



REVISIÓN

Las cícadas y su relación con algunas enfermedades neurodegenerativas

E. Rivadeneyra-Domínguez^{a,*} y J.F. Rodríguez-Landa^{a,b}

^a Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

^b Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

Recibido el 4 de marzo de 2013; aceptado el 16 de marzo de 2013

Accesible en línea el 30 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Cícada;
Neurotóxico;
Enfermedad neurodegenerativa;
Metilazoximetanol;
Alimento alternativo;
Alteración motriz

Resumen

Introducción: Las cícadas son plantas que en algunas partes del mundo son empleadas como alimento fresco o materia prima para la elaboración de harina con alto valor nutricional. Sin embargo, contienen principios activos como metilazoximetanol, β -metilamino-L-alanina, β -oxalilamino-L-alanina y cicasina, entre otros, que pueden producir efectos neurotóxicos. El consumo de cícadas y sus derivados se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas, como el complejo demencia-parkinsonismo-esclerosis-lateral amiotrófica y otras enfermedades caracterizadas por alteraciones en la motricidad. Por lo tanto, no debemos perder de vista que todo producto, aunque sea de origen natural, puede ser benéfico o perjudicial para la salud, lo cual dependerá de sus componentes químicos y de la vulnerabilidad de quienes los consumen.

Desarrollo: Se realizó un análisis de la literatura sobre las propiedades neurotóxicas de las cícadas y su asociación con enfermedades neurológicas, con el fin de proporcionar información estructurada a la población para contribuir a la prevención de problemas de salud en quienes interactúan con estas plantas.

Conclusión: Las cícadas contienen neurotóxicos que contribuyen al desarrollo de enfermedades neurológicas cuando son ingeridas inadecuadamente, por lo que debemos considerar que si bien algunos vegetales pueden tener un alto valor nutricional y subsanar el déficit alimentario en las poblaciones vulnerables, también pueden ser tóxicos e impactar negativamente sobre la salud. © 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cycad;
Neurotoxic;
Neurodegenerative disease;

Cycads and their association with certain neurodegenerative diseases

Abstract

Introduction: Cycads are ornamental plants that in some parts of the world are used as fresh food or raw material for producing flour with a high nutritional value. However, they also contain active compounds, including methylazoxymethanol, β -methylamino-L-alanine, β -alanine-L-oxalylamino and cycasin, which may produce neurotoxic effects. Some studies have

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edrivadeneira@uv.mx (E. Rivadeneyra-Domínguez).

Methylazoxymethanol;
Alternative food;
Motor impairment

associated consuming cycads and their derivatives with neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis/Parkinsonism dementia complex, and other diseases characterised by motor impairment. Therefore, we must not forget that any product, no matter how natural, may present health risks or benefits depending on the chemical compounds it contains and the susceptibility of those who consume it.

Development: We completed a literature analysis to evaluate the neurotoxic properties of cycads and their association with neurological diseases in order to provide structured scientific information that may contribute to preventing health problems in people who use these plants.

Conclusion: Cycads contain neurotoxic compounds that may contribute to the development of neurological diseases when ingested improperly. We must be mindful of the fact that while some plants have a high nutritional value and may fill the food gap for vulnerable populations, they can also be toxic and have a negative impact on health.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las cícadas son plantas con semillas desnudas, consideradas fósiles vivientes dado que desde su aparición en la era mesozoica se han mantenido hasta nuestros días en diferentes regiones del mundo. Se han descrito aproximadamente 185 especies de cícadas, de las cuales la mayoría son endémicas. Estas plantas son ornamentales debido a sus características exóticas, pero también son empleadas como fuente de alimento por el ser humano. Debido al uso irracional y a sus complejos ciclos reproductivos, muchas cícadas se encuentran amenazadas o en peligro de extinción, por lo cual su comercio internacional es regulado por la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Flora y Fauna Silvestre (CITES). No obstante, las semillas de algunas cícadas son utilizadas como alimento fresco o como materia prima para la elaboración de harinas con alto valor nutricional¹, pero contienen cantidades significativas de principios activos con alta toxicidad². En este sentido, se ha encontrado la asociación entre el consumo de semillas de cícadas y sus derivados con alteraciones motrices y electroencefalográficas en animales de experimentación (tabla 1) y en el ser humano se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas como el complejo demencia-parkinsonismo-esclerosis-lateral amiotrófica (DPELA) y otras enfermedades de la motricidad^{2,3}. Entre los principios activos con actividad neurotóxica identificados en las semillas de cícadas se encuentra el metilazoximetanol (MAM), β -metilamino-L-alanina (L-BMAA), β -oxalilamino-L-alanina (L-BOAA) y cicasina, entre otras. Estas sustancias también han servido como herramienta para explorar la posible etiología del DPELA que se presentó con alta frecuencia entre los nativos de la isla de Guam, quienes incluían en su dieta algunos derivados de cícadas³. Por consiguiente, el presente trabajo revisa la relación entre los tóxicos de las cícadas y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, con la finalidad de informar a la población y alertar de algún problema de salud en quienes interactúan con estas plantas.

