

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

Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición

Montaña Cámara Hurtado, María Pilar Conchello Moreno, Álvaro Daschner, Ramón Estruch Riba, Rosa María Giner Pons, María Elena González Fandos, Susana Guix Arnau, Ángeles Jos Gallego, Jordi Mañes Vinuesa, Olga Martín Belloso, María Aránzazu Martínez Caballero, José Alfredo Martínez Hernández, Alfredo Palop Gómez, David Rodríguez Lázaro, Gaspar Ros Berrueto, Carmen Rubio Armendáriz, María José Ruiz Leal, Jesús Ángel Santos Buelga, Pau Talens Oliag, Josep Antoni Tur Mari

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Número de referencia: AESAN-2018-006

Documento aprobado por la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico en su sesión plenaria de 28 de noviembre de 2018

Grupo de trabajo

Ángeles Jos Gallego (Coordinadora)
Rosa María Giner Pons
Carmen Rubio Armendáriz

Resumen

Los alcaloides de la pirrolizidina son toxinas naturales, producto del metabolismo secundario de las plantas, que se producen como mecanismo de defensa frente a herbívoros. Su estructura química está basada en un anillo de pirrolizidina, que consiste en dos anillos fusionados con un átomo de nitrógeno como puente. Se conocen cerca de 600 de estos alcaloides, el 95 % se encuentran en cinco familias de plantas: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae y Apocynaceae.

Los alcaloides de la pirrolizidina tienen un perfil común de toxicidad, los principales son diversos grados de daño hepático (necrosis hepatocelular centrolobular) y enfermedad venooclusiva. Además, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) los ha clasificado como "posiblemente carcinógenos para el ser humano" (grupo 2B). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha elaborado dictámenes sobre distintos aspectos de estos alcaloides en 2011, 2016 y 2017 y la Comisión Europea ha seleccionado provisionalmente 17 de ellos como relevantes en alimentos.

A falta de un límite legal que permita a las autoridades competentes en inspección tomar decisiones basadas en dicho límite ante la detección de estos alcaloides en el polen, se solicita a la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que realice una evaluación del riesgo asociado a la presencia de alcaloides de la pirrolizidina en polen destinado al consumo humano que sirva de base a dicha toma de decisiones.

Conforme a los datos disponibles actualmente y la estimación realizada teniendo en cuenta todas las incertidumbres identificadas en el proceso de evaluación de riesgos, la ingesta de alcaloides de la pirrolizidina a través del consumo de polen puede dar lugar a riesgos crónicos en la población española. No se considera probable, sin embargo, la aparición de riesgos agudos. Para llevar a

cabo una evaluación del riesgo más realista se recomienda realizar estudios de consumo de polen en la población española. Igualmente, se estima la conveniencia de establecer límites legales en cuanto al contenido de alcaloides de la pirrolizidina con el fin de limitar la exposición.

Palabras clave

Alcaloides, pirrolizidina, polen.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) concerning the risk associated with the presence of pyrrolizidine alkaloids in pollen intended for human consumption

Abstract

Pyrrolizidine alkaloids are natural toxins, the product of the secondary metabolism of plants which are produced as a defence mechanism against herbivores. Their chemical structure is based on a pyrrolizidine ring, consisting of two rings fused together by a bridge nitrogen atom. There are approximately 600 known alkaloids, 95 % of which are found in five plant families: Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae, Orchidaceae and Apocynaceae.

The pyrrolizidine alkaloids have a common toxicity profile, the main ones being various degrees of liver damage (centrolobular hepatocellular necrosis) and veno occlusive disease. In addition, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified them as “possibly carcinogenic to humans” (group 2B). The European Food Safety Authority (EFSA) issued opinions on different aspects of these alkaloids in 2011, 2016 and 2017, and the European Commission has provisionally selected 17 of these as relevant in food.

In the absence of a legal limit which enables the competent inspection authorities to make decisions based on this limit in the event of the detection of these alkaloids in pollen, the Section of Food Safety and Nutrition of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) is asked to conduct an assessment of the risk associated with the presence of pyrrolizidine alkaloids in pollen intended for human consumption to serve as a basis for taking such decisions.

According to currently available data and the estimations made, and considering all the uncertainties identified in the risk assessment process, the intake of pyrrolizidine alkaloids through the consumption of pollen may lead to chronic risk for the Spanish population. However, the appearance of acute risks is not considered likely. In order to conduct a more realistic risk assessment, studies of pollen consumption among the Spanish population are recommended. Similarly, the establishment of legal limits for pyrrolizidine alkaloid content is considered to be appropriate in order to limit the risk of exposure.

