

Alcaloides de la pirrolizidina. Toxines naturals en plantes

Introducció

Els alcaloides de la pirrolizidina (AP) són toxines naturals que les plantes biosintetitzen en el seu metabolisme secundari com a mecanisme de defensa davant dels herbívors. S'han descobert uns 600 AP diferents que es troben en multitud de plantes, la gran majoria dels quals pertanyen a 5 famílies botàniques: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae i Apocynaceae.

Des del punt de vista químic l'estructura bàsica dels AP és l'anella de pirrolizidina, conformada per dues anelles pirrole (C₄H₅N) fusionades amb un àtom de nitrogen com a pont. Els AP solen ser èsters d'una estructura consistent, generalment, en un aminoalcohol que es coneix amb el nom de "necina" o "necina base" i en una part àcida que s'anomena "àcid nècic".

La presència d'un doble enllaç entre la posició 1 i 2 de l'anella (AP 1,2-insaturats), l'esterificació de l'hidroximetil de la posició 1 i de l'hidroxil de la posició 7 (en el cas que hi sigui) i que alguna de les cadenes alquíliques, que esterifiquen els grups esmentats, sigui ramificada són les característiques estructurals que determinen la toxicitat dels AP, ja que això facilita que, un cop ingerits, l'anella de pirrolizidina es descompongui en anelles pirroles d'alta reactivitat.

Els AP tenen un perfil comú de toxicitat. Els signes principals de toxicitat inclouen diversos graus de dany hepàtic (necrosi hepatocel·lular centrolobular) i pulmonar, i molt especialment l'aparició de malaltia venooclusiva hepàtica (HVOD). A més, el Centre d'Investigacions sobre el Càncer (IARC) ha classificat alguns AP com a "substàncies possiblement carcinògenes per a l'ésser humà" (grup 2B), en concret la lasiocarpina, la monocrotalina i la ridel·lina, mentre que els altres els ha avaluat com a "no classificables" (grup 3) per la informació limitada de què es disposa.

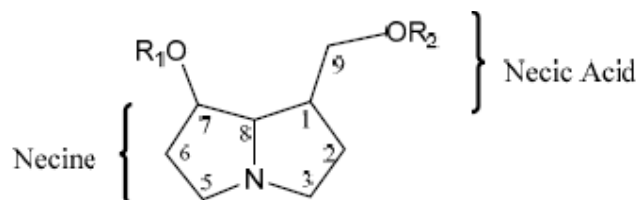


Figura. Anella de pirrolizidina i estructura genèrica dels alcaloides de pirrolizidina

Presència d'alcaloides de la pirrolizidina en aliments i avaluacions del risc

Avaluació en pinsos i teixits animals

El 2007 l'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) va emetre una primera opinió científica sobre els AP des del punt de vista de substàncies indesitjables en alimentació animal. A més dels efectes dels AP en els animals se'n va avaluar la transferència als teixits animals i, en conseqüència, la seva presència en els aliments d'origen animal. Es va constatar que només entre un 0,04% i un 0,08% de la dosi ingerida s'excreta per la llet. No es va trobar cap evidència experimental que els AP es transferissin als ous, tot i que se'n van trobar residus en ous comercialitzats a Austràlia, però no es van trobar residus de cap AP en la resta de teixits animals. Per tant, es va concloure que l'exposició causada per aliments derivats de teixits animals era baixa, però que la mel mereixia especial atenció atès que s'hi trobaven residus d'AP de manera regular.

Avaluació en mel

El 2011 l'EFSA va publicar una opinió científica sobre els AP en aliments i pinsos a partir de les dades recollides fins al gener del mateix any. Totes les dades provenien només de dos estats membres i, en el cas dels aliments, només es referien a mostres de mel, motiu pel qual l'exposició dietètica es va limitar a aquest producte i no es pot considerar que recollís la presència d'AP a tot Europa. A partir dels AP detectats, se'n van identificar una vintena de particular importància en els aliments i els pinsos de 4 tipus diferents:

ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Gener - Febrer 2020

Tipus senecionina:

acetilerucifolina, erufolina, integerrimina, jacobina, jacolina, jaconina, jaczina, retrorsina, senecionina i senecifilina, que es troben particularment en plantes de la tribu Senecioneae (família Asteraceae) i de l'espècie *Crotalaria* (família Fabaceae).

Tipus licopsamina:

acetilequimidina, equimidina, equivulgarina, licopsamina i vulgarina, que es troben en plantes de la família Boraginaceae i de la tribu Eupatorieae (família Asteraaceae).

