

Alc. pirrolizidínicos en la cadena alimentaria

Más de 6000 especies de plantas son productoras de alcaloides pirrolizidínicos.

Los alcaloides pirrolizidínicos (AP) son un grupo amplio de metabolitos secundarios producido por plantas, que pueden resultar hepatotóxicos.

Estas plantas pueden contaminar granos y cereales, y los AP pueden presentarse como residuos en la miel.

Asimismo, y en menor grado, los residuos de AP pueden estar presentes en alimentos de origen animal.



Alcaloides pirrolizidínicos - *Crotalaria spp*

Límite legal

La presencia de los alcaloides pirrolizidínicos en los piensos, a través de la presencia de semillas de malas hierbas y frutos no molidos ni triturados que contengan alcaloides, glucósidos u otras sustancias tóxicas, por separado o en combinación y a través de la presencia de *Crotalaria spp.*, está regulada por el Reglamento (UE) N° 574/2011 de la Comisión, por el que se modifica el anexo I de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo con respecto a los contenidos máximos de nitritos, melamina y *Ambrosia spp.*, y a la transferencia de determinados coccidiostáticos e histomonóstatos, y por la que se consolidan sus anexos I y II.

Producto	Sustancia indeseable	Límite (ppm)
Materias primas para piensos y piensos compuestos	Semillas de malas hierbas y frutos no molidos ni triturados que contengan alcaloides, glucósidos u otras sustancias tóxicas, por separado o en combinación	3.000
	<i>Crotalaria spp.</i>	1.000

Descripción

Los alcaloides pirrolizidínicos (AP) y sus N-óxidos son un grupo amplio de metabolitos secundarios producido por ciertas plantas, que pueden resultar hepatotóxicos.

Dado que presentan efectos antinutritivos sobre insectos herbívoros no especializados, se considera que son parte de las estrategias defensivas de las especies vegetales que los producen.

La molécula de AP comprende un heterociclo pirrolizidínico, con un grupo metilo y un sustituyente hidroxilo (necina). Existen 4 bases necinas básicas: platinecina, retronecina, heliotridina y otonecina.

Dadas todas las combinaciones químicas posibles de estas estructuras, podría haber más de 600 moléculas diferentes de alcaloides pirrolizidínicos, y hasta el momento se han identificado más de 350 en diversas plantas de todo el mundo.

Si bien más de 6000 especies de plantas son productoras de alcaloides pirrolizidínicos, son pocas las familias botánicas que en general los producen. Estas sustancias se encuentran principalmente en *Boraginaceae* (varios generos), *Asteraceae* (tribus *Senecioneae* y *Eupatorieae*), *Orchidaceae* (9 generos) y *Fabaceae* (genero ***Crotalaria***). Sólo el ubicuo género *Senecio*, representa más de 3000 especies distribuidas en todo el globo.

El patrón de los AP varía ampliamente y depende de factores como:

- La variedad de la planta
- Las condiciones climáticas
- Periodo de muestreo
- Parte de la planta analizada

Los alcaloides básicos parece ser que se acumulan más en las semillas mientas que los N-óxidos se concentrarían en las partes verdes de las plantas.

En el caso de las plantas de *crotalaria spp.* las principales AP son la monocrotalina y la tricodesmina.

Toxicología

Los AP no son tóxicos por sí mismos, sino a través de sus productos metabólicos, ya que son transformados por las enzimas hepáticas citocromo en pirroles, que son los que causan daño a nivel cromosómico.

Tras la ingestión, los AP se *absorben* rápidamente en el tracto gastrointestinal.

- En un estudio con ratas a las que se suministró una dosis oral de ridelina se observó la absorción completa por el tracto gastrointestinal en 30 minutos.

Después de la absorción, los AP se transforman, en un primer paso, en el hígado y, probablemente, después en los enterocitos del intestino delgado.

Las principales rutas metabólicas de la los AP comprenden:

- La hidrólisis de la molécula resultando en la liberación de la base necina del resto del ácido.
- N-oxidación de la base necina seguido por hidrólisis espontánea.
- La deshidrogenación del núcleo de pirrolizidina

Los AP se *eliminan* muy rápidamente.

