



Universidad
Rey Juan Carlos

GRADO EN BIOLOGÍA

Curso Académico 2022/23

Trabajo de Fin de Grado

**ESPECIES BOTÁNICAS PRODUCTORAS DE ALCALOIDES
PIRROLICIDÍNICOS. ESTUDIO DE SU PRESENCIA EN LOS
ALIMENTOS Y VÍAS DE CONTAMINACIÓN.**

Autor: Paloma Portero Molina

Directora: Judith Gañán Aceituno

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción.....	4
3. Material y métodos.....	7
4. Resultados.....	8
a. Plantas productoras de AP	8
b. Presencia de AP en alimentos	10
c. Estudio de la contaminación de alimentos con AP	16
i. Contaminación cruzada.....	17
ii. Contaminación horizontal.....	18
d. Consecuencias del consumo de estos alcaloides	19
5. Discusión	20
6. Conclusiones.....	23
7. Bibliografía.....	24
8. Apéndices	29

1. Resumen

Este trabajo muestra un análisis de un grupo en concreto de toxinas naturales presentes en especies botánicas y que son nocivas para nuestra salud, se denominan alcaloides de pirrolizidina (AP) y suponen una gran problemática en la actualidad, ya que se están encontrando en los alimentos. Los objetivos de este trabajo se basan en realizar una revisión bibliográfica de los siguientes ámbitos: plantas que contienen AP de forma natural; vías de contaminación por las cuales plantas que no producen AP pueden tener presentes estas toxinas en sus organismos; alimentos contienen AP y, por último, las consecuencias de su ingesta. Para cumplir con nuestros objetivos se ha realizado una búsqueda bibliográfica principalmente en inglés, siendo estos algunos de los términos utilizados: “pyrrolizidine alkaloids”, “toxicity”, “alkaloid contamination”, “food”, “aromatic herbs”. En la mayoría de los casos, se priorizaron los artículos con una fecha de publicación no muy antigua, entre el 2005 y 2023.

Para la búsqueda realizada, en relación a las plantas productoras de APs se ha centrado en dos familias más representativas, Boraginaceae y Asteraceae. En cuanto a la presencia de estas toxinas en los alimentos se han estudiado en alimentos de origen vegetal, principalmente ensaladas, especias, hierbas aromáticas, té, y alimentos origen animal como huevos, leche y miel. Se han estudiado las posibles vías de contaminación por las que los AP puede llegar a los alimentos, contaminación cruzada y contaminación horizontal, y, por último, se han analizado las principales consecuencias del consumo de estas toxinas, como la enfermedad venooclusiva hepática.

Dentro de los productos de consumo humano nos encontramos que son los de origen vegetal los que poseen mayores concentraciones, en concreto el orégano, sin embargo, la miel es un producto que debido a su consumo habitual es peligroso. Por otro lado, en relación con las vías de contaminación, se ha observado que principalmente la contaminación se produce por contaminación cruzada en el momento de la recolección, pero estudios recientes demuestran que también existe parte de contaminación horizontal a través del suelo. En conclusión, se ha podido comprobar que hay determinadas plantas que son potencialmente peligrosas por su elevado contenido en AP, las cuales debido a su ecología aparecen frecuentemente junto a los cultivos poniendo en riesgo la salud de los consumidores, por eso hay que realizar una buena prevención y control de los riesgos para minimizar la presencia de estas plantas en zonas cultivadas.

2. Introducción

Las plantas, además del metabolismo primario presente en todos los seres vivos, poseen un metabolismo secundario que les permite producir y acumular compuestos químicos de naturaleza diversa. Estos compuestos químicos se denominan metabolitos secundarios, también llamados productos naturales, se distribuyen diferencialmente entre grupos taxonómicos, es decir, no todos los metabolitos secundarios se encuentran en todos los grupos de plantas. Estos metabolitos secundarios son producidos por las plantas para cumplir diversas funciones, como pueden ser: funciones ecológicas específicas como atrayentes de animales, actúan como pigmentos dando color a flores y frutos, jugando un papel esencial en la reproducción e incluso algunas intervienen en los mecanismos de defensa de las plantas frente a diferentes patógenos (Pérez-Urria & Ávalos, 2009).

Estos metabolitos secundarios que participan en los mecanismos de defensa natural de las plantas se llaman toxinas naturales, las cuales no son dañinas para el organismo en sí, pero pueden afectar a la salud humana o animal cuando se consumen, resultando algunas de estas toxinas extremadamente potentes (World Health Organization, 2023).

De acuerdo a su origen, Van Egmond las clasifica definiendo 5 clases principales (Van Egmond, 2004):

- Micotoxinas: toxinas producidas por hongos (aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas, etc.)
- Toxinas bacterianas: toxinas producidas por bacterias (botulina, enterotoxina)
- Ficotoxinas : toxinas producidas por algas (saxitoxina)
- Toxinas vegetales: toxinas producidas por especies de plantas (alcaloides)
- Zootoxinas: toxinas producidas por animales (bufotoxina).

Dentro de esta clasificación de toxinas naturales un grupo que está resultado bastante problemático son los alcaloides, ya que se encuentran en nuestra dieta regular y pueden suponer un riesgo para nuestra salud, pudiendo ser tóxicos hasta en dosis bajas (Koleva et al., 2012).

Como se ha mencionado anteriormente, los alcaloides son metabolitos secundarios tóxicos producidos por numerosas especies de plantas (Phytocontrol Laboratorio de análisis, s.f.). Las diferencias a nivel estructural que se presentan en los alcaloides son muy variadas, pero todas tienen en común una estructura de anillo y un átomo de nitrógeno que les otorga un carácter básico. En la mayoría de los casos el nitrógeno se encuentra dentro de la estructura del anillo (Koleva et al., 2012).

Desde tiempos remotos estos compuestos han sido de gran interés, se descubrieron en el siglo XIX por químicos y farmacéuticos franceses. El primer alcaloide aislado fue la morfina, a partir de ese momento, le siguieron una serie de nuevos descubrimientos (estricnina, quinina, etc.) (Loyola-Vargas et al., 2004). Debido a la importancia de estas sustancias en la comunidad médica, y en otros ámbitos como en la alimentación, estos compuestos químicos han sido muy importantes a lo largo de los años. Actualmente,

estos compuestos se consideran uno de los grupos de metabolitos secundarios más diversos encontrados en los organismos vivos, el cual incluye alrededor de 12.000 productos (Koleva et al., 2012).

Según Koleva et al. (2012) para clasificar los diferentes alcaloides se utiliza una agrupación basada en la molécula inicial en la vía biosintética (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los distintos alcaloides (a partir de datos en Koleva et al., 2012).

		Ejemplos
Derivados de ornitina	alcaloides de pirrolizidina alcaloides de tropano	jacobina, senecionina cocaina, escopolamina
Derivados de lisina	alcaloides de piperidina alcaloides de quinolizidina alcaloides indolizidínicos	piperina, anabasina lupinina, esparteína swainsonina, pumiliotoxinas
Derivados de tirosina	alcaloides de isoquinolina	morfina, codeína
Derivados del triptofano	alcaloides quinolénicos alcaloides de indol simples: alcaloides b - carbolina alcaloides del cornezuelo de centeno	quinina, cusparina harmina, harmalol ergometrina, ergotamina
Derivados del ácido nicotínico	alcaloide nicotina alcaloide miosmina	nicotina miosina
Derivados de la adenina/guanina	alcaloides de metilxantina	cafeína, teobromina

Es interesante el estudio de los alcaloides derivados de ornitina en concreto, ya que dentro de este grupo se ha detectado la presencia de estos alcaloides en alimentos de origen vegetal los cuales, en principio, no están descritos como productores de este tipo de alcaloides. Como se ha dicho anteriormente, algunas de estos compuestos pueden tener un elevado potencial tóxico, por lo tanto, estaríamos ante un problema grave de seguridad alimentaria ya que la ingesta de estos podría producir graves consecuencias sobre la salud de los consumidores.

Los alcaloides del tropano (AT) son valiosos metabolitos secundarios de plantas que se encuentran principalmente en altas concentraciones en las familias Solanaceae y Erythroxylaceae. Se pueden dividir en tres grandes grupos: AT de plantas solanáceas como la hiosciamina y la escopolamina, alcaloides de la coca como la cocaína y el grupo de calisteginas. Todos se caracterizan por su exclusivo sistema de anillos bicíclicos de tropano (Kohnen-Johannsen & Kayser, 2019). Este anillo de tropano es una estructura resultante de la condensación de un anillo de piperidina y uno de pirrolidina (TECH México School of Pharmacy, 2022). Un ejemplo muy conocido es la presencia de estos alcaloides en el género *Datura*, en concreto en la especie *Datura stramonium* (estramonio), conocida por ser una especie contaminante de otros cultivos, también puede provocar envenenamientos por la ingestión accidental de semillas (Lombardo et al., 2009).

El otro grupo son los alcaloides pirrolizidínicos (AP), son toxinas naturales producto del metabolismo secundario de las plantas como mecanismo de defensa frente a herbívoros (Jos Gallego et al., 2018). La estructura química de este grupo de alcaloides se basa en dos anillos de pirrolizidina fusionados con un átomo de nitrógeno como puente (**Figura 1**). De acuerdo a esta estructura se pueden dividir en dos grupos principales, los 1,2 – insaturados y los 1,2 – saturados, de acuerdo a si presentan o no un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 del anillo (AESAN, 2020).

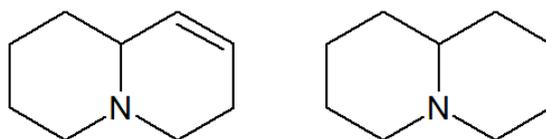


Figura 1. Representación de los alcaloides de pirrolizidina 1,2 – insaturados (izquierda), y de los alcaloides de pirrolizidina 1,2 – saturados (derecha) (a partir de datos en AESAN, 2020).

No obstante, son los 1,2-insaturados los que presentan toxicidad debido a que estos compuestos una vez en el organismo, son transformados a pirroles de elevada reactividad (Jos Gallego et al., 2018). Hasta la fecha se conocen aproximadamente 600 tipos de APs diferentes, de los cuales el 95 % se encuentran en cinco familias de plantas: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae y Apocynaceae (Jos Gallego et al., 2018).