Tipus heliotrina:

europina, heliotrina i lasiocarpina, que es troben en plantes de l'espècie *Heliotropium* (família Boraginaceae).

Tipus monocrotalina:

fulvina, monocrotalina, retusamina i tricodesmina que es troben en plantes de l'espècie *Crotalaria* (família Fabaceae).

L'avaluació va recollir que les informacions toxicològiques sobre els AP indiquen que els efectes hepatotòxics, la genotoxicitat i la carcinogenicitat deriven de la seva metabolització i conversió en els seus derivats pirròlics que tenen una alta reactivitat química. Aquesta conversió només s'esdevé en els AP 1,2-insaturats, motiu pel qual la caracterització del risc es va centrar en aquestes espècies químiques. A partir de les dades d'intoxicacions per AP en humans, associades al consum d'herbes medicinals i infusions i grans brots d'enverinament per consum de cereals contaminats amb herbes, l'EFSA va determinar que la intoxicació aguda està caracteritzada per la malaltia venooclusiva hepàtica aguda (HVOD) per a la qual va establir un valor de referència de 2 mg/kg pc/dia i la intoxicació crònica caracteritzada per cirrosi a partir de dosis continuades durant 6 mesos de 15 µg/kg pc/dia. Pel que fa als efectes genotòxics i cancerígens no es disposa de dades en humans. Per tant, l'EFSA va agafar com a valor de referència un BMDL10 de 70 µg/kg pc/dia, per la inducció d'hemangiosarcomes hepàtics per la lasiocarpina en rates mascle.

En aquest estudi es van fer tres grups d'edat: nadons

d'1 a 3 anys, infants de 3 a 10 anys i adults de 18 a 65 anys. Per consum de mel envasada, l'exposició més elevada va ser, en el grup de nadons d'1 a 3 anys, d'un rang entre 0,8 a 114 ng/kg pc en l'escenari agut i de 5,1 ng/kg pc/dia en l'escenari a llarg termini pel global de la població, i que pujava a 37,4 1 ng/kg pc/dia quan es centrava només en els consumidors de mel. Aquests valors queden relativament allunyats dels valors de seguretat que s'estableixen per als danys hepatotòxics. Respecte als efectes genotòxics i cancerígens, els marges d'exposició (MoE) derivats dels percentils 95 indiquen que l'exposició a AP podria ser de preocupació per a la salut en els casos de nadons i infants que siguin grans consumidors de mel envasada. El risc pot duplicar-se en el cas de consumidors de mel no processada.

Aquesta avaluació també va concloure que feien falta més dades per avaluar altres possibles fonts de l'exposició dietètica a AP. Per tant, calien dades per a confirmar la poca contaminació dels aliments d'origen animal i per avaluar l'exposició a complementos dietètics a base de plantes aromàtiques i fulles d'amanida contaminades amb plantes productores d'AP, com la *Senecio vulgaris*.

Recollida de dades en aliments a nivell europeu

A partir de les conclusions d'aquesta avaluació es van dur a terme els estudis necessaris per obtenir una avaluació del risc dietètic per ingesta d'AP a Europa. En aquest sentit, dos estudis van analitzar la presència d'AP en els aliments en què mancava informació a escala europea; un segon estudi va avaluar l'exposició dietètica a Europa i, finalment, es va fer l'avaluació del risc relacionat amb la ingesta d'aliments amb contingut significatiu d'AP: la mel, el te, les infusions de plantes aromàtiques i els complementos alimentaris.

Així doncs, després de posar a punt un mètode analític per LC-MS/MS que millorava els límits de detecció existents, el 2013 l'Institut Federal per l'Avaluació del Risc (BfR) va dur a terme un primer estudi en infusions de te i plantes aromàtiques. En totes les tipologies de mostres recollides es van detectar AP en més del 86% de les mostres, excepte en el te de fonoll on només es van detectar AP en el 57% dels casos. En l'avaluació del risc per ingesta d'AP en els consumidors d'infusions es va concloure que el risc agut era molt improbable, però el risc d'augment d'incidència de càncer hepàtic no es podia descartar en cap dels escenaris per als

ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Gener - Febrer 2020

consumidors freqüents i tampoc en algun escenari de consum mitjà.