- En un estudio realizado, la vida media para *eliminación* de la ridelina(AP) en ratas y ratones fue de 4,2 y alrededor de 3 horas, respectivamente.

La ridelina N-óxido se elimina más lentamente, con una vida media de entre 7 y 12 horas en ratas macho y de 15 a 29 en los ratones hembras.

- En un estudio sobre la cinética de senecionina y senecifilina (AP) en ratones lactantes, el 89 %de la senecionina y el 84% de la senecifilina de la dosis administrada se eliminó en 16 horas después de su administración.

La principal vía de eliminación es a través de la orina, principalmente en la forma básica y un pequeña cantidad del alcaloide en la forma de N-óxido. Una fracción más pequeña se elimina también en la bilis.

Residuos en productos de origen animal

No existe un límite legal para la presencia de los AP en los alimentos para consumo humano.

Las posibles rutas de exposición a los AP en los humanos serían la ingestión de plantas y granos que contiene AP, el consumo de miel contaminada con AP, y la exposición a alimentos de origen animal contaminados (leche y huevos).

El consumo accidental de AP es un problema en países subdesarrollados debido al consumo de granos y cereales contaminados con semillas de plantas que contienen AP.

La exposición también puede deberse al consumo intencional de productos medicinales de herboristería, distintas hierbas utilizadas en infusiones o el consumo de hojas para ensaladas.

LECHE:

Se ha observado en varios estudios que los AP pueden ser excretados en la leche. Sin embargo, los niveles de AP en la leche son bajos y no excedería el 0,1 % de la ingesta total de AP.

HUEVOS:

- En un estudio en el que se alimentó a gallinas ponedoras con dietas que contenían hasta un 4 % de *Senecio vernalis* (contenido total de AP de 0,14 %) durante 210 días. A este nivel, no se detectó residuos en los huevos.
- Por otra parte, en investigaciones realizadas en Australia en huevos comercializados, se encontró la presencia de residuos de AP que variaban entre el 5 y 168 µg/kg.

CARNE Y OTROS TEJIDOS COMESTIBLES:

No existe evidencia de la presencia de residuos de AP en vísceras y carne tras la exposición del ganado con una dieta que contenía AP.

MIEL

Muchas plantas que contienen AP son utilizadas por las abejas en la producción de miel. La miel cuyo origen es una única especie de planta puede contener hasta varios µg de AP por gramo. Las mieles uniflorales pueden tener desde el 45 % hasta el 90 % de polen cuyo origen es única especie de planta. En el caso de las mieles multiflorales se produciría cierta dilución con una reducción de la concentración de AP.

Efectos en animales

Existe diferente sensibilidad a la toxicosis por AP dependiendo de las especies animales.

Los caballos, cerdos, aves de corral y el vacuno parecen ser más sensibles. Los pequeños ruminantes y los conejos son más resistentes a este tipo de intoxicación.

Toxicidad aguda:

Se presenta:

- Hepatotoxicidad
- Necrosis hemorrágica en el hígado
- Toxicidad renal en forma de necrosis glomerular renal y cambios degenerativos en las células epiteliales. También puede darse megalocitosis tubular.

Toxicidad crónica:

Se presenta:

- Megalocitosis hepática
- Veno-oclusión hepática, y en menor extensión, en los pulmones
- Proliferación del epitelio del tracto biliar
- Hígado graso
- Cirrosis

Secundario a la toxicidad hepática también puede darse:

- Hipertensión pulmonar
- Hipertrofia cardiaca ventricular derecha
- Los alcaloides de *trichoderma* pueden también inducir neurotoxicidad (paresia posterior y convulsiones)

CERDOS:

- En una intoxicación por *Crotalaria retusa* (donde la monocrotalina es el PA predominante) en una piara de cerdos se observaron los siguientes signos iniciales:
 - o Inapetencia
 - o Retraso en el crecimiento

Posteriormente los animales enfermaron gravemente y se observó:

- o Letargia
- o Dificultad respiratoria
- o Descarga nasal mucosa

Las principales lesiones se vieron en el hígado, pulmones y riñones.