Estos AP suponen una gran problemática en la actualidad, ya que se están encontrando en los alimentos suponiendo un riesgo para la salud de los consumidores. Tienen un perfil común de toxicidad: diversos grados de daño hepático, pulmonar y enfermedad veno-oclusiva (Jos Gallego et al., 2018). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) los ha clasificado como “posiblemente carcinógenos para el ser humano” (grupo 2B) (IARC, 1976). Por ello, se han establecido límites para el contenido máximo de alcaloides pirrolizidínicos en determinados productos alimenticios, los cuales aparecen reflejados en el apéndice, según el Reglamento (UE) 2023/915 de la Comisión de 25 de abril de 2023 relativo a los límites máximos de determinados contaminantes en los alimentos (Reglamento (UE) 2023/915).

En base a todo lo expuesto anteriormente el objetivo de este trabajo se basa en realizar un estudio bibliográfico sobre como estos tipos de alcaloides pirrolizidínicos pueden llegar a nuestra dieta y las consecuencias de ello. Por un lado, se estudiarán algunas especies botánicas que puedan suponer un riesgo por su consumo directo y por otro, se estudiarán los diferentes mecanismos que hacen que una planta no productora de alcaloides aparezca contaminada por estas sustancias, es decir, se estudiarán casos de contaminación cruzada y contaminación horizontal. También se estudiará la presencia de estos alcaloides en nuestra dieta, y las consecuencias a nivel de salud de su consumo.

3. Material y métodos

Para llevar a cabo este trabajo de revisión se ha realizado una búsqueda amplia en diferentes fuentes de información relacionadas con el tema del trabajo. Las fuentes de las cuales hemos sacado estos artículos científicos han sido: PubMed y Google Académico; en la **Figura 2** se podrá ver la forma de añadir filtros de búsqueda en una fuente de información como es el BRAIN de la URJC. También se han consultado páginas de internet, como la página oficial de la Organización Mundial de la Salud y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Para encontrar información de este tema se han escrito términos en inglés, estos son algunos de los principales: “pyrrolizidine alkaloids”, “toxicity”, “alkaloid contamination”, “food”, “aromatic herbs” o bien poniendo el nombre de la especie a consultar seguido del término “alkaloids”. Una vez realizada la búsqueda, en la mayoría de los casos, se priorizaron los artículos con una fecha de publicación no muy antigua, entre el 2005 y 2023. Finalmente se han utilizado para este trabajo 64 referencias bibliográficas, siendo el inglés el idioma más leído para hacer este estudio.

The image shows a search interface for BRAIN URJC. At the top, it says "CRITERIO DE BÚSQUEDA". Below this, there are radio buttons for "Buscar por:" with options: "Todo" (selected), "Colección impresa y audiovisual", "Colección electrónica", "Madroño", "Fondo Marino Gómez Santos", and "Colección Lectura fácil".

Below the search criteria, there are two columns of filters. The left column is "Filtros de búsqueda" and the right column is "Tipo de material".

Filtros de búsqueda:

- Cualquier campo contiene Pyrrolizidine alkaloids
- Y Cualquier campo contiene toxicity
- Y Cualquier campo contiene contamination
- Y Cualquier campo contiene food
- Y Cualquier campo contiene aromatic herbs

Tipo de material:

- Todos los registros
- Idioma: Cualquier idioma
- Fecha de publicación: Últimos 20 años

At the bottom, there are buttons: "+ AGREGAR UNA NUEVA LÍNEA" and "LIMPIAR". Below these, a summary bar shows the search criteria: "Cualquier campo contiene Pyrrolizidine alkaloids Y Cualquier campo contiene toxicity Y Cualquier campo contiene contamination Y Cualquier campo contiene food Y Cualquier campo contiene aromatic herbs" and a "BUSCAR" button.

Figura 2. Buscador BRAIN URJC donde se muestran algunos de los criterios de búsqueda aplicados

Para dibujar las estructuras químicas que aparecen en la figura 1 hemos utilizado ChemSketch, un Software gratuito, ayudándonos de un video tutorial que aparece en la página oficial (www.acdlabs.com). Para la elaboración de las tablas, se ha utilizado Microsoft Excel.

4. Resultados

a. Plantas productoras de AP

Como se ha comentado anteriormente, el 95% de estos AP se encuentran principalmente en cinco familias de plantas angiospermas: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae y Apocynaceae (AESAN, 2020). La familia Fabaceae, comúnmente llamadas las fabáceas o leguminosas, es una de las familias más numerosas de plantas con flores, con unos 440 géneros y unas 12.000 especies, tienen una distribución cosmopolita y son muy importantes en el ámbito agrícola. Uno de los usos más importantes de esta familia es su empleo en alimentación humana (lentejas: *Lens culinaris*, cacahuete: *Arachis hipogea*, alubia: *Phaseolus vulgaris*, etc.) (Flora Arvense de Navarra, s.f.). La familia Orchidaceae, comúnmente llamadas orquídeas, es muy diversa contando con 25.000 especies distribuidas en unos 800 géneros, la mayoría de las especies son propias de prados, matorrales y bosques abiertos buscando zonas soleadas; su uso esta más enfocado en la jardinería, pero hay una especie utilizada directamente para el consumo, la vainilla (*Vanilla planifolia*) (Herbari Virtual del Mediterrani Occidental, s.f.). Apocynaceae es una familia que cuenta con 215 géneros y 2.100 especies, destacando dos especies: la adelfa (*Nerium oleander*) y la hierba lechera (*Vinca difformis*), ambas especies son elementos muy comunes en los jardines, además se le pueden otorgar propiedades medicinales, pero hay que tener en cuenta que la adelfa es muy venenosa (Herbari Virtual del Mediterrani Occidental, s.f.).

Sin embargo, hay que destacar las familias, Boraginaceae y Asteraceae, por tener las especies más representativas en relación con estas toxinas. Dentro de la familia Boraginaceae se encuentran plantas tan frecuentes como la borraja (*Borago officinalis*), la patita de paloma (*Alkanna tinctoria*), las viboreras (varias especies del género *Echium*), el heliotropo (*Heliotropium europaeum*), la consuelda (*Symphytum officinale*), las lenguas de buey (*Anchusa arvensis* y *A. azurea*) y la sanguinaria (*Lithodora fruticosa*). Entre las Asteráceas deben mencionarse diversas especies del género *Senecio*, la fáfara (*Tussilago farfara*) y el eupatorio (*Eupatorium cannabinum*) (Bautista & Stübing, 2006).

En este apartado se analizarán una a una algunas de las especies anteriormente mencionadas, atendiendo a su distribución y ecología, para posteriormente tratar de estudiar los alcaloides que contienen y, si es posible, el nivel de concentración y las partes de la planta en los que se encuentran dichos alcaloides. Un dato para destacar es que en la figura 4, que se encuentra en el apartado de apéndices, aparecen las estructuras químicas de los alcaloides que aparecen con mayor frecuencia.

El heliotropo (*Heliotropium europaeum*), es una hierba anual de región mediterránea e irano-turánica. Se puede desarrollar en campos de secano y otros medios secos más o menos nitrificados por presión antropozógena (Bautista & Stübing, 2006). Su época de floración comprende desde julio hasta octubre, y en los meses de verano es abundante en los márgenes de caminos (Herbari Virtual del Mediterrani Occidental, s.f.). Debido a la muerte de un gran número de bovinos Shimshoni et al. (2015), realizaron un estudio para determinar los alcaloides de esta especie, ya que había sido usada como alimento para

el ganado. El alimento que se le daba a los bovinos estaba compuesto por un 50 % de heno contaminado accidentalmente con *H. europaeum* (en una proporción de un 12%), el resto estaba compuesto por un 47,5 % de estiércol de aves y un 2,5 % de *Stevia rebaudiana*. Se analizó el heno en búsqueda de APs y se comparó con muestras representativas de partes aéreas de *H. europaeum* para determinar la presencia de AP conocidos y nuevos. Los AP más abundantes encontrados en *H. europaeum* y el heno contaminado fueron la heliotrina (170 y 1.180 µg/g, respectivamente), seguida de la europina (90 y 830 µg/g, respectivamente) y lasiocarpina (56 y 240 µg/g, respectivamente). Los *N*-óxidos de AP constituyeron la mayor parte de la composición total de AP en el heno y en *H. europaeum* (90 y 91%, respectivamente), con *N*-óxido de heliotrina y *N*-óxido de europina siendo los *N*-óxidos más prevalentes (28–29% y 33–34%, respectivamente), seguidos por *N*-óxido de lasiocarpina (21% y 13,6%, respectivamente).

La viborera (*Echium vulgare*), es una planta bianual o perenne, nativa de Europa. Desde la Antigüedad, la viborera es popularmente conocida por sus propiedades medicinales (Aquaefundación, 2021). Tiene una distribución eurosiberiana y habita en lugares secos, márgenes de campos, escombreras, suelos alterados y removidos, ricos en nutrientes (Bautista & Stübing, 2006). Boppré et al. (2005) investigaron el polen puro cosechado de esta especie para proporcionar una evidencia de que el polen actuase como una fuente potencial de AP. Para este trabajo recolectaron polen puro, libre de cualquier otra parte vegetal contaminante, a partir de flores frescas que habían sido protegidas de la visita de insectos por una cubierta de red. Encontraron que los AP en el polen están presentes principalmente como *N*-óxidos. Describieron los siguientes AP y/o sus *N*-óxidos: equimidina, acetilechimidina, uplandicina, 9-*O*-angelilretronecina, equiuplatino, leptantina, equimiplatino, echivulgarina y vulgarina. En ambas muestras de polen puro, el *N*-óxido de echivulgarina (6.875 µg/g) fue el principal alcaloide de pirrolizidina presente, seguido por el *N*-óxido de vulgarina (644 µg/g) y el *N*-óxido de equimidina (440 µg/g).

La borraja (*Borago officinalis*), es una hierba de jardín anual de distribución mediterránea, habita en los sembrados, arceles, orilla de caminos y sendas. En la Península Ibérica e Islas Baleares se encuentra entre el nivel del mar y 1.200 m (Bautista & Stübing, 2006). Larson et al. (1984) fueron los primeros en identificar los AP licopsamina y amabilina en hojas y tallos frescos y secos. También mostraron que en las raíces los alcaloides están presentes principalmente como base libre, mientras que las hojas frescas contienen principalmente *N*-óxidos. Además de estos dos alcaloides mencionados anteriormente, Luthy et al. (1984) detectaron supinina, intermedina y el par de isómeros acetilcopsamina/acetilintermedina en el rango de 2-10 µg/g en tejidos vegetativos. Posteriormente, Dodson & Stermitz (1986) identificaron la tesinina como el único alcaloide de las flores y el principal alcaloide de las semillas. Encontraron que las semillas inmaduras solo contenían tesinina mientras que las semillas maduras contenían tesinina y además pequeñas cantidades de licopsamina.

