

## Alcaloides de la pirrolizidina. Toxinas naturales en plantas

### Introducción

Los alcaloides de la pirrolizidina (AP) son toxinas naturales que las plantas biosintetizan en su metabolismo secundario como mecanismo de defensa delante de los herbívoros. Se han descubierto unos 600 AP diferentes que se encuentran en multitud de plantas, la gran mayoría de los cuales pertenecen a 5 familias botánicas: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae y Apocynaceae.

Desde el punto de vista químico la estructura básica de los AP es el anillo de pirrolizidina, conformado por dos anillos pirrole (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N) fusionados con un átomo de nitrógeno como puente. Los AP suelen ser ésteres de una estructura consistente, generalmente, en un aminoalcohol, que se conoce con el nombre de "necina" o "necina base", y en una parte ácida, que se denomina "ácido néxico".

La presencia de un doble enlace entre la posición 1 y 2 del anillo (AP 1,2-insaturados), la esterificación del hidroximetil de la posición 1 y del hidroxilo de la posición 7 (en caso de que esté) y que alguna de las cadenas alquílicas, que esterifican los grupos mencionados, sea ramificada son las características estructurales que determinan la toxicidad de los AP, ya que eso facilita que, una vez ingeridos, el anillo de pirrolizidina se descomponga en anillos pirroles de alta reactividad.

Los AP tienen un perfil común de toxicidad. Los signos principales de toxicidad incluyen varios grados de daño hepático (necrosis hepatocelular centrolobular) y pulmonar y, muy especialmente, la aparición de enfermedad venooclusiva hepática (HVOD). Además, el Centro de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado algunos AP como "sustancias posiblemente carcinógenas para el ser humano" (grupo 2B), en concreto la lasiocarpina, la monocrotalina y la ridelina, mientras que los otros los ha evaluado como "no clasificables" (grupo 3) por la información limitada de que se dispone.

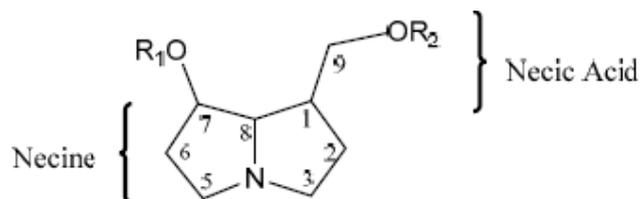


Figura. Anillo de pirrolizidina y estructura genérica de los alcaloides de pirrolizidina

### Presencia de alcaloides de la pirrolizidina en alimentos y evaluaciones del riesgo

#### Evaluación en piensos y tejidos animales

En el 2007 la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) emitió una primera opinión científica sobre los AP desde el punto de vista de sustancias indeseables en alimentación animal. Además de los efectos de los AP en los animales se evaluó su transferencia a los tejidos animales y, en consecuencia, su presencia en los alimentos de origen animal. Se constató que sólo entre un 0,04% y un 0,08% de la dosis ingerida se excreta por la leche. No se encontró ninguna evidencia experimental de que los AP se transfirieran a los huevos, aunque se encontraron residuos en huevos comercializados en Australia, pero no se encontraron residuos de ningún AP en el resto de tejidos animales. Por lo tanto, se concluyó que la exposición causada por alimentos derivados de tejidos animales era baja, pero que la miel merecía especial atención dado que en ella se encontraban residuos de AP de manera regular.

#### Evaluación en miel

En el 2011 el EFSA publicó una opinión científica sobre los AP en alimentos y piensos a partir de los datos recogidos hasta enero del mismo año. Todos los datos provenían sólo de dos estados miembros y, en el caso de los alimentos, sólo se referían a muestras de miel, motivo por el cual la exposición dietética se limitó a este producto y no se puede considerar que recogiera la presencia de AP en toda Europa. A partir de los AP detectados, se identificó a una veintena de ellos de particular importancia en los alimentos y los piensos de 4 tipos diferentes:

# ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Enero - Febrero 2020

## Tipo senecionina:

acetilerucifolina, erufolina, integerrimina, jacobina, jacolina, jaconina, jaczina, retrorsina, senecionina y senecifilina, que se encuentran particularmente en plantas de la tribu Senecioneae, (familia Asteraceae) y de la especie *Crotalaria* (familia Fabaceae).

