tánico/mL extracto de mantequilla de cacahuete las reducciones son 55, 75 y 100% respectivamente. Un análisis de Western Blot mostró que los anticuerpos redujeron su afinidad por Ara h 1 y 2 siendo indetectable en 2 mg ácido tánico/mL extracto.

Los datos de estos dos últimos análisis señalan que la reducción en la unión al anticuerpo no se da por un cambio en el epítipo sino por una menor disponibilidad de alérgenos al estar embebidos en los complejos formados con el polifenol [Chung *et. al.*, 2012].

Por lo que una concentración de 1.5 mg ácido tánico/mL extracto de mantequilla de cacahuete o bien una proporción 1:5 ácido tánico:proteína, es óptima para el tratamiento de la alergia al cacahuete, ya que los complejos son estables en el pH ácido del estómago y en el pH alcalino del intestino delgado y grueso, sin afectar la cantidad de proteína soluble [Chung *et. al.*, 2012].

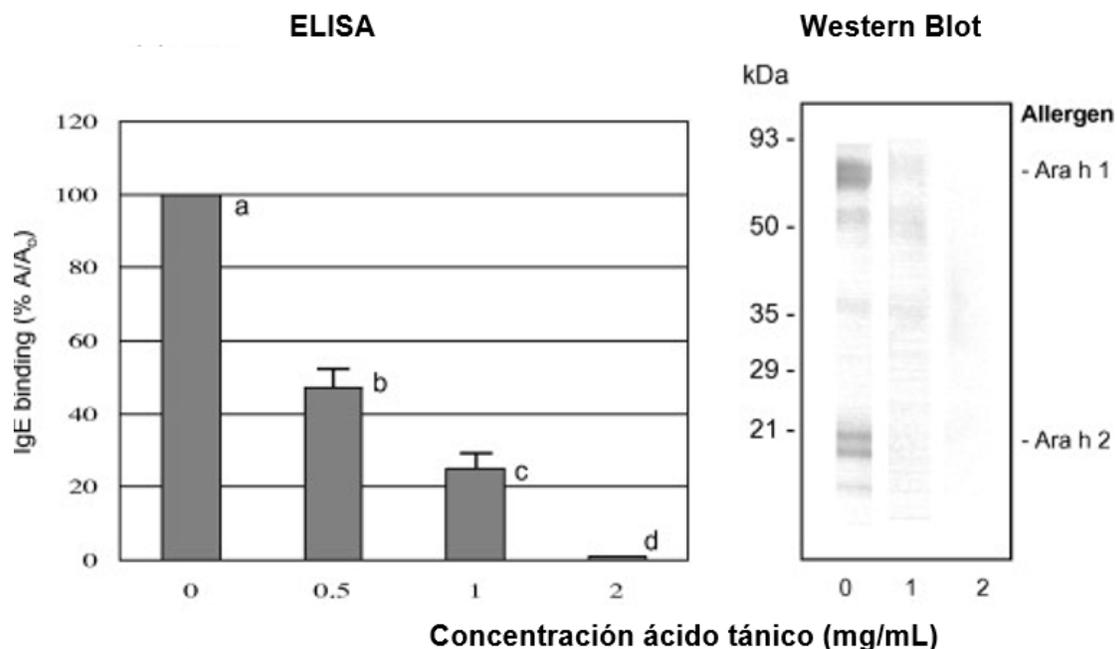


Figura 17. Porcentaje de unión a IgE con ácido tánico

Fuente: Chung *et. al.*, 2012.

Los complejos producidos con polifenoles simples reducen la unión a la IgE, aunque con eficiencia menor al ácido tánico, como lo muestra la **Figura 18** en la que se presentan los resultados de un ELISA de inhibición competitiva. En dichos resultados se determinó la unión a IgE como un indicador de la capacidad alergénica de las muestras de cacahuate, es decir, cuantos más alérgenos están en la muestra, más inhibitoria y alergénica es. El efecto inhibitor más pronunciado corresponde a muestras de extracto de cacahuate y mantequilla de cacahuate líquida sin tratamiento fenólico, de manera que los ácidos redujeron la unión del alérgeno con la inmunoglobulina, sin embargo, el porcentaje de inhibición es cercano al 60% en el extracto y a 80% en la mantequilla [Chung *et. al.*, 2009; Chung *et. al.*, 2012].