Key words

Alkaloids, pyrrolizidine, pollen.

1. Introducción

Los alcaloides de la pirrolizidina (AP) son un amplio grupo de toxinas producto del metabolismo secundario de las plantas, que los producen como mecanismo de defensa frente a herbívoros. Se ha estimado que aproximadamente 6 000 especies botánicas en todo el mundo pueden contener AP (Dusemund et al., 2018). La distribución botánica de los AP se limita a varias familias de Angiospermas no relacionadas que pertenecen principalmente a las familias Asteraceae (géneros *Senecio*, *Eupatoria*, *Tussilago*), Boraginaceae (*Echium*, *Heliotropium*, *Symphytum*, *Trichodesma*), Fabaceae (*Crotalaria*), y algunos géneros de Apocynaceae y Orchidaceae. Además, se encuentran en un número reducido de especies de otras familias tales como Ranunculaceae, Convolvulaceae, Celastraceae, Proteaceae y Poaceae (Ober y Kaltenecker, 2009).

La estructura química de estos alcaloides está basada en un anillo de pirrolizidina, que consiste en dos anillos fusionados con un átomo de nitrógeno compartido (Figura 1) (AECOSAN, 2018). Existen dos grupos principales, los AP 1,2-insaturados y los 1,2-saturados, dependiendo de la existencia o no de un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 del anillo. Hasta la fecha, se conocen aproximadamente 600 AP diferentes. No obstante, son los 1,2-insaturados los que presentan toxicidad debido, principalmente, a que estos compuestos una vez en el organismo, son transformados a pirroles de elevada reactividad. Son éstos por tanto en los que se centra la evaluación de riesgos.

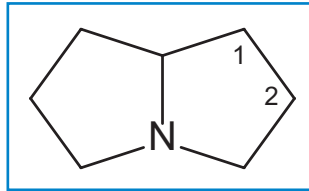


Figura 1. Estructura básica del anillo de pirrolizidina

Los alcaloides de la pirrolizidina tienen un perfil común de toxicidad, los principales son diversos grados de daño hepático (necrosis hepatocelular centrolobular) y enfermedad veno-oclusiva. Además, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) los ha clasificado como “posiblemente carcinógenos para el ser humano” (grupo 2B) (IARC, 1976).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha elaborado dictámenes sobre distintos aspectos de estos alcaloides en 2011, 2016 y 2017 y la Comisión Europea ha seleccionado provisionalmente 17 de ellos como relevantes en alimentos.

A falta de un límite legal que permita a las autoridades competentes en inspección tomar decisiones basadas en dicho límite ante la detección de estos alcaloides en el polen, se ha solicitado a la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que realice una evaluación del riesgo asociado a la presencia de alcaloides de la pirrolizidina en polen destinado al consumo humano que sirva de base a dicha toma de decisiones.

2. Identificación y caracterización del peligro

Tal y como se ha descrito anteriormente, los AP son sustancias naturales producidas por distintas especies de plantas. De hecho éstas producen mezclas de AP que pueden estar en forma de base libre o de N-óxido. Estos últimos, una vez ingeridos se pueden reducir rápidamente en el aparato gastrointestinal y, en la mayoría de condiciones, su toxicidad *in vivo* es sólo levemente más baja que la base libre (Stegelmeier et al., 2016).

Con respecto a su toxicocinética, se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal. Esta absorción es muy elevada, como demuestran estudios realizados en ratones, en los que se encontró que la absorción en el tracto gastrointestinal tras la administración de una dosis oral de riddellina fue del 100 % del alcaloide suministrado (EFSA, 2011). Una vez que estos compuestos son incorporados al organismo, son transformados por tres rutas principalmente, hidrólisis, N-oxidación y deshidrogenación de la pirrolizidina por el citocromo P450, produciendo esta última vía pirroles de elevada reactividad. El grado de formación de los metabolitos pirrólicos está influenciado por la inducción o inhibición de las oxidasas de función mixta en el hígado, pero la relación entre la tasa de metabolismo y la toxicidad es incierta (IPCS INCHEM, 1988). La eliminación de este tipo de compuestos es muy rápida, siendo la orina la principal ruta de excreción (EFSA, 2011).