## Tipo licopsamina:

acetilequimidina, equimidina, equivoculgarina, licopsamina y vulgarina, que se encuentran en plantas de la familia Boraginaceae y de la tribu Eupatorieae, (familia Asteraceae).

## Tipo heliotrina:

europina, heliotrina y lasiocarpina, que se encuentran en plantas de la especie *Heliotropium*, (familia Boraginaceae).

## Tipo monocrotalina:

fulvina, monocrotalina, retusamina y tricodesmina que se encuentran en plantas de la especie *Crotalaria* (familia Fabaceae).

La evaluación recogió que las informaciones toxicológicas sobre los AP indican que los efectos hepatotóxicos, la genotoxicidad y la carcinogenicidad derivan de su metabolización y conversión en sus derivados pirrólicos que tienen una alta reactividad química. Esta conversión sólo ocurre en los AP 1,2-insaturados, motivo por el cual la caracterización del riesgo se centró en estas especies químicas. A partir de los datos de intoxicaciones por AP en humanos, asociadas al consumo de hierbas medicinales e infusiones y grandes brotes de envenenamiento por consumo de cereales contaminados con hierbas, EFSA determinó que la intoxicación aguda está caracterizada por la enfermedad venooclusiva hepática aguda (HVOD) para la cual estableció un valor de referencia de 2 mg/kg pc/día y la intoxicación crónica caracterizada por cirrosis a partir de dosis seguidas durante 6 meses de 15 µg/kg pc/día. Con respecto a los efectos genotóxicos y cancerígenos no se dispone de datos en humanos. Por lo tanto, EFSA cogió como valor de referencia un BMDL10 de 70 µg/kg pc/día por la inducción de hemangiosarcomas hepáticos por la lasiocarpina en ratas macho.

En este estudio se hicieron tres grupos de edad: recién nacidos de 1 a 3 años, niños de 3 a 10 años y adultos de 18 a 65 años. Por consumo de miel envasada, la exposición más elevada fue, en el grupo de recién nacidos de 1 a 3 años, de un rango entre 0,8 a 114 ng/kg pc en el escenario agudo y de 5,1 ng/kg pc/día en el escenario a largo plazo por el global de la población, y que subía a 37,4 1 ng/kg pc/día cuando se centraba sólo en los consumidores de miel. Estos valores quedan relativamente alejados de los valores de seguridad que se establecen para los daños hepatotóxicos. Con respecto a los efectos genotóxicos y cancerígenos, los márgenes de exposición (MoE) derivados de los percentiles 95 indican que la exposición a AP podría ser de preocupación para la salud en los casos de recién nacidos y niños que sean grandes consumidores de miel envasada. El riesgo puede duplicarse en el caso de consumidores de miel no procesada.

Esta evaluación también concluyó que hacían falta más datos para evaluar otras posibles fuentes de la exposición dietética a AP. Por lo tanto, hacían falta datos para confirmar la poca contaminación de los alimentos de origen animal y para evaluar la exposición a complementos dietéticos a base de plantas aromáticas y hojas de ensalada contaminadas con plantas productoras de AP, como el *Senecio vulgaris*.

## Recogida de datos en alimentos a nivel europeo

A partir de las conclusiones de esta evaluación se llevaron a cabo los estudios necesarios para obtener una evaluación del riesgo dietético por ingesta de AP en Europa. En este sentido, dos estudios analizaron la presencia de AP en los alimentos en que faltaba información a escala europea; un segundo estudio evaluó la exposición dietética en Europa y, finalmente, se hizo la evaluación del riesgo relacionado con la ingesta de alimentos con contenido significativo de AP: la miel, el té, las infusiones de plantas aromáticas y los complementos alimentarios.

Así pues, después de poner a punto un método analítico por LC-MS/MS que mejoraba los límites de detección existentes, en el 2013 el Instituto Federal para la Evaluación del Riesgo (BfR) llevó a cabo un primer estudio en infusiones de té y plantas aromá-

# ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Enero - Febrero 2020

ticas. En todas las tipologías de muestras recogidas se detectaron AP en más del 86% de las muestras, excepto en el té de hinojo donde sólo se detectaron AP en el 57% de los casos. En la evaluación del riesgo por ingesta de AP en los consumidores de infusiones se concluyó que el riesgo agudo era muy improbable, pero que el riesgo de aumento de incidencia de cáncer hepático no se podía descartar en ninguno de los escenarios para los consumidores frecuentes y tampoco en algún escenario de consumo medio.