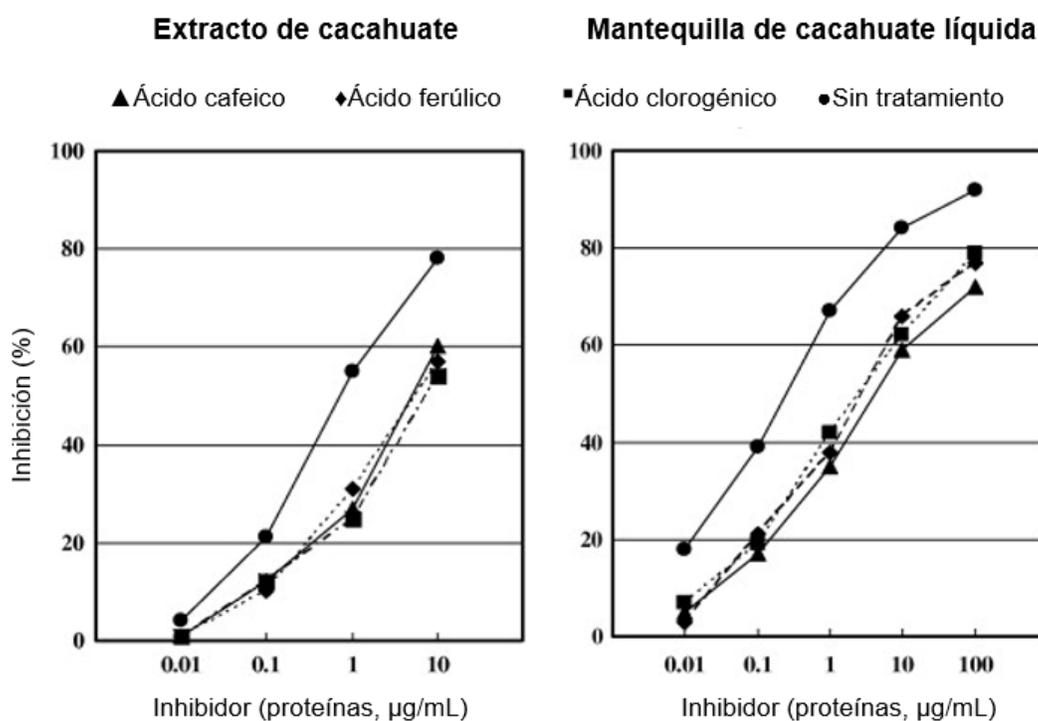


Figura 18. Unión a IgE antes y después del tratamiento con polifenoles

Fuente: Chung *et. al.*, 2009.

El efecto del cloruro de sodio en la formación y estabilidad del complejo de Ara h 1 y 2 con ácido tánico ha sido analizado debido a la importancia que tiene el ingrediente en la industria alimentaria. La **Figura 19** muestra el efecto de cloruro de sodio 1 M en sobrenadantes de extractos de mantequilla de cacahuete con 1 mg ácido tánico/mL de extracto y sobrenadante de mantequilla de cacahuete, la presencia en el extracto indica que puede llegar a inhibir la formación del complejo, pero el que se formó no lo disocia ya que en el sobrenadante no se detectó la presencia de los alérgenos [Chung *et. al.*, 2012].

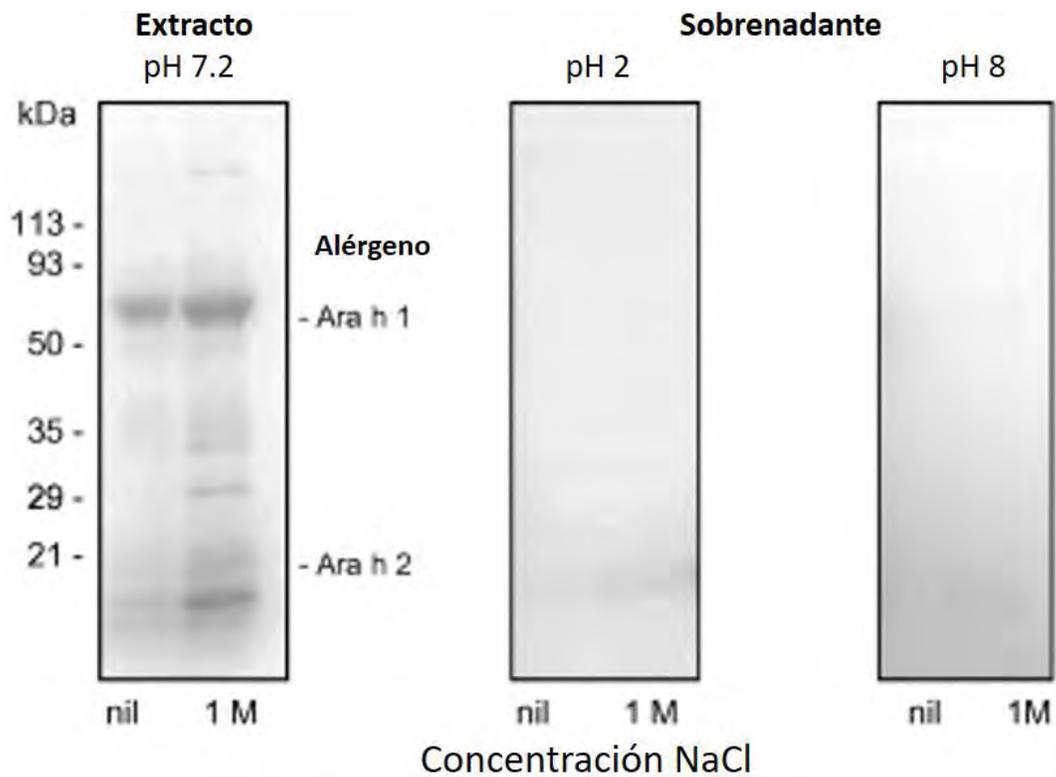


Figura 19. SDS-PAGE de muestras tratadas con ácido tánico y NaCl 1M

Fuente: Chung *et. al.*, 2012.

6.1 Aplicaciones

Además de representar una menor inversión que la modificación genética, procesamiento a altas presiones e hidrólisis enzimática, el uso de matrices hipoalergénicas de cacahuete tiene aplicación en el diagnóstico de la alergia al utilizarse en las pruebas cutáneas, de eliminación, provocación y doble ciego facilitando el contacto de la leguminosa con el paciente, dado que se reducen los efectos alérgicos desagradables y el riesgo de anafilaxia [Chung *et. al.*, 2009].

En las terapias para aumentar el nivel de tolerancia el uso de cacahuete con alergenidad reducida permite la exposición crónica sin el riesgo asociado por el contacto ni síntomas adversos, así la tolerancia a la leguminosa se incrementa en un periodo de tiempo reducido [Chung *et. al.*, 2009].

En la industria alimentaria la producción de alimentos con cacahuete hipoalérgico tiene uso en la ingesta accidental, es decir, ya sea porque los alimentos presentan cacahuete no indicado o por contaminación cruzada por la maquinaria, en caso de consumo la reacción alérgica es disminuida o evitada.

En este sentido, los alimentos hipoalérgicos beneficiarán mayormente a la población infantil, debido a que son menos propensos a ser sensibilizados por tales productos, o bien, en mujeres embarazadas para así favorecer la tolerancia al cacahuete.