La consuelda (*Symphytum officinale*) es una hierba perenne originaria de Europa Occidental, sus hojas y brotes se consumen como verdura en ensaladas, sopas o guisos, también se puede elaborar té con esta planta. Además, se utiliza ocasionalmente para dar sabor a productos de repostería (Plantas y Hongos, s.f.). Algunos de los AP identificados en esta especie han sido: equimidina, intermedina, licopsamina, sinfitina, simviridina y acetilintermedina (Salehi et al., 2019), aunque según Onduso (2014) los AP, los que se encuentran en mayor medida y, por tanto, los más tóxicos son lasiocarpina, equimidina y sinfitina.

La fáfara (*Tussilago fáfara*) es una planta herbácea perenne, habita sobre suelos profundos, generalmente arcillosos. Aparece con mayor frecuencia en climas subhúmedos o húmedos, entre el nivel del mar y 2.200 m (Bautista & Stübing, 2006). Es una importante medicina herbal, sin embargo, además de los compuestos bioactivos terapéuticos, se ha descubierto que esta hierba contiene AP tóxicos, los cuales fueron estudiados por Jiang et al. (2009) y descubrieron que esta especie contiene principalmente senkirkina y trazas de senecionina. Analizaron flores de esta especie y encontraron que el contenido de senkirkina estaba presente entre 19,5 µg/g y 46,6 µg/g, mientras que para la senecionina no se detectó o estuvo presente en menos de 1 µg/g.

Por último, hay que mencionar el género *Senecio*, es uno de los más grandes géneros de plantas angiospermas distribuidos en todo el mundo, a excepción de la Antártida, principalmente en Sudamérica y Sudáfrica, cuenta con más de 1.500 especies. Exhiben una excepcional diversidad ambiental, encontrándose dentro de una gran variedad de hábitats y condiciones de suelo (García, 2017). Los AP son el principal compuesto anti-herbívoros en este género. En la tesis de García (2017) identificaba los tipos y concentraciones de AP de algunas especies de *Senecio*, en concreto las que estaban involucradas en brotes de intoxicación en bovinos: *S. oxyphyllus*, *S. madagascariensis*, *S. selloi* y *S. brasiliensis*. Así, se identificaron los siguientes AP: retrorsina en *S. oxyphyllus*; retrorsina, usaramina, senecivernina/senecionina en *S. selloi*; retrorsina, senecivernina/senecionina, integerrimina, usaramina en *S. madagascariensis*; e integerrimina, retrorsina y senecionina en *S. brasiliensis*. Los alcaloides aparecen principalmente como *N*-óxidos. La concentración total media de alcaloides fue más alta en *S. brasiliensis* (17.600 mg/g) seguida por *S. oxyphyllus* (6.200 µg/g), *S. selloi* (1.800 µg/g), mientras *S. madagascariensis* resultó con la más baja concentración (600 µg/g).

b. Presencia de AP en alimentos

Los seres humanos han utilizado plantas que contienen alcaloides desde la antigüedad como venenos, estimulantes, narcóticos, insecticidas, afrodisíacos y medicamentos, pero, además, dichas plantas que contienen alcaloides han sido y siguen siendo parte de nuestra dieta regular. A menudo se considera que los productos y las preparaciones botánicas son seguros porque opinan que 'natural' es igual a 'seguro', en el caso de los alcaloides, por lo general este no es el caso y muchos son tóxicos en dosis bajas (Koleva et al., 2012). Es por ello que la ocurrencia de APs o de *N*-óxidos de AP ha sido evaluada en diversos productos de origen vegetal y animal incluyendo miel, cereales, ensaladas, tés, infusiones, especias,

hierbas aromáticas, leche y productos lácteos, huevos, carne y productos cárnicos, etc. (Casado et al., 2022).

En este apartado se estudiarán varios alimentos en los que se ha detectado presencia de AP, para facilitar su estudio han sido divididos en dos grupos según su origen: origen vegetal y origen animal. De cada tipo de alimento se tratará de estudiar los tipos de APs y en que concentraciones aparecen. En la **Tabla 2**, se muestran los trabajos científicos más representativos en cuanto a la determinación de AP en alimentos publicados entre 2017 y 2022.

Tal y como se puede observar en la **Tabla 2**, la mayoría de los estudios se han centrado en análisis de muestras de alimentos de origen vegetal, al ser la principal fuente de estos tóxicos, donde se producen de manera natural. Las plantas que producen AP, en su mayoría, se han utilizado desde la antigüedad en medicina tradicional como tratamiento para diversas enfermedades, pero también hay algunas que se utilizan para alimento o como cultivos forrajeros (Schramm et al., 2019). Algunos de las formas de consumir estas plantas son: té de hierbas, ensaladas, especias y hierbas aromáticas. Referente a las ensaladas, aparece un caso comentado en la **Tabla 2**, Picron et al. (2018) analizaron 17 muestras de ensaladas preenvasadas, estas se incluyeron en el muestreo ya que pueden estar compuestas por especies vegetales no productoras de APs, pero que tengan mucha similitud en cuanto a la forma con otras especies productoras de APs; este es un caso concreto donde las ensaladas estaban compuestas por rúcula (no productora de APs), que tenía una gran similitud con las hojas de hierba cana (productoras de APs). La concentración promedio de APs / N- óxidos de AP en las mezclas de ensalada fue de 1,13 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, lo que puede evaluarse como relativamente alto dado el amplio consumo de estos alimentos. Tres muestras de ensaladas mixtas estaban contaminadas con 2,59, 5,20 y 10,47 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ exclusivamente de tipo senecionina.

En relación con los té se han publicado diferentes artículos para determinar los niveles de APs y N- óxidos de APs (Picron et al., 2018; Chen et al., 2019; Kwon et al., 2021). Así, por ejemplo, Picron et al. (2018), analizaron distintos tipos de té para determinar los AP encontrados y sus concentraciones, se trataban de: 43 muestras de té negros, 43 muestras de té verdes y 8 muestras de té de rooibos. En concreto el té verde y té negro, hechos a partir de las hojas de *Camellia sinensis*, se encontraron que el 15 % y el 10 % de las muestras, respectivamente, contenían menos de 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de APs. Sin embargo, se detectó un nivel muy alto en una muestra de té verde (4246 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), mientras que el nivel máximo en una muestra de té negro fue de 887 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. La concentración media en los té verdes fue mayor (137 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) que en los té negros (43 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Con respecto al té de rooibos (*Aspalathus linearis*), todas las muestras estaban contaminadas con niveles de hasta 260 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ y su concentración media fue de 113 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Los autores atribuyen la contaminación de los té rooibos con APs a la cosecha de *Senecio angustifolius*.

Tabla 2. Presencia de APs en muestras de alimentos de origen animal y vegetal, encontradas entre los años 2017 - 2022.

	Matriz	Numero de APs / <i>N</i> -óxidos de AP	Contenido promedio de AP encontrado	Referencia
Origen animal	Leche desnatada	11	1,42 µg/L	de Nijs et al. (2017)
	Nata	11	0,83 µg/L	
	Yogur	11	0,92 µg/L	
	Queso	11	1,21 µg/kg	
	Leche de cabra	3	0,05 y 0,11 µg/L	Mulder et al. (2018)
	Leche de vaca	3	0,05 y 0,17 µg/L	
	Huevos	6	0,10 - 0,12 µg/kg	
	Miel	4 (∑ todos los tipos de retronecina y heliotridina)	0,6 - 64,1 µg/kg	Kowalczyk et al. (2018)
	Miel	9	0,2–17,5 µg/kg	Celano et al. (2019)
	Miel	12	1,4 - 14,2 µg/kg	Wang et al. (2019)
	Miel	17	0,2 - 20,1 µg/kg	He et al. (2020)
Miel	25	17,5 µg / kg	Brugnerotto et al. (2021)	
Miel	21	2,9 - 15,5 µg / kg	Rizzo et al. (2023)	
Origen vegetal	Ensalada: hojas de hierba cana y rúcula	12	1,13 µg/Kg	Picron et al. (2018)
	Té verde	25	137 µg/Kg	
	Té negro	21	43 µg/Kg	
	Té de rooibos	20	113 µg/Kg	
	Maíz (<i>Zea mays</i>)	1 (∑ todos los tipos de retronecina y heliotridina)	0.9 – 6.6 µg/kg	Letsyo et al. (2020)

Té de borraja	4	845,4 - 1120 µg/kg	Chen et al. (2019)
Té de consueta	11	101,1 - 415 µg/kg	
Té de cáñamo	11	170 - 192,8 µg/kg	
Té de <i>Tussilago farfara</i>	5	30,7 - 61,3 µg/kg	
Té de <i>Senecio scandens</i>	7	85,2 - 293,1 µg/kg	
Licores de hierbas	30	0,5 - 2µg/kg	Chmit et al. (2019)
Elixir de hierbas	30	437 µg/kg	
Jugo de hierbas	30	3 µg/kg	
Manzanilla	5	8 - 41 µg/kg	Kaczynski & Łozowicka (2020)
Menta	4	8 - 31 µg/kg	
Orégano	21	334 - 6375 µg/kg	Izcara et al. (2020)
Orégano	33	3140 µg/kg	Kaltner et al. (2020)
Perejil	33	189 µg/kg	
Comino	33	641 µg/kg	
Ajadrea	33	150 µg/kg	
Té de rooibos	21	170 µg/kg	Kwon et al. (2021)
Manzanilla	21	70 µg/kg	
Lavanda	21	80 µg/kg	
Tomillo	21	394,25 µg/kg	Izcara et al. (2022)
Albahaca	21	293,40 µg/Kg	
Romero	21	148,25 µg/Kg	
Hierbas provenzales	21	203,5 µg/Kg	

Con respecto a las especias y hierbas aromáticas, en los últimos cinco años, las principales alertas alimentarias sobre los AP se han vuelto importantes en estos alimentos (Figura 3b) (Sierra et al., 2022). Sorprendentemente, la mayoría de alertas alimentarias se han reportado en orégano, siendo Alemania el país con mayor número de casos detectados y alertas emitidas, en consecuencia, esto ha llevado a la retirada mundial de muchos productos de orégano del mercado en los últimos años (Izcara et al., 2020), no solo la preocupación en torno a esta hierba estaba aumentando, sino también los estudios. Así, Izcara et al. (2020) realizaron un trabajo en torno al orégano, analizando la presencia de 21 APs y *N*-óxidos. Para ello compararon muestras de orégano seco de diferentes orígenes geográficos y con diferentes tipos de cultivo (convencional y orgánico). Finalmente se analizaron 23 muestras, las cuales todas aparecían contaminadas, pero no siempre estaban presentes todos los 21 analitos diana. La concentración promedio de APs / *N*-óxidos fue de 1.254 µg/kg; la gran mayoría de las muestras (70%, 16 de 23) contenían entre 100 y 1.000 µg/kg de APs/*N*-óxidos, mientras que el 30% de las muestras (7 de 23) tenían cantidades mayores que oscilaban entre 1.000 a 10.000 µg/kg de APs/*N*-óxidos. Lasiocarpina, *N*-óxido de lasiocarpina, europina, *N*-óxido de europina, senecivernina, senecionina, *N*-óxido de equimidina, *N*-óxido de licopsamina y *N*-óxido de intermedina fueron los que contribuyeron significativamente a la contaminación de las muestras analizadas.