Siguiendo con la recopilación de datos, en el 2015 se publicaron los resultados de un estudio analítico sobre el contenido de AP en 1.105 muestras de alimentos de origen animal y vegetal; 268 muestras de lácteos; 205 de huevos; 273 de productos cárnicos; 168 de infusiones y 191 de complementos alimentarios. Se detectaron AP en el 2% de las muestras de origen animal, en el 91% de las muestras de infusiones y en el 61% de los complementos alimentarios. En las muestras de origen animal sólo se encontraron AP en 11 muestras de lácteos y en 2 muestras de huevos en ambos casos en concentraciones muy bajas (0,05-0,17 µg/L y 0,10-0,12 µg/kg, respectivamente). En el resto de productos de origen animal no se encontró ningún AP. En cambio, se encontraron AP en todos los tipos de infusiones estudiadas, con una concentración media de 6,13 µg/L (equivalente a 460 µg/kg en caso de materia seca) y un rango de concentraciones de 3,65-7,99 µg/L. En el caso de los complementos alimentarios la presencia de AP es muy variable y las concentraciones más elevadas se encuentran en aquellos productos que contienen plantas productoras de AP.

En el 2016 se recopilaron todos los datos disponibles sobre la presencia de AP en alimentos y se publicó una evaluación de la exposición dietética a AP. Esta evaluación se basó en 28 AP que, previamente, la Comisión Europea había seleccionado como sustancias relevantes en muestras alimentarias, y en 4.581 muestras de alimentos de origen vegetal entre los cuales había 1.966 muestras de miel envasada y 2.307 muestras de té y plantas aromáticas para infusiones. Se descartaron 825 muestras de alimentos de origen animal, ya que el 97% de las muestras eran negativas y las restantes tenían concentraciones de AP muy bajas. El estudio determinó que el contenido de

AP de las mieles envasadas era de 14,5-27,5 µg/kg y que los AP eran equimidina (44%) y licopsamina (37%). El estudio también determinó la presencia de AP en té verde, té negro, manzanilla, menta y rooibos. Las concentraciones medias más altas de AP se encontraron en rooibos (4,1 µg/L) y menta (3,5 µg/L). En el caso de los complementos alimentarios se encontró un contenido elevado de AP en los complementos a base de polen (235-253 µg/kg), en extractos de plantas como la borraja (*Borago officinalis*) (31.101 µg/kg) y la consuelda (*Symphytum officinale*) (29.694 µg/kg), y en complementos con material vegetal, donde se encontraron concentraciones de hasta 2.410.275 µg/kg, concretamente en el caso del cáñamo silvestre (*Eupatorium cannabinum*). Con respecto a la exposición dietética a AP por consumo de productos de origen vegetal se destaca la exposición asociada al consumo de infusiones, de miel y de complementos alimentarios. En el caso de las infusiones, el grupo de edad de niños pequeños es donde se producen las exposiciones más elevadas en todos los escenarios de consumo –media y percentil 95–, tanto en las crónicas (rango entre 34,5 y 214 ng/kg pc/día) como en las agudas (rango entre 311 y 821 ng/kg pc/día). En el caso de las mieles, el grupo de consumidores adultos tiene una exposición crónica entre 0,1 y 18 ng/kg pc/día, mientras que el consumo en el conjunto de consumidores jóvenes está entre 0,3 y 31 ng/kg pc/día. Por otra parte, los consumidores de complementos alimentarios a base de polen presentan una exposición crónica entre 0,7 y 12 ng/kg pc/día y una exposición aguda entre 2,8 y 44 ng/kg pc/día. Hay que mencionar que el consumo de infusiones de ciertos extractos de plantas puede conducir a exposiciones elevadas de AP, de hasta 890 ng/kg pc/día en el caso de una infusión de 150 ml a partir de 2 gramos de borraja.