De esa manera también se pueden generar alimentos accesibles para los individuos que padecen alergias, aunque no solamente para el caso del cacahuete sino a una amplia gama de alimentos, teniendo en cuenta que el mecanismo se puede extrapolar a otras matrices donde el método sea adecuado para así incrementar el número de alergias a las cuales se presente este nuevo tratamiento dando pie a numerosas investigaciones [Chung *et. al.*, 2009; Chung *et. al.*, 2012].

7. Discusión

La sensibilidad al cacahuete es una alergia inmediata por reacciones de IgE cuyos efectos pueden ser leves como alteraciones en los tractos respiratorio y gastrointestinal o graves como la anafilaxia; para iniciar los síntomas se requieren de 100 a 1000 mg de cacahuete, por lo cual, tanto las pruebas de identificación de alergias y los tratamientos para aumentar la tolerancia como el contacto accidental representan un alto riesgo [Chung *et. al.*, 2012; Clínica DAM, 2016].

Dado que los alérgenos presentan epítopes secuenciales, un tratamiento térmico por calentamiento no disminuye su reconocimiento por el sistema inmune; sino que incluso lo puede llegar a facilitar.

Por ejemplo, los cacahuates tostados y sus productos presentan un mayor índice de reacciones alérgicas debido a que un aumento en la temperatura ocasiona cambios conformacionales en la estructura terciaria de la proteína exponiendo mejor los epítopes, como es el caso de Ara h 1 que presenta mayor alergenicidad una vez que el trómero se desnaturaliza parcialmente y expone los epítopes que en la forma nativa se encuentran internalizados [Bozzola, 2008; Chung *et. al.*, 2012].

La aplicación del tratamiento con polifenoles es factible en productos donde el cacahuete no se utilice entero. La etapa de formación del complejo con los alérgenos debe ser después del tratamiento térmico y de la molienda; pero antes del mezclado con otros ingredientes, productos como el mazapán, la mantequilla de cacahuete o pasta para relleno de dulces y chocolates, el turrón, harina de cacahuete por mencionar algunos, tienen una etapa de molienda de modo que son prospectos para la producción de matrices hipoalérgicas [Granado, 2010; Arranz, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

Al aplicar el polifenol en una etapa previa al tratamiento térmico existe la posibilidad de que después de éste, a través de la modificación de la estructura terciaria los alérgenos sean expuestos fuera del complejo afectando el efecto hipoalérgico. En cambio, si se forma después del calentamiento, la conformación de la proteína

parcialmente desnaturalizada permite una mejor interacción con el tanino y la encapsulación de los alérgenos en la reticulación [Granado, 2010; Arranz, 2012].

Del mismo modo, al formar el complejo previo a la molienda el ácido tánico se uniría con las proteínas del exterior de la leguminosa y crearía una capa que impediría en gran medida la migración del resto del fenol al interior del cacahuete y la cantidad que logre interiorizarse será indeterminada, así como el número de complejos formados adecuadamente. En cambio, al colocar en la matriz alimentaria ya triturada al polifenol se facilita la interacción con las proteínas por un incremento considerable de la superficie de contacto [Granado, 2010; Arranz, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

Una vez formado el complejo polifenol-alérgeno del cacahuete, la interacción con el resto de los ingredientes no afecta su estabilidad y es posible continuar el proceso [Arranz, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

En la **Figura 20**, se muestra el diagrama de flujo de la mantequilla de cacahuete indicando la sucesión de operaciones unitarias adecuada para la formación del complejo con los alérgenos. La etapa de tratamiento con ácido tánico se ubica posterior al escaldado y molienda; ya que la matriz alimentaria presenta una mayor superficie de contacto y la estructura terciaria de las proteínas ya ha sido modificada.

El proceso presenta tres etapas donde la matriz alimentaria es sometida a un tratamiento térmico por calentamiento: tostado, escaldado y pasteurizado. Ya que el tostado presenta una etapa posterior y la pasteurización no tiene como propósito la alteración de la estructura terciaria, es el escaldado que se induce la modificación de la conformación proteínica que puede afectar al complejo. Consecuentemente el tratamiento con el ácido tánico es posterior al escaldado y la molienda [Granado, 2010; Arranz, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