Tabla 1 Principales compuestos con actividad tóxica identificados en algunas cícadas

Compuesto	Efecto
Metilazoximetanol	Inhibe la síntesis de proteínas a nivel celular. Daña el ADN en neuronas, produce apoptosis y hepatotoxicidad. Daña el epitelio nasal en ratones. Produce carcinogénesis. En la rata produce actividad electroencefalográfica característica de un estatus epiléptico, incoordinación motriz y reduce el número de neuronas en el área CA1 del hipocampo ^{4,7,10,11,29}
β -metilamino-L-alanina	Produce excitotoxicidad al interactuar con receptores a glutamato y disfunción de neuronas corticales y motoneuronas. Produce pérdida de la memoria y la atención, alteraciones en el habla, ataxia, confusión y desorientación. Además de convulsiones y neurodegeneración ^{15-17,23}
β -oxalilamino-L-alanina	Inhibe la actividad enzimática mitocondrial y el complejo I mitocondrial. Produce efectos excitotóxicos al interactuar con receptores para glutamato. Produce vacuolización e hinchamiento del axón y dendritas del tálamo, hipocampo, corteza y cerebelo ¹⁹

Tabla 2 Algunos efectos asociados al consumo de semillas de cícadadas o sus derivados en animales de experimentación

Cícadada	Efecto
<i>Cycas circinalis</i>	En monos, el consumo de harina elaborada con semillas de esta cícadada produjo alteraciones en los patrones motores y signos de daño neurológico ²²
<i>Dioon spinulosum</i> <i>Dioon edule</i>	En la rata, el extracto acuso elaborado con semillas de esta cícadada produce hipoactividad motriz en campo abierto e incoordinación motora en la prueba de nado forzado, caracterizado por giros sobre su propio eje sin mantener el nado normal ²⁸ En la rata, el consumo del cotiledón o la escleroteca cruda, así como la semilla liofilizada de esta cícadada, produce hipoactividad en campo abierto y actividad electroencefalográfica onda-espiga en estructuras cerebrales como el hipocampo y el núcleo septal medial ²⁹ En el ganado vacuno, la ingesta de esta cícadada produce pérdida de coordinación motriz de las extremidades posteriores. Las toxinas se acumulan en el cuerpo del ganado y a largo plazo se debilitan progresivamente y, eventualmente, mueren ³⁴

Desarrollo

Componentes químicos de las cícadadas y sus efectos neurotóxicos

Las cícadadas sintetizan y almacenan diversos principios activos con actividad neurotóxica y carcinogénica (tabla 2); entre ellos, se encuentran glucósidos como el MAM⁴. Este principio activo es liberado del glucósido principal mediante procesos enzimáticos durante la digestión. La cicasina, un β -D-glucósido del MAM, también ha sido identificada en las cícadadas^{5,6}. La cicasina es el glucósido más común en todos los géneros de cícadadas, aunque también existen otros en menor proporción, como la macrozamina y la neocicasina. La parte tóxica de la cicasina es el grupo metilazometoxi presente en su estructura, el cual es liberado como MAM, al ser metabolizado en el aparato digestivo por la enzima β -glucosidasa derivada de la fauna bacteriana normal del intestino delgado. Por esta razón, la cicasina solo ejerce su efecto tóxico cuando es ingerida por vía oral⁷. El MAM deriva del metabolismo de la macrozamina, tiene capacidad tóxica y carcinógena muy alta debido a la presencia del grupo *azo* en su estructura química. Este compuesto a nivel celular inhibe la síntesis de proteínas y afecta al ADN de las neuronas vulnerables llevándolas a procesos apoptóticos. El