La toxicidad de los AP es debida a los derivados pirrólicos formados por las oxidasas de función mixta hepáticas. Éstos actúan como agentes alquilantes y pueden reaccionar con enzimas y ácidos nucleicos, siendo responsables de la hepatotoxicidad aguda y crónica, genotoxicidad y carcinogenicidad. Dañan las células endoteliales de las venas centrotubulares del hígado, provocando un engrosamiento de sus paredes y una obstrucción no trombótica de las venas hepáticas, lo que se conoce como enfermedad veno-oclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (EFSA, 2017) (Letsyo et al., 2017), pudiendo producir cirrosis y fallo hepático. Los derivados pirrólicos pueden ser también agentes carcinogénicos (de hecho están clasificados en el grupo 2B de la IARC). Esto se debe a que son capaces de inducir modificaciones en el ADN, llegando a ser también agentes mutágenos (Stegelmeier et al., 2016).

En relación a valores guía toxicológicos para AP, el Panel CONTAM de EFSA no ha podido establecer una dosis de referencia aguda (ARfD). La limitada información disponible sobre casos de intoxicaciones humanas permitió identificar la menor dosis conocida en aproximadamente 2 mg/kg p.c./día (1-3 mg/kg p.c./día) asociada a efectos agudos/a corto plazo (EFSA, 2017). Ésta está basada en el caso de una niña de 6 meses que recibió una dosis diaria de aproximadamente 0,8-1,7 mg AP/kg p.c. durante 2 semanas y fue diagnosticada con enfermedad veno-oclusiva hepática y el caso de un niño de 2 meses al que se le administró una dosis aproximada de 3 mg/kg p.c. durante 4 días con un desenlace fatal.

Con respecto a los efectos crónicos, el Panel CONTAM de EFSA (2017) ha actualizado el punto de referencia (RP) para llevar a cabo la evaluación del riesgo crónico. Ha seleccionado la BMDL₁₀ de 237 µg/kg p.c./día derivada de la incidencia de hemangiosarcoma hepático en ratas hembra expuestas a riddellina, para realizar la evaluación del riesgo de los AP 1,2-insaturados asumiendo la misma potencia para todos ellos. Previamente se había venido usando la BMDL₁₀ de 70 µg/kg p.c./día para la lasiocarpina. Ambos AP están clasificados entre los más tóxicos. El Panel concluyó que el cambio de RP mantiene la naturaleza conservadora de las evaluaciones de riesgos previas.

3. Evaluación de la exposición

3.1 Contenido de AP en polen

Actualmente, el Reglamento (CE) N° 1881/2006 de la Comisión de 19 de diciembre de 2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios (UE, 2006) y sus posteriores modificaciones, no establece límite máximo para AP.

En los dictámenes de EFSA los datos disponibles sobre el contenido de AP en polen son escasos. Así, EFSA (2016) recoge los siguientes datos obtenidos tras el análisis de 41 muestras de polen (Tabla 1):

Variable	Media (µg/kg)	Percentil 90 (µg/kg)	Percentil 95 (µg/kg) ¹
Límite inferior (LB)	235	967	-
Media (MB)	244	970	-
Límite superior (UB)	253	974	-

¹No se pudo calcular al ser el número de muestras <60. **Fuente:** (EFSA, 2016).

Con respecto al contenido de AP en polen producido en España, se dispone de datos de un total de 138 muestras obtenidas los años 2011 (1 muestra), 2012 (14), 2013 (20), 2014 (15), 2015 (26), 2016 (43) y 2017 (19) cuya estadística descriptiva básica en conjunto se recoge a continuación (Tabla 2):

N	138
Media (µg/kg)	988,55
Mediana (µg/kg)	583,50
Intervalo confianza 95 %	742,28-1 234,80
Mínimo	0,00
Máximo	12 536,00
Desviación estándar	1 476,01
Percentil 90	1 890,70
Percentil 95	4 051,35

Estos valores hacen referencia a la suma del total de AP cuantificados en cada muestra, pudiendo variar el número y/o tipo de AP analizado.

3.2 Consumo de polen

El polen se consume como complemento alimentario por su alto valor nutricional (Cornara et al., 2017) y porque se le atribuyen propiedades antifúngicas, antimicrobianas, antivirales, antiinflamatorias, inmunoestimulantes, etc. (Komosinska-Vassev et al., 2015). No obstante, sus niveles de ingesta actual son desconocidos. En la “EFSA Comprehensive European Food Consumption Database” no hay registrados datos específicos de consumo de polen, sino para otro tipo de complementos (complementos de vitaminas, de minerales, de mezclas, misceláneos o nutracéuticos, etc.) cuyo nivel de ingesta puede diferir en gran medida de la del polen (EFSA, 2018). Según EFSA (2016), en la base de datos de consumo tan sólo figuran 32 entradas. Por otro lado, la encuesta ENALIA2 (Encuesta Nacional de Alimentación en la población adulta, mayores y embarazadas) no recoge datos de consumo de polen en la población española (AECOSAN, 2017).