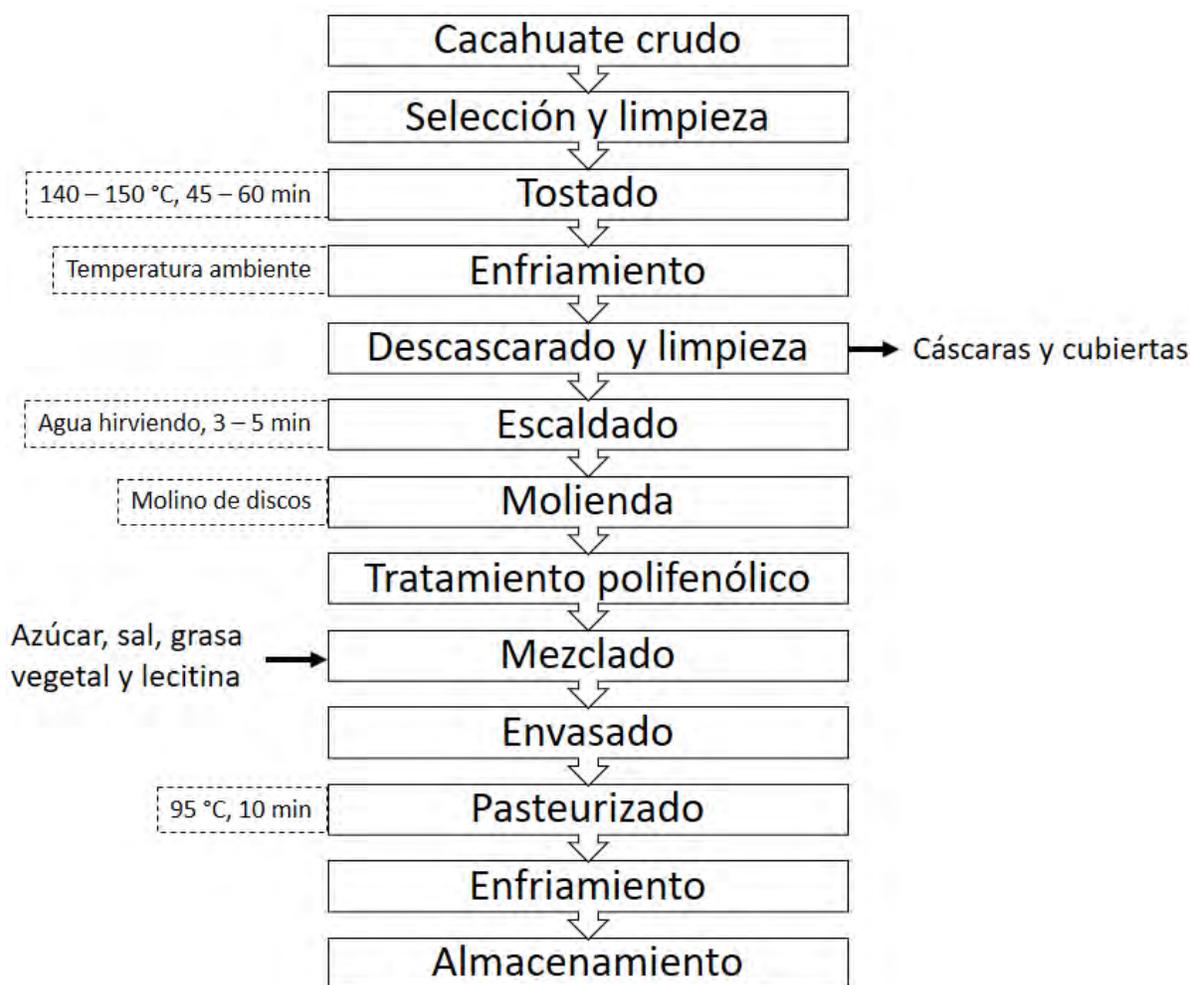


Figura 20. Diagrama de flujo de mantequilla de cacahuate

Fuente: Adaptada de FAO, 2017b.

La adición de sal, azúcar, grasa vegetal y lecitina en la fase de mezclado no provoca liberación de alérgenos. Ya se ha demostrado que la presencia de cloruro de sodio interfiere en la unión del tanino con la proteína pero no modifica al complejo; esto puede ser referido a que con la interacción polifenol-proteína y la formación de la reticulación, la conformación espacial resultante no deja espacio suficiente para que se lleven a cabo más interacciones con compuestos adicionales, las que ocurren se presentan con los grupos externos y disponibles del complejo; lo mismo para los hidratos de carbono y lípidos añadidos [Chung *et. al.*, 2012].

La concentración óptima de ácido tánico que se ha evaluado en la formación de complejos con Ara h 1 y 2 es 1.5 mg ácido tánico/mL extracto, ya que reduce la cantidad de alérgenos sin afectar el nivel de proteína soluble y disminuye la unión con IgE más de 75%. En ambas condiciones de pH simulado el complejo es estable, de manera que no se liberan porciones de alérgeno en el tracto gastrointestinal. En comparación con las formas monoméricas como los ácidos clorogénico, caféico y ferúlico, incluyendo al ácido gálico, cuyos complejos son inestables aún con una cantidad mayor del polifenol [Chung *et. al.*, 2009; Chung *et. al.*, 2012].

En la etapa prandial el complejo no es hidrolizado ya que no presenta interacción con las proteínas salivales, debido a que los enlaces disponibles con los grupos externos del complejo se llevan a cabo con los componentes propios de la matriz alimentaria.

En la etapa gástrica, a pesar de que el núcleo de glucosa hace que el ácido tánico sea susceptible a la hidrólisis, los puentes de hidrógeno que se generan estabilizan el complejo y la cantidad de fenol liberado es mínima ya que al ser parte del complejo su estructura se mantiene y no hay liberación de alérgenos. En caso de interacción de la proteína con la pepsina sólo es con los restos que no fueron unidos con el ácido y sobresalen del complejo, por lo que no hay riesgo de disgregación del complejo. Incluso el conjunto del ambiente ácido y la pepsina restringen la interacción del tanino con las macromoléculas del alimento [Chung *et. al.*, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

En el intestino delgado, el pH alcalino no afecta la estabilidad debido a que son principalmente las interacciones hidrófobas las responsables de la unión, entonces las enzimas proteolíticas no degradan la proteína. La absorción de los taninos en general es muy reducida y ya que se da por transporte activo, la reticulación entre numerosas moléculas de polifenol y proteína aseguran que la absorción no sea factible dado que el tamaño que alcanza el complejo no permite su paso a través del poro de los enterocitos [Chung *et. al.*, 2012; Álvarez *et. al.*, 2015].

Los taninos hidrolizables que no se absorben son biotransformados en el intestino grueso por la microbiota y los que en este punto se encuentran ligados a proteínas, fibra o atrapados en matrices vegetales, son directamente excretados; de modo que el ácido tánico no es biotransformado al estar ligado con proteínas sino expulsado. Incluso de darse alguna interacción del complejo con la fibra presente, se presenta de igual manera la excreción [Arranz, 2012].

La reducida cantidad de ácido tánico que haya llegado a ser hidrolizada en el estómago y absorbida en alguna parte del intestino, es devuelta al lumen por el eflujo causado por la glucoproteína P, ya que su función es limitar la absorción de los polifenoles, entonces incluso la porción hidrolizada sale del organismo sin interactuar con el sistema inmune [Arranz, 2012].