botánico Knut Norstog⁸ observó que las cícadadas endémicas de la Isla de Guam producen grandes cantidades de polen, el cual contiene altas concentraciones de cicasina y L-BMAA. Cuando el polen entra en contacto con el epitelio nasal, la cicasina y otras toxinas pueden ser transportadas hasta el tejido cerebral y producir ahí sus efectos neurotóxicos⁹. En ratones, la administración intranasal de MAM daña al epitelio olfatorio¹⁰ y a largo plazo afectar el tejido cerebral. Estos hallazgos sugieren que el sistema respiratorio podría ser también una ruta de ingreso de las toxinas de las cícadadas al organismo; por lo tanto, al estar expuestos ambientalmente por periodos prolongados, al polen de estas cícadadas, se pueden acumular altas concentraciones de la toxina en el epitelio nasal y cerebral. La cicasina es el azoxiglucósido más ampliamente estudiado a nivel toxicológico y ha permitido el estudio de la mutagenicidad y carcinogenicidad de otros azoxiglucósidos, tales como la macrozamina y las neocicasinas¹¹. Los azoxiglucósidos son un riesgo mutagénico cuando son ingeridos, debido a que la fauna intestinal puede deglucosilarlos y hacerlos altamente tóxicos³. La carcinogenicidad de algunos compuestos de las cícadadas en el ser humano se ha apoyado en los resultados de laboratorio, en los que la cicasina y el MAM son carcinogénicos en varios órganos y en diversas especies^{12,13}. No obstante, algunos estudios no han encontrado asociación entre el consumo de la harina de cícadadas y la carcinogenicidad¹⁴, pero estos estudios no excluyen la posibilidad de que en otras muestras de harina o en otros alimentos derivados de las cícadadas se encuentren esos tóxicos, poniendo en riesgo la salud de quienes los consumen.

El medio más frecuente de exposición a los tóxicos de las cícadadas en humanos es a través de alimentos preparados con esta planta. Aunque cuando las cícadadas y sus derivados son preparados adecuadamente, la concentración de azoxiglucósidos puede ser baja. Por el contrario, si las cícadadas son procesadas inadecuadamente podrían generar daños sobre la salud debido a sus efectos tóxicos.

Las cícadadas también contienen otro principio activo con actividad neurotóxica, el L-BMAA, un aminoácido no proteico con estructura química semejante al glutamato que es reconocido por los receptores NMDA. Dicho aminoácido se encuentra en las semillas de *Cycas circinalis* (*C. circinalis*), incluso se ha detectado en la harina elaborada a partir de sus semillas¹⁵. A pesar de que a la fecha no se conoce en su totalidad la actividad del L-BMAA sobre el organismo, diversos estudios muestran su excitotoxicidad al interactuar con receptores para glutamato. Las personas intoxicadas con L-BMAA desarrollan disfunción cortical y de las motoneuronas (una característica de la enfermedad de Parkinson), así como anomalías a nivel conductual, asociadas a la degeneración de las motoneuronas¹⁶. Los efectos del L-BMAA en el SNC se establecen a través de sus acciones anticolinérgica, produciendo alteraciones conductuales, con síndromes característicos que incluyen la pérdida de la memoria y la atención, alteraciones en el habla, ataxia, confusión y desorientación¹⁷; es decir, se remedan algunas de las alteraciones típicas de los pacientes con Alzheimer¹⁸.

Otra toxina presente en *C. circinalis* es el L-BOAA, el cual disminuye la actividad enzimática mitocondrial (NADH-deshidrogenasa y lactato deshidrogenasa) y produce una marcada inhibición del complejo I mitocondrial¹⁹. El L-BOAA posee alta afinidad por los receptores para

glutamato, especialmente por los AMPA, lo cual le confiere su excitotoxicidad. Algunos datos señalan que la presencia de L-BOAA produce vacuolización, hinchamiento del axón y de las dendritas de neuronas del tálamo y, en menor grado, del hipocampo, la corteza y el cerebelo, lo cual produce un proceso de neurodegeneración¹⁹. Lo anterior muestra la capacidad neurotóxica de los componentes activos de las cicadas, que en conjunto podrían contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas asociadas a su consumo.