No solo al orégano hay que prestarle atención sino también a otras especias y hierbas aromáticas, que son también muy utilizadas en la cocina y analizadas por diferentes autores (Kaltner et al., 2020; Izcara et al., 2022). Así, Kaltner et al. (2020), analizaron además del orégano otras hierbas aromáticas como el perejil, comino y la ajadrea. Encontraron que todas las muestras analizadas estaban contaminadas con al menos un AP / *N*-óxido de AP, aunque el comino y el orégano presentaban más índices de contaminación que las demás. Determinaron contenidos promedio altos por encima de 100 µg/kg en las matrices perejil (189 µg/kg), ajadrea (150 µg/kg), comino (641 µg/kg) y orégano (3.140 µg/kg). Para el orégano el AP dominante es europina, para el comino europina, heliotrina y su *N*-óxido y en el perejil es el *N*-óxido de senecionina.

Por otro lado, Izcara et al. (2022) publicaron un estudio para determinar los AP analizando muestras de hierbas aromáticas secas, en las que incluía romero, albahaca, tomillo y hierbas provenzales. Encontraron como resultado que todas las muestras estaban contaminadas con AP y *N*-óxidos de AP. Los principales AP que contribuyeron a la contaminación de las hierbas aromáticas analizadas fueron: lasiocarpina, *N*-óxido de lasiocarpina y *N*-óxido de europina, seguidos de: *N*-óxido de senecivernina y *N*-óxido de senecionina. El contenido más bajo se encontró en la muestra de romero (49 µg/Kg), por otro lado, las muestras de tomillo y albahaca fueron las muestras más contaminadas, con un contenido medio de 394,25 y 293,40 µg/Kg, en cambio, las muestras de romero fueron las menos contaminadas, con un contenido medio de 148,25 µg/Kg, sin embargo, no hay que olvidarse que de acuerdo con Reglamento (UE) 2023/915 la cantidad máxima de AP/*N*-óxidos de AP permitida en

hierbas secas es de 400 µg/Kg. Teniendo esto en cuenta, todas las muestras analizadas estaban por debajo de este límite, excepto dos muestras de tomillo (447 µg/Kg y 553 µg/Kg).

Con respecto a los productos de origen animal, el producto más analizado ha sido la miel (Kowalczyk et al., 2018; Celano et al., 2019; Wang et al., 2019; He et al., 2020; Brugnerotto et al., 2021; Rizzo et al., 2023). Esto se debe a que en estudios como Rizzo et al. (2023) se demuestra que en muchas muestras de miel se superan los valores recomendados de ingesta de mieles para adultos y niños, lo que supone un gran riesgo. Además, dietas regionales proporcionadas por el Sistema de Vigilancia del Medio Ambiente Mundial / Programa de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 1998) indica que, los europeos son los mayores consumidores de miel. Con lo que es probable que la dieta europea resulte en el mayor riesgo de exposición a los alcaloides de pirrolizidina en la miel.

Kempf et al. (2010) muestra que las plantas que contienen APs representan una fuente importante de miel en todo el mundo. Afirman que las principales plantas responsables de la aparición de estos alcaloides en la miel son: *Borago officinalis*, *Echium plantagineum*, *Senecio jacobaea* y *Symphytum officinale*. Si nos fijamos en los estudios realizados por Kowalczyk et al. (2018), Celano et al. (2019), Wang et al. (2019), He et al. (2020) y Brugnerotto et al. (2021) en las mieles analizadas aparecen los mismos tipos de AP: licopsamina, equimidina, senecionina, retrorsina y sus correspondientes *N*-óxidos. Aunque en algunos de los estudios mencionados, a parte de los comunes aparecen detallados otros AP, como intermedina, jacobina, senecifilina, heliotrina, lasiocarpina (Kowalczyk et al., 2018), intermedina y su *N*-óxido, lasiocarpina y su *N*-óxido y senecifilina y su *N*-óxido (Wang et al., 2019).

Cabe destacar el trabajo realizado por Rizzo et al. (2023), los cuales recogieron muestras de mieles monoflorales (n = 31) y multiflorales (n = 41) para determinar los APs existentes y sus niveles. En las muestras analizadas se encontraron: equimidina (rango 0,2–16,2 µg/kg), intermedina (0,2–57,0 µg / kg), licopsamina (0,2–3,6 µg / kg), *N*-óxido de equimidina (0,1–1,3 µg /kg), y *el N*-óxido intermedio (0,3–0,7 µg /kg), lo que sugiere que las especies botánicas responsables de la contaminación de miel por AP pertenecen a Boraginaceae y las familias Asteraceae. El Reglamento (UE) 2023/915 no establece un nivel máximo para la miel, por lo que los niveles recomendados para adultos y niños son: 71,1 µg/kg y 23,7 µg / kg respectivamente. Los valores medios y medianos de las muestras analizadas son: 15,5 y 2,9 µg / kg respectivamente, es decir, estaban muy por debajo del valor recomendado para adultos, pero algunas muestras estaban cerca del valor recomendado para los niños.

En relación a los demás productos, huevos, carne y leche, se ha revelado que no es frecuente encontrar contaminación de APs en estos productos. No obstante, si este tipo de productos presentan contaminación con APs, los niveles de concentración encontrados de estos contaminantes serán bajos. Lo que ocurre es que las plantas que contienen AP pueden estar presentes en los campos de forraje donde

se alimentan los animales, así, estos contaminantes pueden transferirse a los productos de origen animal cuando estos son consumidos por los animales (Casado et al, 2022).

Un ejemplo de esto fue analizado por de Nijs et al. (2017) en el cual trataban la presencia de AP en la leche y en productos derivados de la leche de vacas que se habían alimentado con plantas productoras de AP. Encontraron un total de 11 APs. La principal contribución al total de AP en la leche termizada, la leche desnatada y la nata proviene de la jacolina (72–74 %; 10, 11.6 y 6,5 µg/L), seguida de la otosenina (0,73, 0,91 y 0,52 µg/L) y de la jacobina (0,73, 0,81 y 0,51 µg/L). En el caso del yogurt tenemos la siguiente contribución de AP: jacolina (6,9 µg/L), otosenina (0,64 µg/L) y jacobina (0,62 µg/L). Compararon valores de la leche y del yogurt y se dieron cuenta de que la actividad microbiana puede conducir a una cierta degradación de los AP, las bacterias utilizadas en la producción de yogur parecen degradar la jacolina. Concluyeron con que el control de las plantas que contienen AP en los piensos para prevenir y reducir la contaminación con alcaloides de pirrolizidina es la medida más eficaz para reducir la riesgo de presencia de APs en productos lácteos.

El otro ejemplo expuesto en la **Tabla 2** fue de Mulder et al. (2018) en el que analizaron varios productos de origen animal, entre ellos distintos tipos de leche y huevos. La contaminación de los huevos y de la leche de distintos tipos se encontraron en pocas muestras, en cuanto a la leche en 10 de 169 muestras de leche de vaca y en una de 13 muestras de leche de cabra, se pudo confirmar la presencia de APs; mientras que en los huevos se encontró en solo dos de las 205 muestras analizadas (1 %). En los dos casos se encontraron unos niveles muy bajos de APs.

c. Estudio de la contaminación de alimentos con AP

En los últimos años, han aumentado los casos de alertas alimentarias sobre la elevada presencia de AP y sus formas oxidadas (*N* – óxidos) en diferentes productos alimentarios, estas alertas han sido notificadas en el portal de Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos, conocido por la sigla RASFF (del inglés: Rapid Alert System for Food and Feed). En la **Figura 3 (a)** aparecen reflejados el número de las alertas registradas en los últimos años, pudiéndose observar cómo sobre todo en el año 2019 se produjo un aumento significativo del número de alertas notificadas, probablemente debido a un aumento en la investigación; en cuanto a la **Figura 3 (b)** aparecen los alimentos que en mayor medida han aparecido contaminados con AP, siendo las especias y las hierbas aromáticas el mayor porcentaje (57%).

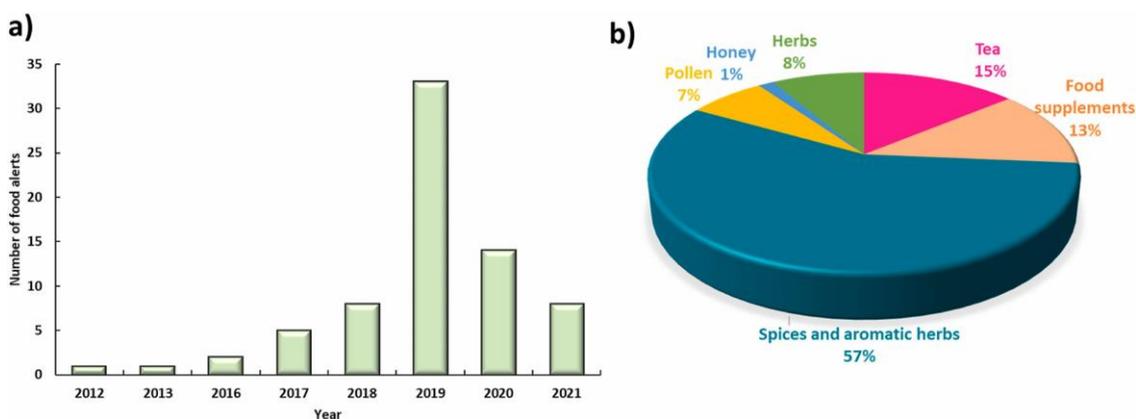


Figura 3. (a) número de alertas alimentarias relacionadas con la aparición de AP entre los años 2012 – 2021. (b) distribución de estas alertas alimentarias según el alimento contaminado (Recuperado de: Casado et al., 2022)

El principal origen del consumo de APs en humanos parecen ser productos derivados de plantas contaminados con plantas productoras de AP. De hecho, la miel, el polen, los tés, las tisanas, los complementos alimenticios, las especias y las hierbas aromáticas son los principales alimentos susceptibles de estar contaminados (Casado et al., 2022). Una de las fuentes principales de contaminación de estos productos derivados de plantas se debe a la mala cosecha en los campos de cultivo, sin embargo, recientemente ha surgido otra vía de contaminación y es la transferencia natural horizontal de APs a través del suelo. A continuación, se estudian las posibles vías de contaminación de los alimentos:

i. Contaminación cruzada

Se ha observado que cada vez hay una mayor concentración de AP en las plantas cosechadas cultivadas para la producción de alimento o medicamentos a base de hierbas y es que este hallazgo se correlaciona con una ampliación en la distribución geográfica de las plantas productoras de AP (Flade et al., 2019). Estas plantas productoras de AP crecen como malas hierbas en los campos de cultivo y durante la cosecha se recolectan conjuntamente sin separar (Sierra et al., 2022).