Seguint amb la recopilació de dades, el 2015 es van publicar els resultats d'un estudi analític sobre el contingut d'AP en 1.105 mostres d'aliments d'origen animal i vegetal; 268 mostres de lactis; 205 d'ous; 273 de productes carnis; 168 d'infusions i 191 de complements alimentaris. Es van detectar AP en el 2% de les mostres d'origen animal, en el 91% de les mostres d'infusions i en el 61% dels complements alimentaris. En les mostres d'origen animal només es van trobar AP en 11 mostres de lactis i en 2 mostres d'ous en ambdós casos en concentracions molt baixes (0,05-0,17 µg/L i 0,10-0,12 µg/kg, respectivament). En la resta de productes d'origen animal no es va trobar cap AP. En canvi, es van trobar AP en tots els tipus d'infusions estudiades, amb una concentració mitjana de 6,13 µg/L (equivalent a 460 µg/kg en cas de matèria seca) i un rang de concentracions de 3,65-7,99 µg/L. En el cas dels complements alimentaris la presència d'AP és molt variable i les concentracions més elevades es troben en aquells productes que contenen plantes productores d'AP.

El 2016 es van recopilar totes les dades disponibles sobre la presència d'AP en aliments i es va publicar una avaluació de l'exposició dietètica a AP. Aquesta avaluació es va basar en 28 AP que, prèviament, la Comissió Europea havia seleccionat com a substàncies rellevants en mostres alimentàries, i en 4.581 mostres d'aliments d'origen vegetal entre les quals hi havia 1.966 mostres de mel envasada i 2.307 mostres de te i plantes aromàtiques per a infusions. Es van descartar 825 mostres d'aliments d'origen animal, ja que el 97% de les mostres eren negatives i les restants tenien concentracions d'AP molt baixes. L'estudi va determinar que el contingut d'AP de les mels envasades era de 14,5-27,5 µg/kg i que els AP eren equimidina (44%) i licopsamina (37%). L'estudi també va determinar la presència d'AP en te verd, te negre, camamilla, menta i roibos. Les concentracions mitjanes més altes d'AP es van trobar en roibos (4,1 µg/L) i menta (3,5 µg/L). En el cas dels complements alimentaris es va trobar un contingut elevat d'AP en els complements a base de pol·len (235-253 µg/kg), en extractes de plantes com la borrajia (*Borago officinalis*) (31.101 µg/kg) i la consolda (*Symphytum officinale*) (29.694 µg/kg), i en complements amb material vegetal, on se'n van trobar concentraci-

ons de fins a 2.410.275 µg/kg, concretament en el cas de la canabassa (*Eupatorium cannabinum*). Pel que fa a l'exposició dietètica a AP per consum de productes d'origen vegetal se'n destaca l'exposició associada al consum d'infusions, de mel i de complements alimentaris. En el cas de les infusions, el grup d'edat d'infants petits és on es produeixen les exposicions més elevades en tots els escenaris de consum —en mitjana i percentil 95—, tant en les cròniques (rang entre 34,5 i 214 ng/kg pc/dia) com en les agudes (rang entre 311 i 821 ng/kg pc/dia). En el cas de les mels, el grup de consumidors adults tenen una exposició crònica entre 0,1 i 18 ng/kg pc/dia, mentre que el consum en el conjunt de consumidors joves està entre 0,3 i 31 ng/kg pc/dia. Per altra banda, els consumidors de complements alimentaris a base de pol·len presenten una exposició crònica entre 0,7 i 12 ng/kg pc/dia i una exposició aguda entre 2,8 i 44 ng/kg pc/dia. Cal mencionar que el consum d'infusions de certs extractes de plantes poden conduir a exposicions elevades d'AP, de fins a 890 ng/kg pc/dia en el cas d'una infusió de 150 ml a partir de 2 grams de borrajia.

Avaluació en mels, infusions de te i plantes aromàtiques i complements alimentaris

El 2017, amb aquestes dades d'exposició i amb una revisió i actualització dels valors de referència, l'EFSA va publicar una avaluació del risc d'ingesta d'AP pel consum de mel, infusions de te i herbes aromàtiques i complements alimentaris. No va poder fixar una dosi de referència aguda (ARfD) i per a l'avaluació aguda va fer servir el rang d'1-3 mg/kg pc/dia en un període de 4 dies a 2 setmanes —els nivells d'exposició més baixos on s'havien presentat efectes adversos de manera aguda— i va establir que nivells d'exposició 100 vegades inferiors a aquests valors es podien considerar segurs. Quant al valor de referència per als efectes genotòxics i cancerígens es va determinar que l'estudi de lasiocarpina amb rates havia tingut un nombre d'individus reduït i una mortalitat elevada en les fases inicials de l'estudi, motiu pel qual es van decantar per un estudi amb ridelina en rates, del qual se'n derivà un nou BMDL10 de 237 µg/kg pc/dia per la incidència d'hemangiosarcoma hepàtic en rates femella. Per a l'avaluació del risc genotòxic i cancerígen es va fer servir el criteri habitual en aquests casos per a BMDL10 obtinguts en animal. Per tant, es va considerar que exposicions amb MoE

ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Gener - Febrer 2020

superiors a 10.000 no suposen cap risc per a la salut.