Las cicadas y su relación con enfermedades neurodegenerativas

Durante años, el estudio de las enfermedades endémicas en poblaciones particulares, se ha tomado como una oportunidad para identificar la etiología y los mecanismos que subyacen a una determinada enfermedad. Tales «experimentos naturales», como se les ha denominado, son paradigmas que han permitido resolver problemas etiológicos y epidemiológicos de algunos trastornos^{13,20}. La búsqueda sistemática de factores y mecanismos desencadenantes de desórdenes neurodegenerativos queda ejemplificada en el Pacífico Occidental. Después de la Segunda Guerra Mundial, se popularizó el consumo de «paniques» elaborados con harina de semillas de *C. circinalis* en la isla de Guam. A partir del consumo de estos alimentos se presentó una de las epidemias más fuertes, denominada demencia de Guam²⁰. En este sentido, Whiting¹² fue la pionera en el estudio de la relación entre los neurotóxicos de las cicadas y la demencia de Guam. La búsqueda de los factores desencadenantes de la neurodegeneración identificada en los nativos de la isla de Guam llevó a Vega y Bell²¹ a identificar en las semillas de *C. circinalis* un aminoácido no proteico al cual denominaron L-BMAA. En la década de los setenta, diversos grupos de investigadores se dieron a la tarea de identificar otros principios activos en la semilla de las cicadas, que contribuían a la neurotoxicidad; así identificaron los glucósidos MAM y β -D-glucósido de esterol. Durante la década de los ochenta, Steele y Guzmán evaluaron los efectos neurotóxicos del L-BMAA contenido en la harina de *C. circinalis*, sobre la actividad motora de algunas especies de monos. Ellos encontraron alteraciones en los patrones motores de los animales intoxicados con este principio activo²². Duncan et al.²³ realizaron una serie de estudios para cuantificar la cantidad del neurotóxico 2-amino-3-(metilamino)-propanoico (L-BMAA) en la harina de semilla de *C. circinalis* provenientes de la isla de Guam. En ese estudio, encontraron que más del 87% del contenido de L-BMAA fue eliminado durante la preparación de la harina, por lo cual descartaban que la harina de *C. circinalis* pudiera ser la causa de la degeneración paulatina de las neuronas en la DPELA identificada en Guam. En este sentido, se hipotetizó que el detonante real de las enfermedades neurodegenerativas identificadas en la isla podría deberse a un efecto de bioacumulación de los neurotóxicos de las cicadas²⁴. Los habitantes de la isla de Guam incluían en su dieta la ingesta de murciélagos frugívoros que se alimentaban básicamente de semillas de cicadas, los cuales acumulaban en su carne grandes cantidades de metabolitos tóxicos, los cuales eran transferidos al ser humano cuando los murciélagos eran ingeridos²⁵. Esto puede tener cierto sustento debido a que se ha demostrado que la incidencia

de ELA y del complejo demencia-parkinsonismo ha disminuido en la medida en que el consumo de murciélagos se ha reducido en la isla de Guam²⁵. A pesar de los diversos estudios que han tratado de explicar el origen del endemismo de la enfermedad que desarrollan los nativos de Guam —la cual es progresiva con síntomas similares a los de la enfermedad de Lou Gehrig o ELA, acompañada o no por demencia en sus etapas finales—, a la fecha no hay datos concluyentes al respecto, pero la participación de los componentes tóxicos de las cicadas tampoco ha sido descartada.

Derivado de eso estudios, se identificó que el L-BMAA actúa como agonista de receptor a glutamato, lo cual causa excitotoxicidad, convulsiones y neurodegeneración¹⁵. En efecto, cuando el L-BMAA es aplicado intracerebroventricularmente en ratas se produce un deterioro de la actividad motora, llegando incluso a incapacitarlas para la locomoción²⁶. Un dato sobresaliente fue identificar que el L-BMAA puede ser producido por cianobacterias del género *Nostoc*, las cuales son simbiosis de las raíces y semillas de las cicadas²⁴, lo cual podría explicar también el alto contenido de este aminoácido en las raíces de las cicadas. Coincidentemente, en Canadá, se han reportado pacientes con Alzheimer asociado a un alto contenido de L-BMAA producido por la contaminación del agua con cianobacterias²⁷. Lo anterior hace pensar que posiblemente las enfermedades neurodegenerativas asociadas al consumo de cicadas se deba entonces a altas concentraciones de L-BMAA o algunos otros neurotóxicos, lo cual aún sigue siendo explorado.