- Se realizó un experimento en el que se suministró una dieta que incluía semillas de *Crotalaria retusa* al 0,1 % durante 21 días, seguido de una dieta con semillas de la misma planta al

0,05 % durante 7 días. Las semillas contenían entre el 4-4,4 % de monocrotalina. El experimento resulto en una severa toxicosis con una alta mortalidad de los animales. Los síntomas clínicos aparecieron a las 6 semanas del comienzo a la exposición a AP.

- En otro experimento se observó, que incluso a dosis muy bajas (0,004-0,01 % de *C. retusa*) se producía severa megalocitosis en hígado y riñones.

AVES DE CORRAL:

- En un experimento en el que se suministró a pollos de 2 semanas de edad una dieta que contenía dosis (0,005, 0,01, 0,05, 0,1 y 0,5 %) de semillas de *C. retusa* se observó que dietas que contenían más de 0,05 % de *C. retusa* presentaban graves síntomas clínicos de intoxicación aguda y crónica con alta mortalidad de los animales. Casi todos los animales a los que se suministró dietas con 0,1 y 0,5 de *C. retusa* morían entre los 12 y 56 días tras el comienzo a la exposición a AP. En el grupo de pollos con dietas de 0,05 y de cada 4 animales murió. En los grupos de animales con dietas de 0,01 y 0,005 % no se observó mortalidad.

Los daños hepáticos fueron las lesiones principales. También se observó esplenomegalia.

RUMIANTES:

Vacuno

Los signos clínicos principales en intoxicaciones con AP son:

- Inapetencia
- Pérdida de peso
- Agresividad
- Incoordinación
- Movimientos compulsivos
- Diarrea
- Tenesmo progresando en prolapso de recto

En el examen patológico se observa:

- Alargamiento y aumento de la consistencia de hígado

Ovejas

Los síntomas principales tras la exposición aguda a los AP son:

- Anorexia
- Ligera ictericia
- Depresión profunda
- Incoordinación
- Postración
- Muerte a las 12 horas tras la aparición de los primeros signos

CABALLOS:

Una de las características de la intoxicación por AP en caballos es la dilación en la aparición de los síntomas tras la exposición a los AP (pueden pasar de semanas a meses). En muchos casos, los síntomas aparecen justo antes de la muerte de los animales.

Los síntomas se asocian a alteraciones hepáticas:

- Pérdida de peso
- Anorexia
- Depresión
- Lesiones cutáneas debido a la fotosensibilización
- Hemoglobinuria
- Ictericia
- Signos de hepato-encefalopatía:
 - o Ataxia
 - o Estupor
 - o Andar circular
 - o Ansiedad
 - o Coma
- Disnea
- Alteraciones renales

CONEJOS:

Los conejos son relativamente insensibles a la intoxicación por AP.

- En un estudio donde se administró dosis de *Senecio jacobaea* que representaba el 12,5 % del peso corporal durante 263 días no se observaron signos clínicos obvios o alteraciones hepáticas graves.

PECES:

En un experimento se administró dos diferentes dosis (20 y 100mg/kg) en los piensos de una mezcla de diferentes AP (sobre todo jacobina) a truchas arco-iris por largo periodo de tiempo.

Ambas dosis dieron a la aparición de lesiones hepáticas, y la dosis más alta, dio lugar a una grave pérdida de crecimiento, depresión y mortalidad tras 3 a 4 meses.

Efectos en el ser humano

El principal efecto de la exposición a los AP en humanos se ha observado que es la denominada enfermedad veno-oclusiva hepática primaria.

La información epidemiológica disponible no indica un aumento del riesgo de cáncer en las poblaciones expuestas a los AP.

Contaminación de materias primas, vías de contaminación

Las plantas que contienen AP son comunes en todo el mundo. Los principales plantas en Europa que contienen PA de importancia son *Cynoglossum spp.*, *Echium spp.*, *Heliotropium spp.* (Por ejemplo, común heliotropo), y *Senecio spp.* (Por ejemplo, hierba cana, hierba).

Por otra parte, aunque los AP se encuentran en gran variedad de plantas, no es común la exposición del ganado a estas sustancias teniendo en cuenta el actual manejo de las explotaciones ganaderas.