El uso de matrices hipoalergénicas reduce el riesgo que conllevan las pruebas de identificación de las alergias, en función de su nivel de hipersensibilidad y los tratamientos para aumentar el nivel de tolerancia al permitir el incremento en la cantidad de cacahuete más fácilmente [Clínica DAM, 2016].

Estas matrices también tienen uso en la producción de alimentos industriales que contienen cacahuete o existe el riesgo de contaminación cruzada como prevención en caso de consumo accidental.

Ya establecido su posible uso, los estudios siguientes en la aplicación del tratamiento con ácido tánico son en la determinación de la estabilidad en un producto alimenticio donde al final de la línea de producción se analice la presencia del complejo y su viabilidad; y de digestión, para determinar si el complejo resiste el paso por el tracto gastrointestinal.

8. Conclusiones

Los polifenoles son metabolitos secundarios relacionados con la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer, de propiedades antibacteriales, antihipertensivas y antiinflamatorias. Particularmente el ácido tánico, forma quelatos con metales pesados, tiene características antioxidantes y anticancerígenas; se utiliza en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y para prevenir lesiones cutáneas.

En una intolerancia alimentaria se presenta una reacción no psicológica a un alimento o aditivo específico; a diferencia de la alergia que es el resultado de una respuesta exagerada del sistema inmune frente a un antígeno generalmente inocuo.

El uso de matrices hipoalergénicas permite establecer si el complejo se disgrega en el tracto gastrointestinal o resiste las condiciones ambientales, el nivel en la reducción de la unión con IgE y la concentración óptima del polifenol.

Para el tratamiento de las alergias por la formación de matrices hipoalergénicas, el ácido tánico es un compuesto que no modifica ni las características de la matriz alimentaria ni causa daño al organismo; tampoco afecta el valor nutricional de la leguminosa aplicado en la concentración adecuada.

Se demostró que con 1.5 mg ácido tánico/mL extracto mantequilla de cacahuete se produce un complejo estable en pH ácido y alcalino con una reducción superior al 75% en la unión con IgE.

Además de representar un método más práctico y económico que los actuales en la reducción de alergenidad, la creación de matrices hipoalergénicas tiene numerosas aplicaciones en la industria alimentaria.

9. Referencias

Aceña, L., Busto, O., Capdevila, J., Guasch, J. y Mestres, M. (2015). Cap. M38 Uso de la espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier-reflectancia total atenuada combinada con análisis multivariante para el estudio de levaduras en el proceso de elaboración de vino En *Enología 2.015, Innovación vitivinícola*. Cataluña: Editorial URV, pp. 246.

Aguilar, R. (2016). Atlas agroalimentario 2016 del Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera SIAP. Recuperado el día 27 de enero de 2017, http://nube.siap.gob.mx/gobmx_publicaciones_siap/pag/2016/Atlas-Agroalimentario-2016

Aguilera, R., Ferrer, P., Guzmán, M., Peralta, T. y Tordecilla, R. (2015) Alergia alimentaria a maní: conceptos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, (26), pp. 285-292.

Aleixandre A., Miguel, M. y Quiñones, M. (2012). Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición hospitalaria*, 27(1), pp. 76-89

Álvarez, E., De la Rosa, L, López, J. López, J., Vázquez, A. y Wall, A (2012) Taninos hidrolizables y condensados: naturaleza química, ventajas y desventajas de su consumo. *Tecnociencia Chihuahua*, 6(2), pp. 84-93.

Álvarez, E., De la Rosa, L., González, G., López, J., Olivas, F., Ramos, A. y Wall, A. (2015) Taninos hidrolizables; bioquímica, aspectos nutricionales y analíticos y efectos en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 31(1), pp. 55-66.

Álvarez, M., Castro, R., Gómez, I., Hevia, X., Rodríguez, J. (2004). Algunas consideraciones sobre las reacciones adversas por alimentos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 20(5-6), pp. 1-8.

Aparicio, G. y Repiso, T. (2004) Cap. 3 Clínica y diagnóstico de la hiperhidrosis primitiva En Callejas, M. y Grimalt, R. (Ed). Hiperhidrosis, diagnóstico y tratamientos actuales. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 25-27.

Arranz, S. (2012) Compuestos polifenólicos (extraíbles y no extraíbles) en alimentos de la dieta española: metodología para su determinación e identificación. Tesis de doctorado. Universidad Complutense de Madrid, pp. 5-21.

Arús, L., Boza, A., García, O. y Núñez, A. (2000) Cap. 17 Preformulación de crema y ungüento a partir de un extracto seco de la corteza de *Magnifera Indica* En J. Valderrama (Ed). Información tecnológica, volumen 11 número 4. La Serena: Centro de Información Tecnológica, pp. 125-129.

Ascencio, F. (2016). Estudio de las propiedades estructurales y vibracionales de nanopartículas de Bi_2O_3 , obtenidas a partir de ácido tánico. Tesis de doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, pp. 1-4

Austyn, J. y McPherson, G. (2013). Cap. 4 Inmunidad innata En Inmunología: conceptos y evidencias. Ciudad de México: McGraw Hill, pp. 133-136.

Bah, M., Gutiérrez, D., Muñoz, G., Ortiz, D. y Serrano, V. (2010). Contenido de sustancias antinutricionales de malezas usadas como forraje. Revista latinoamericana de química, 38(1), pp. 58-67.

Bahr, A., Carroll, G., Hedlung, C., Jhonson, A., Schulz, K., Seim, H., Welch, T. y Willard, M. (2009). Cap. 15. Cirugía del sistema tegumentario En Cirugía en pequeños animales. Barcelona: Editorial Elsevier Health Sciences, pp. 233.

Bajo, F. (2003). La terminología enológica del español en el S. XIX. Tesis de doctorado. Universidad Rovira i Virgili, pp. 622-624.