Estudios sobre el efecto neurotóxico de las semillas de *Dioon spinulosum* y el metilazoximetanol

A partir de estudios de nuestro grupo de trabajo, se sustenta la hipótesis de que las semillas de cicadas producen alteraciones motoras, posiblemente asociadas a un daño neuronal. En una serie de estudios en la rata fue identificado que la ingesta crónica (40 días) de un extracto acuoso de semillas de *Dioon spinulosum* (*D. spinulosum*) produce alteraciones en los patrones motores en campo abierto, mientras que cuando las ratas son forzadas a nadar despliegan la conducta de giro sobre su propio eje y son incapaces de mantener el equilibrio para ejecutar el nado normal²⁸. Lo anterior sugiere alteraciones en el control motor de las extremidades de la rata que le impiden mantener el equilibrio, posiblemente debido a los principios activos tóxicos de las semillas de esta cicada. En efecto, nuestros resultados son consistentes con reportes previos donde fue identificado que la alimentación de ratas con semillas de *D. spinulosum* promueve alteraciones motoras en campo abierto, lo cual estuvo asociado a cambios en la actividad electroencefalográfica²⁹, caracterizados por ondas de alto voltaje y ondas de alta frecuencia típicas de un estatus epiléptico. Interesantemente, estos efectos sobre la actividad motriz y electroencefalográfica fueron reproducidos por la administración cortical del MAM²⁹, lo cual sugiere que este principio activo, sin descartar la participación de otros, podría ser el responsable del daño neuronal y, por consiguiente, de la alteración conductual. En este sentido, las alteraciones en los patrones motores de las ratas asociadas al consumo de semillas de cicadas son prevenidas por la administración

conjunta de progesterona²⁸, un neuroesteroide con probada propiedad neuroprotectora a nivel clínico y experimental³⁰.

En otra serie de estudios, se evaluó el efecto de la microinyección del MAM en el área CA1 del hipocampo, sobre los patrones de nado en la rata Wistar. Como era de esperar, la administración de MAM en el hipocampo produjo deterioro progresivo de la actividad motora de las ratas: incrementó la conducta de giro sobre su propio eje y el tiempo de hundimiento durante la prueba, lo cual fue semejante al efecto producido por la microinyección de glutamato³¹. Adicionalmente, los animales que recibieron la microinyección de MAM o glutamato tuvieron un menor número de neuronas en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo, con respecto a un grupo control³¹. Lo anterior señala que ambas sustancias producen daño neuronal posiblemente por sus efectos excitatorios, lo cual podría estar relacionado con las alteraciones motoras asociadas a la ingesta de cícadasy sus derivados.

Comentarios finales y consideraciones

Las cícadasy son plantas catalogadas como fósiles vivientes que han sobrevivido a innumerables cambios climatológicos. Estas plantas contienen neurotóxicos, entre los cuales destacan la cicasina, macrozamina, MAM, L-BMAA y L-BOAA, los cuales están relacionados con enfermedades neurológicas como ELA, Parkinson y Alzheimer. Es a partir de 1960 cuando surge una serie de estudios enfocados a buscar el agente causal de la DPELA entre los nativos de la isla de Guam. Para ese entonces, la enfermedad era llamada la *epidemia del siglo*, catalogándose como de alto riesgo para las personas que seguían los hábitos y las costumbres del Pacífico Occidental, relacionados con el consumo de cícadasy sus derivados. Los fenómenos epidemiológicos tenían magnitudes inimaginables llegando a presentarse casos de familias enteras enfermas, no importando la edad ni otros factores como la desnutrición o la exposición a agentes infecciosos. Los individuos afectados se aislaban debido a las limitaciones de la enfermedad, incluso su autorreconocimiento se veía afectado. Actualmente, las evidencias sugieren que esas enfermedades neurológicas podrían ser causadas por las neurotoxinas de la harina elaborada a partir de la semilla de cícadasy. Con este descubrimiento y los importantes avances tecnológicos en el siglo pasado y en el actual, se ha logrado identificar neurotóxicos que podrían estar implicados en el caso. La introducción de mutaciones selectivas y la utilización de modelos animales (las ratas son las que mejor han funcionado), es decir, la emulación de algunas de las características de la DPELA han ayudado a extender parte del conocimiento de dicho padecimiento y acercarse al mecanismo desencadenante. La demencia de Guam, en algún momento de la historia, fue la epidemia de deterioro cognitivo y motor más frecuente entre las enfermedades neurodegenerativas. La conclusión es clara; muchos países en vías de desarrollo están expuestos a un proceso de transición epidemiológica *sui generis*. En este mismo sentido, los procesos demenciales se han convertido en un problema de salud, por ello es importante realizar un análisis profundo de estos procesos abordándolos desde una amplia perspectiva que incluya aspectos clínicos, diagnóstico y, por supuesto, agentes causales. Es un hecho innegable que en materia de padecimientos relacionados con el cerebro hay mucho