Según Flade et al. (2019), el *Senecio vulgaris* (hierba cana) es una maleza particularmente nociva en cultivos agrícolas y hortícolas debido a su contenido de AP tóxicos. Esta planta tiene un potencial muy alto de reproducción y propagación con lo que su aparición en cultivos de plantas agrícolas, así como hortícolas es extremadamente problemático. Algunas contaminaciones han ocurrido en cultivos de plantas morfológicamente similares como *Diplotaxis tenuifolia* y *Eruca sativa*. Y es que, en el caso de *Eruca sativa* las hojas de esta especie tienen un aspecto muy similar al de la hierba cana, con lo que puede llevar a confusión (Sierra et al., 2022).

Un ejemplo concreto aparece reflejado en un estudio realizado por Shimshoni et al. (2015), en el cual analizaban la presencia de APs en tés y el posible origen de su contaminación. Analizaron el perfil de APs de cada tipo de té, para después identificar las familias de plantas que contribuyen a la

contaminación de los tés. Se encontraron algunas evidencias, y es que, en los tés verdes indica que las fuentes de contaminación fueron principalmente especies de plantas de la familia Asteraceae y en el té negro indica que la fuente de contaminación podría ser una especie de maleza de la familia Boraginaceae. Cabe destacar que a excepción del té negro que contiene solo AP de tipo monoéster retrorsina, todos los demás tés y tés de hierbas mostraron patrones mixtos de distintos tipos de APs. Todo esto puede fortalecer la idea de que la contaminación ocurre durante la cosecha y posiblemente como resultado de la contaminación cruzada. A parte de la contaminación durante la cosecha, otra posible idea es que debido al aire se transmita polen de plantas productoras de AP que pueda contaminar fácilmente los cultivos cercanos.

ii. Contaminación horizontal

La transferencia horizontal de productos naturales es un fenómeno reciente, y es que, es muy probable que las contaminaciones de AP no solo se deban a una contaminación cruzada sino también a una absorción de los alcaloides del suelo previamente lixiviados de plantas productoras de AP en descomposición (Nowak et al., 2016). Esto se sospechaba ya que, en varios casos donde el material vegetal se obtenía mediante una cuidadosa recolección este estaba contaminado con alcaloides, con lo que esa contaminación debería de tener otro origen, dicha sospecha la comprobaron Nowak et al. (2016) realizando un estudio en el que varias especies de plantas que se usan comúnmente como té de hierbas o especias (*Melissa officinalis*, *Matricaria chamomilla*, *Petroselinum crispum* y menta) se cultivaron en un suelo cubierto con material vegetal seco de *Senecio jacobaea*, la cual ya sabemos que es una planta productora de AP tóxicos; había plantas control en las cuales no se había hecho el acolchado con hierba cana, y plantas en las que si se había hecho el acolchado, las cuales se recolectaron 7 días después. Cada planta cultivada en el suelo con hierba cana mostró concentraciones de AP en sus hojas, mientras que los controles estaban totalmente libres de estos alcaloides. Estos resultados demostraron que los AP se filtran del material seco de *Senecio jacobaea* al suelo y confirman que estos alcaloides son absorbidos por las raíces de las plantas experimentales y se trasladan a las hojas. Por lo que, de forma general, algunas contaminaciones con AP podrían deberse a plantas que contienen AP que se están pudriendo en los campos.

Con este descubrimiento surgió la pregunta de sí, por similitud, dicha transferencia también podría ocurrir a partir de plantas donantes vivas. El objetivo de Selmar et al. (2019), fue responder a esa pregunta. Para ello cultivaron plantas de *Senecio jacobaea* con *Petroselinum crispum* (perejil) en la mismas macetas. El resultado fue que al cabo de diez semanas las hojas de las plantas de perejil contenían AP, mientras que todas las plantas control (cultivadas sin la presencia de hierba cana) estaban completamente libres de alcaloides. Para evitar que la transferencia de APs se debiera a un contacto mecánico directo entre las hojas de las plantas donantes y las plantas receptoras, se llevó a cabo una serie adicional de experimentos, en los que se evitó dicho contacto directo de las hojas por medio de recintos

de plásticos. Como la presencia de AP fue el mismo en los experimentos con recintos de plástico que en los de sin recinto de plástico, se pudo descartar una transferencia directa de hoja a hoja. Llegaron a la conclusión de que los alcaloides de pirrolizidina se transfieren e intercambian entre plantas vivas a través del suelo, por lo que no hace falta que la planta donante este en descomposición, sino que también existe una vía de contaminación cuando la planta donante está viva. Por lo tanto, la transferencia horizontal de productos naturales es mucho más común de lo que se suponía anteriormente.

d. Consecuencias del consumo de estos alcaloides

Los APs han recibido una atención creciente debido a sus propiedades toxicológicas y farmacológicas. Aunque en la mayoría de los casos sus niveles son insuficientes para causar una intoxicación aguda, con frecuencia se consumen en cantidades que superan la ingesta diaria máxima sugerida por las autoridades, lo que puede ser un factor que contribuye a las enfermedades crónicas (Moreira et al., 2018). El Panel sobre Contaminantes de la Cadena Alimentaria (CONTAM) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, de sus siglas en inglés) estableció un punto de referencia de 237 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (pc) por día para evaluar los riesgos carcinogénicos de los APs (EFSA, 2016).

Para que el AP se excrete o ejerza toxicidad, debe ocurrir una biotransformación, esto ocurre mayoritariamente en el hígado y, por esta razón, este órgano es el más afectado por la toxicidad. El pulmón es el segundo órgano más afectado por los pirroles formados tras la activación metabólica en el hígado, ya que pueden viajar a los pulmones a través de la sangre (Moreira et al., 2018). De esta forma, la ingesta de estas sustancias tóxicas provoca diversos grados de daño hepático y enfermedad veno – oclusiva, pudiendo dar lugar a cirrosis y fallo hepático. Su consumo prolongado (incluso a bajas dosis) puede tener efectos carcinogénicos y mutagénicos, ya que son capaces de inducir modificaciones en el ADN. Por este motivo, han sido clasificados como “posiblemente carcinógenos para el ser humano” por el IARC (IARC, 1976).

Con respecto a la enfermedad venooclusiva hepática (EVO), después de la exposición de dosis relativamente altas de estas sustancias tóxicas, por ejemplo, decenas de miligramos por kilogramo de peso corporal, se ha demostrado, en animales, que las células endoteliales sinusoidales de hígado son las primeras en mostrar las consecuencias. Se ha observado que se redondean, se hinchan y se desprenden, lo que provoca el bloqueo de la microcirculación en los sinusoides. Esto conduce a la necrosis del tejido hepático circundante, fibrosis, hiperplasia nodular, proliferación de conductos biliares y, finalmente, cirrosis e insuficiencia hepática (Edgar et al., 2015). En relación a los pulmones la ingesta de estas sustancias causa hipertensión arterial pulmonar (HAP), que conduce al agrandamiento del ventrículo derecho y la insuficiencia cardíaca derecha. Las dosis requeridas para producir HAP son generalmente más bajas que las requeridas para producir EVO. Esto puede explicar, por lo tanto, el desarrollo ocasional de HAP, sin patología hepática notable, en personas que toman medicamentos a

base de plantas que contienen AP (Edgar et al., 2015). Uno de los varios objetivos genéticos para estos metabolitos tóxicos es el gen *TP53*, que codifica la proteína supresora de tumores p53. Son capaces de inducir modificaciones en el ADN realizando sustituciones de bases en tándem y la transversión G:C → T:A. En animales de experimentación han producido cánceres de hígado, pulmón, riñón, piel, cerebro, médula espinal, entre otros (Edgar et al., 2015). Por lo tanto, una dieta humana que proporciona regularmente cantidades muy pequeñas de AP tendrá metabolitos tóxicos insuficientes para causar EVO, pero suficientes para iniciar HAP y tal vez causar mutaciones somáticas que conduzcan a otras condiciones genotóxicas como cáncer. Por lo que, HAP y cáncer, en lugar de EVO, son los resultados más probables de la circulación de niveles bajos de estas toxinas (Edgar et al., 2015). Por último, con respecto a las mujeres embarazadas la exposición a estas toxinas en té de hierbas, medicinas a base de hierbas y especias ha causado EVO mortal en los recién nacidos, ya que los AP son teratogénicos y se ha demostrado que atraviesan la placenta (Edgar et al., 2015).

5. Discusión

Como se ha comentado anteriormente hay numerosas plantas que contienen estas toxinas, algunas las presentan de forma natural y otras a través de la contaminación, existiendo diferentes vías de contaminación, además como consecuencia del consumo de estas toxinas a través de diversos alimentos nos encontramos varias consecuencias nocivas para nuestra salud.

En el apartado de plantas productoras de AP se han tratado algunas de ellas, pero no todas ya que son numerosas las que producen estos alcaloides. Se ha calculado que, de todas las plantas con flores, hasta el momento descubiertas, el 3% contienen AP tóxicos (AESAN, 2020). Viendo cada especie nos damos cuenta de que los alcaloides se pueden encontrar en las raíces, los frutos, las semillas, las hojas y los tallos. Pero, de forma general, los alcaloides básicos parecen ser que se acumulan más en las semillas mientras que los *N*-óxidos se concentrarían en las partes verdes de las plantas (ELIKA, 2023).