## **Evaluación en miel, infusiones de té y plantas aromáticas y complementos alimentarios**

En el 2017, con estos datos de exposición y con una revisión y actualización de los valores de referencia, EFSA publicó una evaluación del riesgo de ingesta de AP por el consumo de miel, infusiones de té y hierbas aromáticas y complementos alimentarios. No pudo fijar una dosis de referencia aguda (ARfD) y para la evaluación aguda utilizó el rango de 1-3 mg/kg pc/

# ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Enero - Febrero 2020

día en un periodo de 4 días a 2 semanas —los niveles de exposición más bajos donde se habían presentado efectos adversos de forma aguda— y estableció que niveles de exposición 100 veces inferiores a estos valores se podían considerar seguros. En cuanto al valor de referencia para los efectos genotóxicos y cancerígenos se determinó que el estudio de lasiocarpina con ratas había tenido un número de individuos reducido y una mortalidad elevada en las fases iniciales del estudio, motivo por el cual se decantaron por un estudio con ridelina en ratas, del cual se derivó un nuevo BMDL10 de 237 µg/kg pc/día por la incidencia de hemangiosarcoma hepático en ratas hembra. Para la evaluación del riesgo genotóxico y cancerígeno se hizo servir el criterio habitual en estos casos para BMDL10 obtenidos en animales. Por lo tanto, se consideró que exposiciones con MoE superiores a 10.000 no suponen ningún riesgo para la salud.

Partiendo de estos nuevos valores de referencia se concluyó que el riesgo agudo por exposición a AP por el consumo de miel, infusiones de té y plantas aromáticas y complementos alimentarios a base de polen es muy bajo. En el caso de complementos alimentarios a base de plantas productoras de AP se determina que en ciertos casos se pueden alcanzar niveles de exposición aguda próximos al rango de dosis que provocan efectos a corto plazo en humanos. En la evaluación de los efectos genotóxicos y cancerígenos se estudiaron varios escenarios para todos los consumidores de los productos mencionados y, finalmente, a partir de los MoE diversos calculados, se concluyó que había una posible afectación para la salud humana, en particular para los consumidores habituales y/o de grandes cantidades de infusiones de té y hierbas aromáticas. Los MoE más bajos se dieron en el consumo de infusiones de manzanilla en la población joven y en el consumo de infusiones de hojas de roibos en la población joven y adulta.

La evaluación también determinó, a partir de la presencia de AP en los diferentes productos, los 17 AP que se tenían que monitorizar en los alimentos. En el caso de los piensos se vio que los AP que había que monitorizar podían variar según la especie vegetal y la zona de producción, pero se recomendó que, como mínimo, fueran los 17 escogidos para alimentación humana.

## Evaluación de productos de polen a nivel estatal

En el 2019, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) emite un informe sobre el riesgo asociado a la presencia de AP en el polen destinado al consumo humano para que sirva como base a las autoridades competentes en inspección para tomar decisiones teniendo en cuenta la falta de un límite legal establecido. A partir de los datos de ámbito estatal de las concentraciones de AP en el polen comercializado, y del consumo estimado, se concluye que no se puede descartar que no haya riesgo a largo plazo.

## Gestión del riesgo y valores legales

En el 2014 el Codex Alimentarius publicó una norma internacional para prevenir los riesgos de los AP a partir del control de las malas hierbas en las zonas de cultivo y pasto y sus alrededores, en especial de aquellas que se sabe que son grandes productoras de AP como el senecio o hierba de Santiago (*Jacobea vulgaris*), el senecio de Madagascar (*Senecio madagascariensis*) y la lengua de buey, borraja borde o cola de cerdo (*Echium spp*, *Echium vulgare*, *Echium plantagineum*...).

En alimentación animal, la Directiva 2002/32/CE (transpuesta por el RD 465/2003) establece un contenido máximo de 3.000 mg/kg de semillas de malas hierbas y frutos que contengan alcaloides, glucósidos u otras sustancias tóxicas.

En alimentación humana, la Unión Europea no ha fijado ningún valor legal para los AP, pero, a partir de las recomendaciones de los dictámenes científicos del EFSA, la Comisión Europea está debatiendo actualmente la fijación de límites máximos de AP en aquellos alimentos que más contribuyen a la exposición a los AP a través de la dieta como medida de gestión del riesgo más adecuada.

Además de los alimentos donde los AP son más habituales, también hay que tener en cuenta todos aquellos productos vegetales susceptibles de estar contaminados con malas hierbas. Un ejemplo de este hecho es que en los últimos dos años hay una veintena de notificaciones al Sistema de alerta rápida para alimentos y piensos (RASFF) por la presencia de AP en especies, especialmente en orégano.

# ACSA Brief

Agència Catalana de Seguretat Alimentària

Enero - Febrero 2020

## Bibliografía

- 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.