que investigar y son justamente los países más expuestos a agentes neurotóxicos donde hay menos investigación acerca del tema. En lo que respecta a nuestro país, cabe mencionar que los estados de la república donde se ha utilizado a las semillas de cícada como sustituto del maíz son el norte de los estados de Veracruz y Oaxaca. Sin embargo, no se han reportado oficialmente ante la Secretaría de Salud y Asistencia brotes actuales de enfermedades neurodegenerativas en dichos estados. No obstante, de manera anecdótica, en esos estados se ha reportado que el ganado que se alimenta con hojas frescas de cícadasy desarrolla incoordinación motriz de las extremidades posteriores. Mientras que las personas que conviven con las cícadasy en ambientes cerrados, como los invernaderos, reportan cefalea y a largo plazo deterioro del funcionamiento hepático, los mixtecos del estado de Oaxaca (México) describen un padecimiento al que denominan «*enchalamamiento*», el cual se caracteriza por atrofia, deformación de las articulaciones y alteraciones músculo-esqueléticas, el cual es atribuido a un consumo inadecuado de las cícadasy². Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios epidemiológicos en los que se involucren neurólogos y otros especialistas para identificar en la población posibles manifestaciones neurológicas entre los consumidores de algún derivado de cícadasy.

Finalmente, con esta revisión es evidente que muchos de los productos naturales que pueden tener un alto valor nutricional y ser una alternativa para subsanar el déficit de alimentos en las poblaciones vulnerables, también pueden ser altamente tóxicos e impactar negativamente sobre la salud de quienes las consumen, cuando no son procesados adecuadamente. Lo anterior ha sucedido con otros vegetales como la yuca o casava, que por su fácil cultivo y adaptación a diversos climas, se ha estimulado su producción, a pesar de los reportes de que el consumo de esta planta procesada inadecuadamente puede estar asociado al desarrollo de enfermedades neurológicas^{32,33}. Por lo tanto, no debemos perder de vista que todo producto, aunque sea de origen natural, puede ser benéfico o negativo para el organismo, todo dependerá de sus componentes químicos y de la vulnerabilidad de quienes los consumen.