Si comparamos concentraciones de los alcaloides en estas plantas, la que presenta valores más altos son especies del género *Senecio*, teniendo las siguientes concentraciones: *S. brasiliensis* (17.600 mg/g), *S. oxyphyllus* (6.200 µg/g), *S. seloi* (1.800 µg/g) y *S. madagascariensis* (600 µg/g). Las concentraciones más bajas de este tipo de alcaloide se encuentran en la borraja (*Borago officinalis*) con un rango de concentración de 2-10 µg/g. En relación con los tipos de AP que encontramos en cada especie nos damos cuenta de que hay especies que tienen alcaloides comunes, por ejemplo, las del género *Senecio* tienen los mismos APs: retrorsina, senecivernina/senecionina, integerrimina, usaramina, aunque no todas las especies poseen todos, en el caso de *S. oxyphyllus* solo tiene retrorsina y *S. madagascariensis* los tiene todos. La consuelda comparte intermedina, licopsamina y acetilintermedina con la borraja; equimidina lo comparte con la viborera y lasiocarpina lo comparte con el heliotropo.

Al observar la **Tabla 2** se puede comprobar que hay numerosos alimentos que se ven afectados por estos tipos de toxinas, pero analizando todos los alimentos, tanto de origen animal como de vegetal, los niveles más altos de APs se encuentran en plantas o mezclas de ellas que se utilizan directamente para su consumo en ensaladas, infusiones, té y especias (Anaya et al., 2016). Dentro de las hierbas aromáticas (**Tabla 2**), la que tiene una mayor concentración media es el orégano (334 – 6.375 µg/kg, y la de menor concentración es el romero (148,25 µg/Kg). Si nos fijamos en los valores de la **Tabla 3** el nivel máximo de consumo del orégano es de 1000 µg/Kg, supera el valor permitido, con lo que hay que tener especial cuidado para esta hierba. El comino tiene un promedio de 641 µg/kg y el valor máximo permitido (**Tabla 3**) es de 400 µg/Kg, con lo que no supera el valor permitido. Con respecto a los tés el que tiene una mayor concentración es té de borraja (845,4 – 1.120 µg/kg) y el de menor concentración es el té negro (43 µg/Kg) o el té de *Tussilago farfara* (30,7 - 61,3 µg/kg).

En relación con los productos de origen animal (**Tabla 2**), la miel posee unas concentraciones de APs medias comprendidas entre 0,2 y 64,1 µg/kg, que comparados con los huevos (0,10 – 0,12 µg/kg), queso (1,21 µg/kg), nata (0,83 µg/L) y los distintos tipos de leche (0,05 – 1,42 µg/L) es el tipo de alimento que mayores concentraciones posee. Dicho alimento se considera una de las fuentes más importantes y directas de entrada de APs en la cadena alimentaria humana, es por ello por lo que desde hace décadas gran parte de los estudios sobre contaminación por APs se han centrado en el análisis de los productos derivados de las abejas como miel y polen (Anaya et al., 2016). Los APs que aparecen con mayor frecuencia en la miel son: licopsamina, equimidina, senecionina, intermedina, retrorsina y sus correspondientes *N* – óxidos. Los niveles de consumo de miel recomendados para adultos y niños son: 71,1 µg/kg y 23,7 µg / kg respectivamente, por lo que si nos fijamos en los resultados de las muestras estudiadas en el trabajo de Rizzo et al. (2023), nos damos cuenta de que las muestras analizadas (15,5 y 2,9 µg / kg) estaban muy por debajo del valor recomendado para adultos, pero algunas muestras estaban cerca del valor recomendado para los niños, por lo que, el 3% de las muestras excedieron el valor recomendado para los niños, y el 7% excedieron el valor para los adultos. Los datos expuestos confirman que el consumo diario de miel representa un riesgo para la salud de los consumidores.

Los huevos poseen una baja concentración y esto es debido a que la contaminación de huevos es relativamente rara, ya que el alimento para pollos no suele estar contaminado con material vegetal que contiene APs (Mulder et al., 2018). En la leche de cabra y de vaca también nos encontramos con niveles bajos, sin embargo, aunque la contaminación sea de concentraciones bajas hay que tener especial cuidado ya que la leche es un producto que se procesa en instalaciones a gran escala, esto garantiza que, si se incluye leche contaminada de una granja lechera, también da como resultado una mayor tasa de leche contaminada (aunque sean de bajos niveles) que se ofrece en los puntos de venta (Mulder et al., 2018).

Un factor para tener en cuenta es el posible cambio de los APs durante el procesamiento de la leche, como en el caso del yogur, queso, nata y leche desnatada, ya que intervienen procesos de calentamiento y fermentación. En el caso del yogur la fermentación por las bacterias típicamente utilizadas *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* disminuyen los APs y sus concentraciones, esta reducción puede deberse a un pH reducido, actividad bacteriana o una combinación de ambos (de Nijs et al., 2017).

Analizando el apartado de contaminación y viendo como algunas especies se convierten en invasoras contaminando otros cultivos, nos surge la duda de si la especie invasora es más tóxica siendo invasora que en sus poblaciones nativas. En el grupo de Ecología Química y Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona respondieron a esta pregunta, mediante un estudio realizado por Castells et al. (2014), quienes determinaron la concentración y la composición de APs en plantas de *Senecio pterophorus* recolectadas en su zona nativa (este de Sudáfrica) y en tres regiones invasoras (oeste de Sudáfrica, Australia y Cataluña). Encontraron que las plantas de Australia tenían las concentraciones absolutas más altas de AP totales que en cualquier otra región, y las concentraciones más altas de retronecina altamente tóxicas. En Cataluña tenían una alta concentración de retronecina, es decir las plantas de esta región solo contenían alcaloides del subtipo más tóxico. Con este estudio sugirieron que la toxicidad de las plantas aumentó en las zonas invadidas.

Uno de los riesgos más importantes es el crecimiento de malas hierbas (género *Senecio*, género *Echium*, *Borago officinalis*, *Anchusa azurea*) en los cultivos por la contaminación que estas plantas producen, ya sea contaminación directa u horizontal, como se ha visto en el apartado de resultados. Para prevenir dichos riesgos hay que controlar 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 (ACSA, 2020). La característica común de estas especies es que han mostrado alta capacidad de colonización, presentando mayor plasticidad que otras especies vegetales nativas. Esta alta capacidad de invasión y expansión está influenciada por su alta variación genética con rápidos cambios evolutivos, pero también por su capacidad adaptativa plástica en distintos ambientes respecto de las poblaciones originales y su alta tasa reproductiva. Todo esto hace que, en concreto, estas especies que producen APs puedan aparecer como malas hierbas en múltiples cultivos (García, 2017).

Por lo tanto, es importante una buena prevención y control de los riesgos, para evitar la presencia de estos alcaloides en los alimentos. Sin embargo, actualmente no hay 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 (ELIKA, 2023). Así, el *Codex Alimentarius* (Codex Alimentarios (CAC/RCP 74-2014), 2014) publicó una norma internacional para prevenir los riesgos de los AP. Esta normativa tiene por objetivo proporcionar buenas prácticas de gestión para el

control de malezas de plantas que contienen AP, a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos. Utiliza diferentes métodos, dentro del método mecánico propone la extracción, roturación, trituración y corte de las malas hierbas, antes de la floración de las plantas para evitar la producción y propagación de semillas; en los métodos químicos proponen el uso de herbicidas con cuidado de utilizar las dosis adecuadas, pero con el tiempo algunas plantas que contienen AP pueden desarrollar resistencia a un herbicida en particular; dentro de los métodos biológicos, menciona que los enemigos naturales de una planta se pueden utilizar para controlar las plantas que contienen AP.

6. Conclusiones

A modo de cierre de este trabajo, podemos señalar que se han encontrado respuestas en nuestra bibliografía que satisfacen nuestros objetivos. Por un lado, se ha comprobado que hay numerosas especies productoras de APs, del mismo modo hay numerosas especies potencialmente peligrosas para aquellas que no producen APs, es por ello por lo que hay que tener especial cuidado con respecto a la contaminación. En este sentido, es importante que las personas responsables de cosechar esas plantas destinadas al consumo humano tengan los conocimientos de botánica adecuados para saber que plantas son productoras de APs y cuáles no y que sepan seguir una aplicación de unas buenas prácticas agrícolas, de forma que se prevenga esa contaminación.

Por otro lado, para la mayoría de los alimentos que contienen APs las agencias reguladoras son conscientes de los problemas encontrados si los ingerimos, y de las enfermedades que pueden causar, por lo que se están tomando medidas reguladoras apropiadas, estableciendo unos límites máximos de consumo. Sin embargo, también es necesario continuar estudiando la presencia de estas toxinas y establecer límites en otras matrices alimentarias que han sido más ignoradas hasta la fecha como productos de panadería, snacks, pan, etc.

Por lo tanto, se requiere una mayor investigación sobre la presencia de APs en productos que han sido más ignorados hasta la fecha, pero, además, tampoco hay que olvidar actualizar y seguir investigando aquellas matrices alimentarias de las cuales ya hay un límite máximo establecido. También es necesario, por parte de la población, que sean conscientes de la presencia de estas toxinas y de los alimentos potencialmente peligrosos, para lograr una ingesta confiable de productos alimenticios.