Baldizán, A., Clavero, T., Cova, L., Domínguez, C., García, D. y Medina, M. (2008) Caracterización nutritiva del follaje de seis especies forrajeras con énfasis en sus perfiles polifenólicos. Revista científica, 18(2) pp. 188-196.

Ballesteros, E., Jurado, R. y San Andrés, M. (2000) Toxicología animal originada por plantas (flora silvestre española). Madrid: Editorial Complutense, pp. 219-222.

Barros, C. (2009). Alimentos nuevos y nuevos ingredientes alimenticios y/o alimentarios según la Comunidad Europea. Actualizado semanalmente. Madrid: Editorial Visión Libros, pp. 255.

Bolet, M. y Socarras, M. (2010). Alimentación saludable y nutrición en las enfermedades cardiovasculares. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 29(3), pp. 353-363.

Borzutzky, A., Cabrera-Chávez, F., Canizalez-Román, A., Ontiveros, N., Valdez-Meza, E., Vergara-Jiménez, M. (2016). Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. *Allergologia et immunopathologia*. 44(6), pp. 563-570.

Bozzola, M. (2008) Cap. 18 Alergia a los alimentos y a los aditivos de los alimentos En Bellanti, J. (Ed). Alergia. Enfermedad multisistémica. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, pp. 204-211.

Bravo, L. (2003). Farmacognosia, Serie Farmacia actual. Madrid: Elsevier, pp. 19-21.

Brostoff, J., Male, D., Roitt, I. y Roth, D. (2007). Inmunología. Barcelona: Editorial Mosby, pp.373-380.

Burks, A., Davis, J., Grace, M., Guo, R., Kulis, M., Lila, M., Plundrich, N. y White, B. (2014) Novel strategy to create hypoallergenic peanut protein-polyphenol edible matrices for oral immunotherapy. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(29), pp. 7010-7021

Calvo, J. (2011). Cap. 5 Aditivos En Pinturas y recubrimientos: Introducción a su tecnología. Madrid: Editorial Díaz de Santos, pp. 130-132.

Case, C., Funke, B. y Tortora, G. (2007). Cap. 16 Inmunidad innata: defensas inespecíficas del huésped y Cap. 17 Inmunidad adquirida: defensas específicas del

huésped En Introducción a la microbiología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 475-496 y 503-522.

Castillo, E. y Martínez, I. (2007) Cap. 3 Principios activos de los metabolitos En Manual de fisioterapia. Barcelona: Editorial Elsevier, pp. 33-38.

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria en niños. Ciudad de México: CENETEC, pp. 7 y 24.

Chen, H., Li, X., Tang, R., Tong, P., Wu, Z., Xiong, F., Yang, A. y Zhou, N. (2016). Allergen composition analysis and allergenicity assessment of Chinese peanut cultivars. Food chemistry, 196, pp. 459-465.

Choi, S. (2007). Bacterial skin infections En Arndt, K. y Hsu, J. (Ed). Manual of dermatologic therapeutics. Philadelphia: Lippincott Willims & Wilkins, pp. 31-40.

Chung, S. y Champagne, E. (2009) Reducing the allergenic capacity of peanut extracts and liquid peanut butter by phenolic compounds. Food chemistry, 115(4), pp 1345-1349.

Chung, S. y Reed, S. (2012) Removing peanut allergens by tannic acid. Food chemistry, 134(3), pp. 1468-1473.

Cisneros, M., Covarrubias, R., Domínguez, M., Góngora, M., Huerta, R., Iduñate, F., Juan, M., Medina, A., Mendoza, D., Romero, S. y Zárata, M. (2015) Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Revista Alergia México, 62(1), pp. 28-40.

Clínica DAM (2016). Pruebas de alergia. Madrid.

Comisión del Codex Alimentarius. (2003). Informe de la 25ª reunión del comité del códex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales. Recuperado el día 02 de septiembre de 2016 de <http://www.fao.org/docrep/meeting/008/j1464s/j1464s00.htm>

Cotillo, P. (2004). Atención farmacéutica, Serie Ciencias de la salud. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, pp. 85-86 y 171.

Dartois, A., Fraysseix, M. y Fricker, J. (2004). Las preocupaciones que ocasiona el niño En Guía de la alimentación del niño: de la concepción a la adolescencia. Madrid: Ediciones AKAL, pp. 433-434.

Díaz, A., Herrerías, J. y Jiménez, M. (1996). Tratado de hepatología, serie Medicina, 1(54). Sevilla: Universidad de Sevilla, pp. 484-485.

Diéguez, I., Maselli, J. y Reyes, T. (2013). Cap. 12 Alergias alimentarias En Astiasarán, I., Cuervo, M. y Martínez, A. (Ed). Alimentación hospitalaria: Fundamentos. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, pp. 201-217.

Eisner, R., García, P., Knox, K., Medina-Ramón, A., M'Hiri, N., Manach, C., Neveu, V., Pérez-Jiménez, J., Rothwell, J., Scalbert, A. y Wishart, D (2013) Phenol-Explorer 3.0: una importante actualización de la base de datos de Phenol-Explorer para incorporar los datos sobre los efectos de la elaboración de alimentos en el contenido de polifenoles. Recuperado el día 10 de septiembre de 2016 de <http://phenol-explorer.eu/>.

Estrada, L. (2012). Efecto limitante de la glicoproteína P como transportador intestinal de eflujo en la absorción oral y biodisponibilidad de fármacos. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.

European Food Information Council. Bruselas, Bélgica. Última fecha de actualización 02/06/2016. Recuperado el día 20 de septiembre de 2016a de <http://www.eufic.org/article/es/artid/Polifenoles/>.