Partint d'aquests nous valors de referència es va concloure que el risc agut per exposició a AP pel consum de mel, infusions de te i plantes aromàtiques i complements alimentaris a base de pol·len és molt baix. En el cas de complements alimentaris a base de plantes productores d'AP es determina que en certs casos es poden assolir nivells d'exposició aguda propers al rang de dosis que provoquen efectes a curt termini en humans. En l'avaluació dels efectes genotòxics i cancerígens es van estudiar diversos escenaris per a tots els consumidors dels productes esmentats i, finalment, a partir dels MoE diversos calculats, es va concloure que hi havia una possible afectació per a la salut humana, en particular per als consumidors habituals i/o de grans quantitats d'infusions de te i herbes aromàtiques. Els MoE més baixos es van donar en el consum d'infusions de camamilla en la població jove i en el consum d'infusions de fulles de roibos en la població jove i adulta.

L'avaluació també va determinar, a partir de la presència d'AP en els diferents productes, els 17 AP que s'havien de monitorar en els aliments. En el cas dels pinsos es va veure que els AP que calia monitorar podien variar segons l'espècie vegetal i la zona de producció, però es va recomanar que, com a mínim, fossin els 17 escollits per a alimentació humana.

Avaluació de productes de pol·len a nivell estatal

El 2019, el Comitè Científic de l'Agència Espanyola de Seguretat Alimentària i Nutrició (AESAN) va emetre un informe sobre el risc associat a la presència d'AP en el pol·len destinat al consum humà perquè serveixi com a base a les autoritats competents en inspecció per prendre decisions atesa la manca d'un límit legal establert. A partir de les dades d'àmbit estatal de les concentracions d'AP en el pol·len comercialitzat, i del consum estimat, es conclou que no es pot descartar que no hi hagi risc a llarg termini.

Gestió del risc i valors legals

El 2014 el Codex Alimentarius va publicar una norma internacional per prevenir els riscos dels AP a partir del control de les males herbes en les zones de conreu i pastura i els seus voltants, en especial d'aquelles que se sap que són grans productores d'AP com el seneci o herba de Sant Jaume (*Jacobea vulgaris*), el seneci de Madagascar (*Senecio madagascariensis*) i la llengua de bou, borratja borda o cua de porc (*Echium spp*, *Echium vulgare*, *Echium plantagineum*,...).

En alimentació animal, la Directiva 2002/32/CE (transposada en el RD 465/2003) estableix un contingut màxim 3.000 mg/kg per a llavors de males herbes i fruits que continguin alcaloides, glucòsids o altres substàncies tòxiques.

En alimentació humana, la Unió Europea no ha fixat cap valor legal per als AP però, a partir de les recomanacions dels dictàmens científics de l'EFSA, la Comissió Europea està debatent actualment la fixació de límits màxims d'AP en aquells aliments que més contribueixen a l'exposició als AP a través de la dieta com a mesura de gestió del risc més adequada.

A més dels aliment on els AP són més habituals, també cal tenir en compte tots aquells productes vegetals susceptibles d'estar contaminats amb males herbes. Un exemple d'aquest fet és que en els últims dos anys hi ha una vintena de notificacions al sistema d'alerta ràpida per a aliment si pinsos (RASFF) per la presència elevada d'AP en espècies, especialment en orenga.

ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Gener - Febrer 2020

Bibliografia

- AESAN. [Ficha gestión de riesgos: Alcaloides de la pirrolizidina.](#)
- AESAN. [Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición \(AESAN\) sobre el riesgo asociado a la presencia de alcaloides de la pirrolizidina en pol·len destinado al consumo humano.](#)
- BfR. [Pyrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas. BfR Opinion 018/2013.](#)
- Còdex Alimentari. [Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los Piensos con Alcaloides de pirrolizidina. CAC-RCP 74-2014.](#)
- EFSA. [Pyrrolizinine Alkaloids as undesirables substances in animal feed.](#) The EFSA Journal (2007) 447, 1-51.
- EFSA. [Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed.](#) EFSA Journal 2011;9(11):2406.
- EFSA. External Scientific Report_RIKILT_BfR_IRTA. [Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food.](#) EFSA supporting publication 2015:EN-859.
- EFSA. [Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population.](#) EFSA Journal 2016;14(8):4572.
- EFSA. [Risks for human Health related to the presende of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements.](#) EFSA Journal 2017;15(7):4908.