7. Bibliografía

- AESAN (2020). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Alcaloides de pirrolizidina. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/PAs_ficha.pdf
- AESAN (2023). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Alcaloides del tropano. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Alcaloides_tropano.pdf
- ACSA (2020). Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria. Alcaloides de la pirrolizidina. Toxinas naturales en plantas. https://acsa.gencat.cat/web/.content/50_Actualitat/Butlletins/acsaBrief/2020/019-Alcaloides-de-la-pirrolizidina/ACSAbrief-alcaloides-pirrolizidina_es.pdf
- Aquae Fundación. (19 de junio de 2021). La viborera, antídoto natural contra las mordeduras de serpientes. <https://www.fundacionaquae.org/wiki/viborera/>
- Anaya, A.L.; Espinosa-García, F. J.; Reigosa, M. (2016). Papel defensivo e implicaciones agroalimentarias de los alcaloides pirrolizidínicos. *Ecología, Química y Alelopatía* (pp. 291 – 332). Plaza y valdés editores.
- Bautista, J. y Stübing, G. (2006). *Plantas tóxicas de la provincia de Albacete*. Instituto de Estudios Albacetenses.
- Boppré, M.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A. (2005). Pyrrolizidine alkaloids of *Echium vulgare* honey found in pure pollen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 594-600. <https://doi.org/10.1021/jf0484531>
- Casado, N.; Morante-Zarcelero S.; Sierra, I. (2022). The concerning food safety issue of pyrrolizidine alkaloids: An overview. *Trends in Food Science & Technology* 120: 123-139. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.007>
- Castells, E.; Mulder, P. P.; Pérez-Trujillo, M. (2014). Diversity of pyrrolizidine alkaloids in native and invasive *Senecio pterophorus* (Asteraceae): Implications for toxicity. *Phytochemistry* 108: 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.09.006>
- Celano, R.; Piccinelli, A. L.; Campone, L.; Russo, M.; Rastrelli, L. (2019). Determination of selected pyrrolizidine alkaloids in honey by dispersive liquid–liquid microextraction and ultrahigh-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry* 67: 8689-8699. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02392>
- Chen, L.; Mulder, P. P.; Peijnenburg, A.; Rietjens, I. M. (2019). Risk assessment of intake of pyrrolizidine alkaloids from herbal teas and medicines following realistic exposure scenarios. *Food and Chemical Toxicology* 130: 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.024>
- Chmit, M. S.; Wahrig, B.; Beuerle, T. (2019). Quantitative and qualitative analysis of pyrrolizidine alkaloids in liqueurs, elixirs and herbal juices. *Fitoterapia* 136: 104172. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104172>

- Codex Alimentarius (2014). 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. https://www.fao.org/input/download/standards/13794/CXP_074s_2014.pdf
- de Nijs, M.; Mulder, P. P.; Klijnstra, M. D.; Driehuis, F.; Hoogenboom, R. L. (2017). Fate of pyrrolizidine alkaloids during processing of milk of cows treated with ragwort. *Food Additives & Contaminants: Part A* 34: 2212-2219. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1364432>
- Dodson, C. D.; Stermitz, F. R. (1986). Pyrrolizidine alkaloids from borage (*Borago officinalis*) seeds and flowers. *Journal of Natural products* 49: 727-728. <https://doi.org/10.1021/np50046a045>
- Edgar, J. A.; Molyneux, R. J.; Colegate, S. M. (2015). Pyrrolizidine alkaloids: potential role in the etiology of cancers, pulmonary hypertension, congenital anomalies, and liver disease. *Chemical research in toxicology* 28: 4-20. <https://doi.org/10.1021/tx500403t>
- ELIKA (2023). Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria. Alcaloides pirrolizidínicos. <https://seguridadalimentaria.elika.eus/fichas-de-peligros/alcaloides-pirrolizidnicos/#:~:text=Estos%20AP%20se%20encuentran%20en%20las%20plantas%20Crotalaria%20spp.>
- EFSA (2016). European Food Safety Authority. Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population. *EFSA Journal* 14: e04572. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4572>
- Flade, J.; Beschow, H.; Wensch-Dorendorf, M.; Plescher, A.; Wätjen, W. (2019). Occurrence of nine pyrrolizidine alkaloids in *Senecio vulgaris* L. depending on developmental stage and season. *Plants* 8: 54. <https://doi.org/10.3390/plants8030054>
- Flora Arvensis de Navarra. (s.f.). familia Leguminosae (Fabaceae) [dicotiledóneas] [https://www.unavarra.es/herbario/htm/Leguminosae.htm#:~:text=familia%20Leguminosae%20\(Fabaceae\)%20%5Bdicotiled%C3%B3neas,transformadas%20en%20espinas%20o%20ausentes](https://www.unavarra.es/herbario/htm/Leguminosae.htm#:~:text=familia%20Leguminosae%20(Fabaceae)%20%5Bdicotiled%C3%B3neas,transformadas%20en%20espinas%20o%20ausentes)
- García, J. (2017). Variabilidad genética y alcaloides pirrolizidínicos de *Senecio* spp. asociados a intoxicación a bovinos en la región este del Uruguay. Tesis de maestría. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/29082>
- He, Y.; Zhu, L.; Ma, J.; Wong, L.; Zhao, Z.; Ye, Y.; ... Lin, G. (2020). Comprehensive investigation and risk study on pyrrolizidine alkaloid contamination in Chinese retail honey. *Environmental Pollution* 267: 115542. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115542>
- Herbari Virtual del Mediterrani Occidental. (s.f.). *Heliotropium europaeum* L. <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/551/especie/heliotropium-europaeum-l->
- Herbari Virtual del Mediterrani Occidental. (s.f.). Família: Orchidaceae <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/familia/82/orchidaceae/generes>
- Herbari Virtual del Mediterrani Occidental. (s.f.). Família: Apocynaceae <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/familia/9/apocynaceae/generes>
- IARC (1976). Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Pyrrolizidine alkaloids. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 10), pp: 265-327. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono82.pdf>

- Izcara, S.; Casado, N.; Morante-Zarcelero, S.; Sierra, I. (2020). A miniaturized QuEChERS method combined with ultrahigh liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry for the analysis of pyrrolizidine alkaloids in oregano samples. *Foods* 9: 1319. <https://doi.org/10.3390/foods9091319>
- Izcara, S.; Casado, N.; Morante-Zarcelero, S.; Pérez-Quintanilla, D.; Sierra, I. (2022). Miniaturized and modified QuEChERS method with mesostructured silica as clean-up sorbent for pyrrolizidine alkaloids determination in aromatic herbs. *Food Chemistry* 380: 132189. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132189>
- Jiang, Z.; Liu, F.; Goh, J. J. L.; Yu, L.; Li, S. F. Y.; Ong, E. S.; Ong, C. N. (2009). Determination of senkirkine and senecionine in *Tussilago farfara* using microwave-assisted extraction and pressurized hot water extraction with liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta* 79: 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.04.028>
- Jos Gallego, Á. M.; Giner Pons, R. M.; Rubio Armendáriz, C. (2018). 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 polen destinado al consumo humano. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 28,-127. <https://hdl.handle.net/11441/97523>
- Kaczyński, P.; Łozowicka, B. (2020). A novel approach for fast and simple determination pyrrolizidine alkaloids in herbs by ultrasound-assisted dispersive solid phase extraction method coupled to liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 187: 113351. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113351>
- Kaltner, F.; Rychlik, M.; Gareis, M.; Gottschalk, C. (2020). Occurrence and risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in spices and culinary herbs from various geographical origins. *Toxins* 12: 155. <https://doi.org/10.3390/toxins12030155>
- Kempf, M.; Reinhard, A.; Beuerle, T. (2010). Pyrrolizidine alkaloids (PAs) in honey and pollen-legal regulation of PA levels in food and animal feed required. *Molecular nutrition & food research* 54: 158-168. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900529>
- Kohnen-Johannsen, K. L.; Kayser, O. (2019). Tropane alkaloids: chemistry, pharmacology, biosynthesis and production. *Molecules* 24: 796. <https://doi.org/10.3390/molecules24040796>
- Koleva, I. I.; van Beek, T. A.; Soffers, A. E.; Dusemund, B.; Rietjens, I. M. (2012). Alkaloids in the human food chain–natural occurrence and possible adverse effects. *Molecular nutrition & food research* 56: 30-52. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100165>
- Kowalczyk, E.; Sieradzki, Z.; Kwiatek, K. (2018). Determination of pyrrolizidine alkaloids in honey with sensitive gas chromatography-mass spectrometry method. *Food analytical methods* 11: 1345-1355. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-1115-8>
- Kwon, Y.; Koo, Y.; Jeong, Y. (2021). Determination of Pyrrolizidine Alkaloids in Teas Using Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Combined with Rapid-Easy Extraction. *Foods* 10: 2250. <https://doi.org/10.3390/foods10102250>
- Larson, K. M.; Roby, M. R.; Stermitz, F. R. (1984). Unsaturated pyrrolizidines from borage (*Borago officinalis*), a common garden herb. *Journal of Natural Products* 47: 747-748. <https://doi.org/10.1021/np50034a045>

- Letsyo, E.; Adams, Z. S.; Dzikunoo, J.; Asante-Donyinah, D. (2021). Uptake and accumulation of pyrrolizidine alkaloids in the tissues of maize (*Zea mays* L.) plants from the soil of a 4-year-old *Chromolaena odorata* dominated fallow farmland. *Chemosphere* 270: 128669. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128669>
- Loyola-Vargas, V. M.; Sánchez-Iturbe, P.; Canto-Canché, B.; Gutiérrez-Pacheco, L. C.; Galaz-Ávalos, R. M.; Moreno-Valenzuela, O. (2004). Biosíntesis de los alcaloides indólicos: Una revisión crítica. *Revista de la Sociedad Química de México* 48: 67-94.
- Lombardo, M. C. M.; Ortiz, A. C. (2009). Plantas medicinales con alcaloides en la provincia de Jaén. *Boletín del instituto de estudios Giennenses* 200: 125-163. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3177058.pdf>
- Luthy, J.; Brauchli, J.; Zweifel, U.; Schmid, P.; Schlatter, C. (1984). Pyrrolizidine alkaloids in medicinal plants of Boraginaceae: *Borago officinalis* L. and *Pulmonaria officinalis* L. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 59: 242-246.
- Moreira, R.; Pereira, D. M.; Valentão, P.; Andrade, P. B. (2018). Pyrrolizidine alkaloids: chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. *International journal of molecular sciences* 19: 1668. <https://doi.org/10.3390/ijms19061668>
- Mulder, P. P.; López, P.; Castelari, M.; Bodi, D.; Ronczka, S.; Preiss-Weigert, A.; These, A. (2018). Occurrence of pyrrolizidine alkaloids in animal-and plant-derived food: results of a survey across Europe. *Food Additives & Contaminants: Part A* 35: 118-133. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1382726>
- Nowak, M.; Wittke, C.; Lederer, I.; Klier, B.; Kleinwächter, M.; Selmar, D. (2016). Interspecific transfer of pyrrolizidine alkaloids: An unconsidered source of contaminations of phytopharmaceuticals and plant derived commodities. *Food chemistry* 213: 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.06.069>
- Onduso, S.O. (2014). Determinación de los niveles de alcaloides de pirrolizidina en *Symphytum asperum* Lepech que crece en partes seleccionadas de Kenia. *Universidad Kenyatta: Nairobi, Kenia*.
- Pérez-Urria Carril, E.; Ávalos García, A. (2009). Metabolismo secundario de plantas. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/9603/>
- Phytocontrol Laboratorio de análisis. (s.f.). *Alcaloides*. Disponible en: <https://www.phytocontrol.com/es/nuestros-analisis/alcaloides/#:~:text=Los%20alcaloides%20son%20metabolitos%20secundarios,protegerse%20de%20los%20factores%20ambientales>
- Picon, J. F.; Herman, M.; Van Hoeck, E.; Gosciny, S. (2018). Analytical strategies for the determination of pyrrolizidine alkaloids in plant-based food and examination of the transfer rate during the infusion process. *Food Chemistry* 266: 514-523. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.055>
- Plantas y Hongos. (s.f.). *Symphytum officinale*. Disponible en: https://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Symphytum_officinale.htm