Conclusiones

Las cícadasy contienen neurotóxicos que contribuyen al desarrollo de enfermedades neurológicas cuando son ingeridas inadecuadamente, por lo que debemos considerar que si bien algunos vegetales pueden tener un alto valor nutricional y subsanar el déficit alimentario en las poblaciones vulnerables, también pueden ser tóxicos e impactar negativamente sobre la salud, principalmente sobre el desarrollo de enfermedades neurológicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mamay SH. Cycads: Fossil evidence of late Paleozoic origin. *Science*. 1969;164:295–6.
- Vovides AP, Astorga-González J, Aguilar PO, Aguirre-Fey D, Nicolade-Morejón F, Iglesias C. Genetic diversity and structure of the cycad *Zamia loddigesii* Miq. (Zamiaceae): Implications for evolution and conservation. *Bot J Linn Soc*. 2006;152:533–44.
- Brenner ED, Stevenson DW, Twigg RW. Cycads evolutionary innovations and the role of plant-derived neurotoxins. *Plant Sci*. 2003;8:445–52.
- Spatz M, Mc Daniel EG, Laqueur GL. Cycasin excretion in conventional and germ-free rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:417–22.
- Teas HJ. Cycasin synthesis in seirarctia echo (lepidoptera) larvae fed methylazoxymethanol. *Biochem Biophys Res Commun*. 1967;26:686–90.
- Rothschild M, Nash RJ, Bell EA. Cycasin in the endangered butterfly *Eumaeus atala* florida. *Phytochemistry*. 1986;25:1853–4.
- Hoffman GR, Morgan RW. Review: Putative mutagens and carcinogens in foods. V. Cycad azoxyglycosides. *Environ Mutagen*. 1984;6:103–16.
- Donaldson JS, Hill KD, Stevenson DW. Cycads of the world: An overview. En: Donaldson J, editor. *Cycads: Status, survey and conservation action plan*. Gland and Cambridge: IUCN/SSC Cycad Specialist Group IUNP; 2003. p. 3–8.
- Seawright AA. Directly toxic effects of plant chemicals which may occur in human and animal foods. *Nat Toxins*. 1995;3:227–32.
- Kisby G, Palmer V, Lasarev M, Fry R, Iordanov M, Magun E, et al. Does the cycad genotoxin MAM implicated in Guam ALS-PDC induce disease- relevant changes in mouse brain that includes olfaction? *Commun Integr Biol*. 2011;4:731–4.
- Kisby GE, Ellison M, Spencer PS. Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol beta-D- glycoside) and BMAA (Beta-N-methylamino-L- alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros. *J Neurol*. 1992;42:1336–40.
- Whithing MG. Toxicity of cycads. *Econ Bot*. 1963;17:271–302.
- Hirono I. Cycasin. En: Hirono I, editor. *Naturally occurring carcinogens of plant origin: Toxicology, pathology and biochemistry*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 3–24.
- Anderson FH, Richardson EP, Okazaki H, Brody JA. Neurofibrillary degeneration on Guam: Frequency in Chamorros and non Chamorros with no known neurological disease. *Brain*. 1979;102:65–77.
- Copani A. Beta-N-methylamino-L-alanine is a low affinity agonist of metabotropic glutamate receptors. *Neuroport*. 1990;2:609–11.
- Jkov ND, Srdjan L, Pavlovi D, Dusan C. Electrophysiological effect of beta-N-Methylamino-L-Alanine on retziuz nerve of the leech *Haemopsis sanguisuga*. *Science*. 1991;323:1256–7.
- Karnire S, Pai K, Shankar, Vijayalakshmi R. Billionfold difference in the toxic potencies of two excitatory plant amino acids, L-BOAA and L-BMAA: biochemical and morphological studies using mouse brain slices. *J Neurosci*. 1993;17:241–8.
- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2002;59:1737–46.
- Ross SM, Roy DN, Spencer PS. Beta-N-oxalylamino-L-alanine on glutamate receptors. *J Neurochem*. 1989;53:710–5.
- Hirono A, Malamud N, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam II. Pathological features. *Brain*. 1961;84:662–79.
- Vega A, Bell EA. α -amino- β -methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochemistry*. 1967;6:759–62.
- Steele JC, Guzman T. Observations about amyotrophic lateral sclerosis and the parkinsonism-dementia complex of Guam with regard to epidemiology and etiology. *Can J Neurol Sci*. 1987;14:358–62.
- Duncan MW, Kopin IJ, Crowley JS, Jones SM, Markey SP. Quantification of the putative neurotoxin 2- amino-3 (methylamino) propanoic acid (BMAA) in cycadales: Analysis of the seeds of some members of the family Cycadaceae. *J Anal Toxicol*. 1989;13:169–75.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:13380–3.
- Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: Implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology*. 2003;61:387–9.
- Chang YC, Chin SJ, Kao KP. Beta-N-methylamino-L-alanine (LBMAA) decreases brain glutamate receptor number and induces behavioral changes in rats. *Chin J Physiol*. 1993;36:79–84.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, et al. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:5074–8.
- Rivadeneyra-Domínguez E, Saavedra M, Rodríguez-Landa JF. El tratamiento con progesterona previene las alteraciones motoras inducidas por la intoxicación con semillas de cícada (*Dioon spinulosum*) en la rata macho. *Rev Toxicol*. 2009;26:36–40.
- Contreras CM, Saavedra MV, Martínez-Mota L, Ortiz M, Vázquez-Torres M. Crude preparations of *Dioon Spinulosum* dyer neurotoxicity: methylazoxymethanol produces petit mal seizures in susceptible individuals. *Phytomedicine*. 1998;5:227–33.
- Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotraum*. 2000;17:367–88.
- Saavedra M, Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF. Alteraciones motoras inducidas por la microinyección intrahipocámpal de metilazoximetanol en ratas macho forzadas a nadar. *Arch Neurocién (Méx)*. 2011;16:186–92.
- Adamolekun B. Neurological disorders associated with cassava diet: a review of putative etiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2011;26:79–85.
- Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF, Salas-Montero DR. ¿Neuropatía atáxica tropical y konzo asociadas al consumo excesivo de yuca? *Arch Neurocién (Mex)*. 2012;17:45–8.
- Jones DL. *Cycads of the world*. 2nd ed. New York: Smithsonian Books; 2002.