European Food Information Council. Bruselas, Bélgica. Última fecha de actualización 24/08/2016. Recuperado el día 02 de septiembre de 2016b, de <http://www.eufic.org/article/es/nutricion/alimentos-funcionales/expid/basics-alimentos-funcionales/>

Fernández, B. y Lamas, J. (2007). Cap. 7 Inflamación En Cañete, J., Blanco, F. y Pablos, J. (Ed). Técnicas de investigación básica de reumatología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 91-97.

Fernández, I., Fuentes, A., García, E. (2015). Determinación de polifenoles totales por el método de Folin-Ciocalteu. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia, pp. 2-4.

Ferrándiz, F. (1987) Interacción o lesión bioquímica. Disfunción hepática En Cascales, M. y Ferrándiz, F. (Ed). Aspectos bioquímicos y farmacológicos en disfunciones hepáticas. Madrid: Editorial CSIC-CSIC Press, pp. 49-55.

Festy, D. (2007) Cap. 4 Lo que los antioxidantes pueden hacer por nosotros En Antioxidantes. Guía práctica. Barcelona: Ediciones Robinbook, pp. 182-183.

Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2017). FAOSTAT Food and agricultural commodities production. Recuperado el día 27 de enero de 2017a, de http://www.fao.org/faostat/en/#rankings/countries_by_commodity

Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2017). Fichas técnicas. Procesado de diversos productos. Recuperado el día 11 de mayo de 2017b, de <http://www.fao.org/3/a-au171s.pdf>

Forbes, B., Sahm, D. y Weissfeld, A. (2009). Cap. 3 Interacciones huésped-microorganismo En Diagnóstico microbiológico. 12a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 32-34.

Ganong, W. (1991). Cap. Inmunidad, infección e inflamación En Fisiología Médica. Ciudad de México: Editorial El manual moderno, pp. 69-77.

Gao, Y., Lin, D., Su, Y., Wang, J., Yang, S., Yang, X., Zhang, Y., Zheng, J. y Zhou, Y. (2013) Peanut allergy, allergen composition and methods of reducing allergenicity: a review. International Journal of Food Science, 2013, pp. 1-8.

García, A., González, E. y Merino, B. (2013). Cap. 3 Aproximaciones terminológicas En Guía informativa: alergia a alimentos y/o látex en los centros educativos Escolarización segura. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, pp. 19-22.

García, C., Morales, M., Troncoso, A. y Villano D. (2012). Cap. 32 Alergia alimentaria En García, M., Morales, M., Troncoso, A. y Villaño, D. (Ed). Alergia alimentaria: Toxicología alimentaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, pp. 581-584.

García, D. (2004) Principales factores antinutricionales de las leguminosas forrajeras y sus formas de cuantificación. Pastos y forrajes, 27(2), pp. 101-116.

García, F. (1997). Células que responden contra los antígenos En Fundamentos de inmunología. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México, pp. 122-128.

García, H. (1991). Cap 12 Cacahuates y semillas En Cocina prehispánica mexicana: la comida de los antiguos mexicanos. Ciudad de México: Panorama Editorial, pp. 141-143.

García, M. y Ortells, M. (2001). Cap. 53 Hipertermia. Golpe de calor En Torres, L. (Ed). Tratado de cuidados críticos y emergencias II. Madrid: Arán Ediciones, pp. 1688-1689.

Garg, A. (2015) Cap. 22 Polyphenols for cholesterol management En Dyslipidemias: Pathophysiology, evaluation and management. Nueva York: Editorial Humana Press, pp. 371-376.

Gil, A. (2010) Cap. 7 Frutas y productos derivados En Tratado de nutrición: composición y calidad nutritiva de los alimentos, tomo II. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 173-175.

Gimeno, E. (2004) Compuestos fenólicos. Un análisis de sus beneficios para la salud. Revista OFFARM, 23(6), pp. 80-84.

Granado, A. (2010) Estudios de los mecanismos de acción molecular de polifenoles de la dieta en cultivos celulares y animales de experimentación. Tesis de doctorado. Universidad Complutense de Madrid, pp. 39-50.

Illera, M., Illera, J., Illera, J. (2000) Vitaminas y minerales. Edición ilustrada. Madrid: Editorial Complutense, pp. 19-23.

Isaza, J. (2007). Taninos o polifenoles vegetales. *Scientia Et Technica*, 13(33), pp. 13-18.

Jeeva, S., Kanaga, N., Sankar, P. y Sathya, R. (2013) Antioxidant properties of phlorotannins from brown seaweed *Cystoseira trinodis* (Fosskal) C. Agardh. *Arabian Journal of Chemistry*, pp. 1-7.

Koivikko, R. (2008). Brown algal phlorotannins. Improving and applying, chemical methods. Universidad de Turku, Publicaciones Annales Universitatis Turkuensis, Serie SER (381), pp. 11-19.

Kumar, J. y Surh, Y. (2005) Resveratrol as an anti-inflammatory agent En Aggarwal, B., Shishodia, S. (Ed). *Resveratrol in health and disease*, serie *Oxidative stress and disease*. Florida: CRC Press, pp. 631-641.

Lassaigne, J. (2008). Tratado completo de química, considerada como ciencia accesoria al estudio de la medicina, de la farmacia y de la historia natural, volumen 3. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, pp. 67-68.

Lénárt, G. (2015) *Alcalinización con alimentos crudos*. Madrid: Editorial EDAF, pp. 3-5.

Lessof, M. (2006). *Alergia e intolerancia a los alimentos*. Zaragoza: Editorial Acribia, pp. 94-96.

Márquez, D. y Suárez, A. (2008) El uso de taninos condensados como alternativa nutricional y sanitaria en rumiantes. *Revista de Medicina Veterinaria*, (16), pp. 87-109.

Monge, L. (1994) *Cultivo del maní*, Número 3 de los cultivos básicos de Costa Rica. Segunda reimpresión. Costa Rica: Editorial EUNED, pp. 103-108.