- Reglamento (UE) 2023/915 de la Comisión, de 25 de abril de 2023, relativo a los límites máximos de determinados contaminantes en los alimentos y por el que se deroga el Reglamento (CE) n.º 1881/2006. *Diario Oficial de la Unión Europea, L119*, de 5 de mayo de 2023. <https://www.boe.es/doue/2023/119/L00103-00157.pdf>
- Rizzo, S.; Celano, R.; Piccinelli, A. L.; Russo, M.; Rastrelli, L. (2023). Target screening method for the quantitative determination of 118 pyrrolizidine alkaloids in food supplements, herbal infusions, honey and teas by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry. *Food Chemistry* 423: 136306. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136306>
- Salehi, B.; Sharopov, F.; Boyunegmez Tumer, T.; Ozleyen, A.; Rodríguez-Pérez, C.; M. Ezzat, S.; ... Martins, N. (2019). Symphytum species: A comprehensive review on chemical composition, food applications and phytopharmacology. *Molecules* 24: 2272. <https://doi.org/10.3390/molecules24122272>
- Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. (2019). Pyrrolizidine alkaloids: biosynthesis, biological activities and occurrence in crop plants. *Molecules* 24: 498. <https://doi.org/10.3390/molecules24030498>
- Selmar, D.; Wittke, C.; Beck-von Wolfersdorff, I.; Klier, B.; Lewerenz, L.; Kleinwächter, M.; Nowak, M. (2019). Transfer of pyrrolizidine alkaloids between living plants: A disregarded source of contaminations. *Environmental Pollution* 248: 456-461. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.02.026>
- Shimshoni, J. A.; Mulder, P. P.; Bouznach, A.; Edery, N.; Pasval, I.; Barel, S.; ... Perl, S. (2015). *Heliotropium europaeum* poisoning in cattle and analysis of its pyrrolizidine alkaloid profile. *Journal of agricultural and food chemistry* 63: 1664-1672. <https://doi.org/10.1021/jf5052199>
- Shimshoni, J. A.; Duebecke, A.; Mulder, P. P.; Cuneah, O.; Barel, S. (2015). Pyrrolizidine and tropane alkaloids in teas and the herbal teas peppermint, rooibos and chamomile in the Israeli market. *Food Additives & Contaminants: Part A* 32: 2058-2067. <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1087651>
- Sierra, M. I.; Casado, N.; Morante, S. (27 de enero de 2022). ¿Qué son los alcaloides pirrolizidínicos y por qué deben preocuparnos?. *The Conversation*. <https://theconversation.com/que-son-los-alcaloides-pirrolizidnicos-y-por-que-deben-preocuparnos-175126#:~:text=EI%20problema%20de%20estos%20alcaloides,en%20los%20campos%20de%20cultivo>
- TECH México School of Pharmacy. (29 de julio de 2022). *Alcaloides y su aplicación*. Disponible en: <https://www.techtitute.com/mx/farmacia/blog/alcaloides-aplicacion>.
- Tomic, S. (2006). 7. Los alcaloides y el crimen a principios del siglo XIX en Francia. *Quaderns de la Fundació Dr. Antoni Esteve*, 111-131.
- Van Egmond, H. P. (2004). Natural toxins: risks, regulations and the analytical situation in Europe. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 378: 1152-1160.
- Wang, T.; Frandsen, H. L.; Christiansson, N. R.; Rosendal, S. E.; Pedersen, M.; Smedsgaard, J. (2019). Pyrrolizidine alkaloids in honey: Quantification with and without standards. *Food Control* 98: 227-237. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.11.033>

World Health Organization. (1998). *GEMS/Food regional diets: regional per capita consumption of raw and semi-processed agricultural commodities* (No. WHO/FSF/FOS/98.3). World Health Organization.

World Health Organization. (10 de marzo de 2023). *Natural toxins in Food*. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/natural-toxins-in-food>

8. Apéndices

A principios de 2023 se publicó el REGLAMENTO (UE) 2023/915 DE LA COMISIÓN de 25 de abril de 2023 relativo a los límites máximos de determinados contaminantes en los alimentos y por el que se deroga el Reglamento (CE) n.o 1881/2006.

Tabla 3. Valores máximos permitidos de AP en alimentos (a partir de: Reglamento (UE) 2023/915 de la Comisión)

	Productos alimenticios	Contenido máximo AP ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
1.	Infusiones de hierbas (producto desecado), excepto las infusiones contempladas en los puntos 2 y 4.	200
2.	Infusiones (producto desecado) e ingredientes utilizados para infusiones (productos desecados) de rooibos, anís (<i>Pimpinella anisum</i>), toronjil, camomila, tomillo, menta, verbena (producto desecado) y mezclas constituidas exclusivamente por estas hierbas secas, con excepción de las infusiones contempladas en el punto 4.	400
3.	Té (<i>Camellia sinensis</i>) y té aromatizado (<i>Camellia sinensis</i>) (producto desecado), excepto el té y el té aromatizado contemplados en el punto 4.	150
4.	Té (<i>Camellia sinensis</i>), té aromatizado (<i>Camellia sinensis</i>) e infusiones de hierbas para lactantes y niños de corta edad (producto desecado)	75
5.	Té (<i>Camellia sinensis</i>), té aromatizado (<i>Camellia sinensis</i>) e infusiones de hierbas para lactantes y niños de corta edad (producto líquido)	1
6.	Complementos alimenticios que contengan ingredientes de hierbas, incluidos los extractos, con excepción de los complementos alimenticios contemplados en el punto 7.	400
7.	Complementos alimenticios a base de polen. Polen y productos a base de polen.	500
8.	Hojas de borraja (frescas o congeladas) comercializadas para el consumidor final	750
9.	Hierbas secas, con excepción de las hierbas secas contempladas en el punto 10.	400
10.	Borraja, levístico, mejorana y orégano (desecados) y mezclas constituidas exclusivamente por estas hierbas secas	1000
11.	Comino, semillas de comino (especias a base de semillas)	400

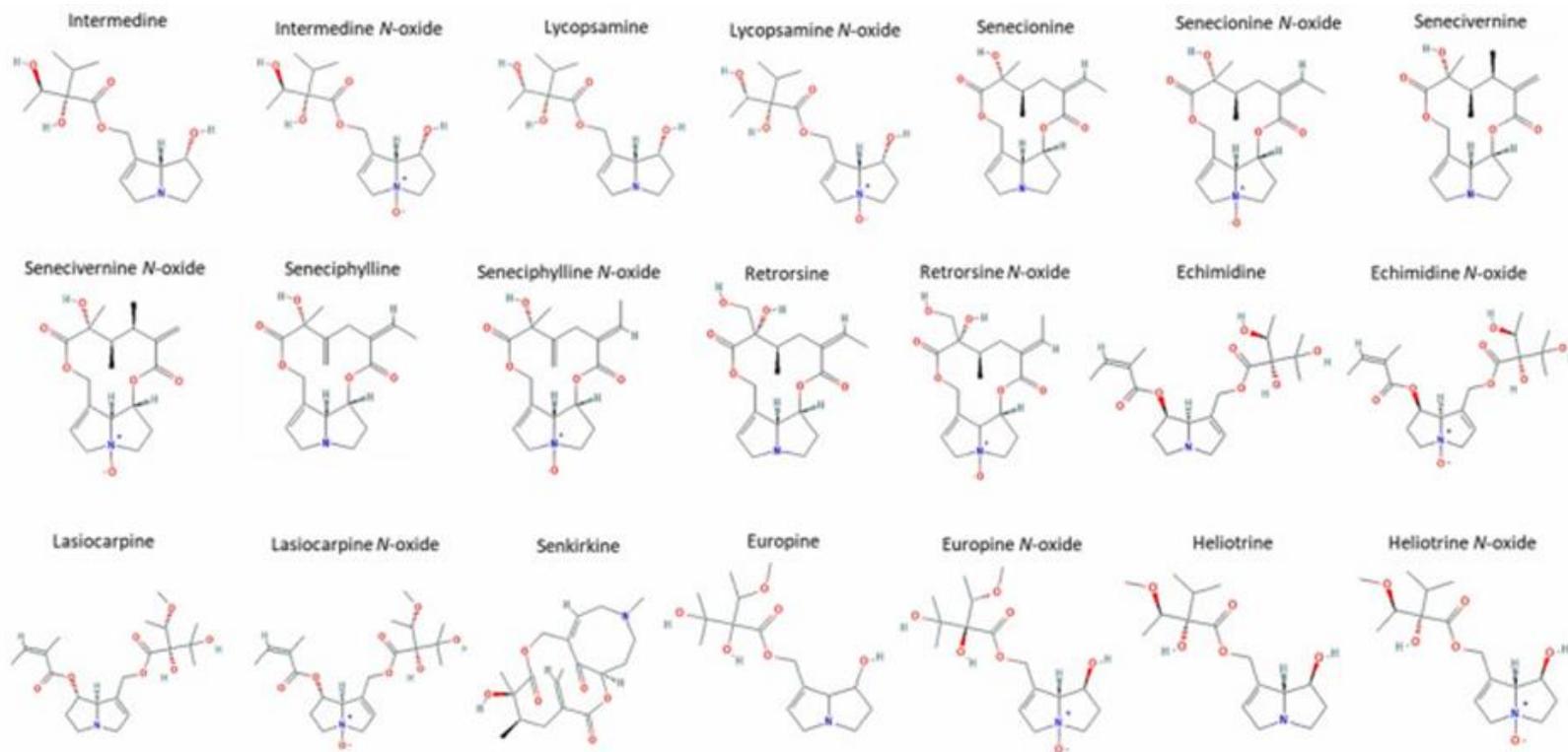


Figura 4. Estructura química de los APs y sus N – óxidos que aparecen con mayor frecuencia. (Recuperado de: Casado et al., 2022)