Estas plantas no son generalmente aceptadas por el ganado y son evitadas cuando el pasto disponible es de calidad.

Modelos experimentales indican que las concentraciones en las plantas de AP no disminuyen significativamente con los métodos comunes de preservación de los piensos lo que implica que la toxicidad puede resultar también del heno, del ensilado o los granos contaminados (aunque algunos informes reclaman una reducción del contenido de los AP en el ensilaje).

El principal riesgo de exposición por lo tanto se produce por piensos contaminados con malas hierbas, ya sea como planta entera o en forma de semillas.

Las malas hierbas responsables de los brotes más comunes son: *Heliotropium*, *Trichodesma*, *Senecio*, y especies de *crotalaria*.

Valores máximos de ingesta recomendados

Si bien los estudios de toxicidad y de evaluación de riesgo aún se están desarrollando, algunos países han establecido pautas regulatorias como marco de referencia.

En base a escasas referencias, y considerando que 20 g de miel por día responde a un patrón de consumo elevado de este producto (20 g es lo que contiene una porción individual de miel en un envase típico para catering), se puede estimar que para un consumidor promedio, resultaría inconveniente la ingesta de miel que contenga más de:

- 50 ppb de AP (extrapolando regulación alemana en la cual se establece que 1 ug/día puede ser el límite máximo de consumo de AP contenidos en hierbas medicinales, durante no más de 6 semanas).
- 3000 ppb de AP (según estándar alimentario Australiano, donde se ha fijado provisionalmente en 1 ug/kg peso corporal/día, la dosis diaria tolerada para estas sustancias).

Por otra parte, el Panel de Contaminantes de la EFSA ha concluido que puede existir un riesgo para aquellos niños que son grandes consumidores de miel aunque no ha establecido un nivel mínimo de ingesta de AP.

Descontaminación de productos/materias primas

No hay actualmente ningún método para descontaminar productos o materias primas que contengan, AP.

La aplicación de unas prácticas agrícolas correctas (basadas en la eliminación de las malas hierbas) se presenta como la única forma de reducir las contaminaciones por AP de las materias primas y los piensos.

Información complementaria

Legislación.

- Reglamento (UE) N° 574/2011 de la Comisión, por el que se modifica el anexo I de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo con respecto a los contenidos máximos de nitritos, melamina y *Ambrosia spp.*, y a la transferencia de determinados coccidiostáticos e histomonóstatos, y por la que se consolidan sus anexos I y II
- Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal
- Orden PRE/1809/2006, de 5 de junio, por la que se modifica el Anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.

- Orden PRE/1594/2006, de 23 de mayo, por la que se modifica el anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Orden PRE/890/2007, de 2 de abril, por la que se modifica el Anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Orden PRE/1501/2009, de 4 de junio, por la que se modifica el anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Orden PRE/2396/2009, de 8 de septiembre, por la que se modifica el anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Orden PRE/296/2011, de 14 de febrero, por la que se modifica el Anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Orden PRE/450/2011, de 3 de marzo, por la que se modifica el Anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.
- Reglamento 396/2005, de 23 de Febrero de 2005, del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo.
- Reglamento CE nº 1881/2006, de 19 de diciembre, por el que se modifica el Reglamento CE 466/2001, de 8 de marzo, sobre el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios.

Enlaces, fuentes, bibliografía.

- EFSA. Opinión del Panel de Contaminantes de la Cadena Alimentara con relación a los alcaloides pirrolizidínicos como sustancias indeseables en los piensos. EFSA Journal (2007) 447, 1-51 (EFSA-Q-2003-065)
- EFSA. Opinión del Comité Científico de la EFSA con relación a los alcaloides pirrolizidínicos en alimentos y piensos. EFSA Journal 2011; 9 (11):2406 [134 pp.]. (EFSA-Q-2010-01004)
- ELIKA. Mapa de riesgos de piensos
- **ELIKA**. Área de Riesgos alimentarios
- **ELIKA**. Área Alimentación animal
- **ELIKA**. Base de datos de legislación
- **ELIKA**. Informes Red de Alertas - RASFF