Montoya, C., Patiño, P. y Rugeles, M. (2009). Cap. 5 Mecanismos efectores de las células fagocitarias mononucleares En *Inmunología. Una ciencia activa*. Antioquia: Editorial Universidad de Antioquia, pp. 126-154.

Moret, Y. (1997) Vitamina C: influencia que ejerce en la cicatrización y alteraciones en la cavidad bucal. Caracas: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela, pp. 23-26.

Müller-Esterl, W. (2008). Cap. 44 Biosíntesis de los aminoácidos y del hemo En Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. Barcelona: Editorial Reverté S.A., pp. 593-598.

Negróni, M. (2009). Cap. 15 Inmunidad específica, adaptativa o adquirida. En Microbiología estomatología. Fundamentos y guía práctica. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, pp. 181-12.

Nutsch, W. (2005). Cap. 2 Materiales y su elaboración En Tecnología de la madera y el mueble. Barcelona: Editorial Reverte, pp. 134-138.

Parham, P. (2006). Cap. 1 Elementos del sistema inmunitario y su papel en la defensa En Inmunología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 17-20.

Pawlina, W. y Ross, M. (2007) Cap. 18 Aparato digestivo II: hígado, vesícula biliar y páncreas En Histología, Texto y atlas color con biología celular y molecular. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, pp. 631-632.

Pérez, M. (2013). Tema 9 La vía del ácido shikímico En Claramunt, R., Farrán, M., Gutiérrez, D., López, C. y Pérez, M (Ed). Química bioorgánica y productos naturales. Madrid: Editorial UNED, pp. 289-290.

Pitchford, P. (2007). Sanando con alimentos integrales: tradiciones asiáticas y nutrición moderna. Berkeley: North Atlantic Books, pp. 69-690.

Polat, G., Sari, F., Türkmen N. y Velioglu, Y. (2009) Antioxidant and antibacterial activities of various extracts and fractions of fresh tea leaves and green tea. Tari Bilimleri Dergisi, 15(4), pp. 371-378.

Pollán, J. (1999). Capítulo 36 Efectos adversos de los alimentos: alergia e intolerancia En Gallego, A., Hernández, M. Tratado de nutrición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, pp. 557-559.

Primo, E. (1994). Cap. 16 Éteres, halohidrinas, epóxidos, polialcoholes, poliéteres En Química orgánica básica y aplicada: de la molécula a la industria, volumen 1. Barcelona: Editorial Reverté, S.A., pp. 379-372.

Ramírez, R. y Soto, N. (2016). Estudios pre-clínicos y clínicos, COFEPRIS. Ciudad de México. Última fecha de actualización 02/06/2016. Recuperado el día 04 de octubre de 2016 de <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>.

Rebolo, S. (2007). Estudio de la composición polifenólica de vinos tintos y gallegos con D.O.: Ribeiro, valdeorras y ribeira sacra. Tesis de doctorado. Universidad de Santiago de Compostela

Repetto, M. (1997) Cap. 10 Antagonistas y antídotos En Toxicología fundamental. 3ª Edición ilustrada. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, pp. 283.

SAGARPA (2015). El cacahuete, nutritivo y delicioso. INAI

Salvador, J. y Escalada, J. (2014) Cap. 17 Fármacos secretagogos de insulina En Tébar, F. y Escobar, F. (Ed). La diabetes mellitus en la práctica clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 141-148.

Sancho, M. y Mach, N. (2015) Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. Nutrición Hospitalaria, 3, pp. 535-551.

Segarra, E. (2006) Cap. 11 El hígado y la vesícula biliar En Fisiología de los aparatos y sistemas. Cuenca: Universidad de Cuenca, pp. 111-115.

Serra, A. (2012) Polyphenol metabolism: from in vitro to in vivo approaches. Tesis de doctorado. Universidad de Lérida, pp. 25-39.

Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera SIAP. (2015). Anuario estadístico de la producción agrícola. Recuperado 27 de enero de 2017, http://infosiap.siap.gob.mx/aagricola_siap_gb/ientidad/index.jsp

Siachoque, H. (2006). Cap. 3 Órganos linfoides En Inmunología. Diagnóstico e interpretación de pruebas de laboratorio. Bogotá: Centro Editorial Universidad del Rosario, pp. 30-31.

Spong, T. y Peterson V. (2003) La combinación de los alimentos. Madrid: Ediciones Robinbook, 99-100 y 175-176.

Staszewski, M. (2011). Impacto de la interacción entre polifenoles de té verde y proteínas del lactosuero sobre las propiedades biológicas y funcionales de las mezclas. Tesis de doctorado. Universidad de Buenos Aires, pp. 43-48.

Vidal, J. (2006). Cap. 18. Inmunidad natural. En Psiconeuroinmunología Volumen 1. Barcelona: Editorial UBe, pp. 52-53.

Wagner, P. (2006). Inert reassessment – tannin. Washington: United States Environmental Protection Agency. (pp. 1-13.

Watson, R., Preedy, V. y Zibadi, S. (2013) Cap. 20 Polyphenol antioxidants from natural sources and contribution to health promotion En Polyphenols in human health and disease volumen 1. California: Editorial Elsevier, pp. 255-260.

Welsch, U. (2008). Cap. 4 Células de la sangre En Histología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 209-217.

Williamson, G. y Holst, B. (2008) Dietary reference intake (DRI) value for dietary polyphenols: are we heading in the right direction? British Journal of Nutrition, 99(S3), pp. S55-S58.

Wiseman, M. (2009) Cap. 83 Transtornos de las glándulas sudoríparas apocrinas En Fitzpatrick, T. (Ed). Dermatología en medicina general, volumen 2. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, pp. 731.

Zapata, M. (1997). Apéndice Modulo I En Basílico, J., Freyre, L., Gómez. R., González, A., Lurá, M. y Sarsotti, P (Ed). Introducción al estudio de la micología. Argentina: Universidad Nacional del Litoral, pp. 54-56.