Según Komosinska-Vassev et al. (2015) la dosis diaria recomendada de polen en adultos es de 20-40 g y en niños de 7,5-15 g. El tiempo de tratamiento suele ser 1-3 meses pero se puede repetir 2-4 veces/año.

3.3 Estimación de la Ingesta Diaria de Exposición (IDE)

En 2016 EFSA publicó un informe científico en relación a la exposición dietética a AP en la población europea. En este informe, para estimar la exposición crónica se utilizaron los límites inferior y superior de los contenidos de AP encontrados (LB= 235 y UB= 253 µg/kg) obteniéndose valores de entre 0,7 y 12 ng/kg p.c./día. Para estimar la exposición aguda se utilizaron los datos del percentil 90 (LB-P90= 967 µg/kg, UB-P90= 974 µg/kg) obteniéndose valores de entre 2,8 y 44 ng/kg p.c./día. En ambos casos se utilizaron datos del grupo “sólo consumidores”, es decir el grupo con mayor nivel de exposición.

Aunque en el informe no se recoge el dato de consumo de polen utilizado para derivar la IDE, asumiendo un adulto de 70 kg p.c., éste oscilaría entre los 0,2-3 g de polen al día. Si en lugar de usar estos datos de ingesta se utilizan los indicados por Komosinska-Vassev et al. (2015) los resultados obtenidos en adultos serían más elevados (Tabla 3).

Tabla 3. Estimación de la IDE en función del contenido de AP en polen indicado en EFSA (2016) y el consumo indicado en Komosinska-Vassev et al. (2015)			
Exposición	Contenido de AP en polen (LB-UB µg/kg)	Consumo de polen (g/día)	IDE (ng/kg p.c./día)
Crónica	235-253	20	67,14-72,30
		40	134,28-144,60
Aguda	967-974	20	276,30-278,30
		40	552,60-556,60

Teniendo en cuenta el contenido de AP de polen español, y considerando un peso corporal de 70 kg para adultos y 12 kg para niños pequeños (1-3 años), la IDE calculadas se muestran en las

tablas 4 y 5. EFSA (2012) considera que la evaluación de la exposición en adultos y niños pequeños (1-3 años) en el marco de una evaluación de riesgos es suficiente ya que incluiría la exposición de niños de mayor edad y adolescentes, ya que probablemente serían datos intermedios entre ambos grupos de población.

Tabla 4. Estimación de las IDE en adultos (70 kg p.c.) teniendo en cuenta los contenidos de AP de polen español y el consumo calculado a partir de EFSA (2016)

Exposición	Contenido de AP en polen (µg/kg)	Consumo de polen (g/día)	IDE (ng/kg p.c./día)
Crónica	Media: 988,55	0,2	2,82
		3,2	45,20
	Mediana: 583,50	0,2	1,67
		3,2	26,70
Aguda	Percentil 90: 1 890,70	0,2	5,40
		3,2	86,43
	Percentil 95: 4 051,35	0,2	11,60
		3,2	185,20

Tabla 5. Estimación de las IDE en niños (1-3 años) y adultos teniendo en cuenta los contenidos de AP de polen español y el consumo indicado en Komosinska-Vassev et al. (2015)

Exposición	Contenido de AP en polen (µg/kg)	Consumo de polen (g/día)	IDE (ng/kg p.c./día)
Crónica	Media: 988,55	7,5 (niños)	617,84
		15 (niños)	1 235,70
		20 (adultos)	282,44
		40 (adultos)	564,88
	Mediana: 583,50	7,5	364,70
		15	729,40
		20	166,71
		40	333,42

Tabla 5. Estimación de las IDE en niños (1-3 años) y adultos teniendo en cuenta los contenidos de AP de polen español y el consumo indicado en Komosinska-Vassev et al. (2015)

Exposición	Contenido de AP en polen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Consumo de polen ($\text{g}/\text{día}$)	IDE ($\text{ng}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)
Aguda	Percentil 90: 1 890,70	7,5	1 181,70
		15	2 363,40
		20	540,20
		40	1 080,40
	Percentil 95: 4 051,35	7,5	2 532,09
		15	5 064,18
		20	1 157,53
		40	2 315,06

4. Caracterización del riesgo

4.1 Efectos agudos

Según EFSA (2017), en base a la incertidumbre en los niveles de AP y en la severidad de sus efectos, la exposición a niveles de AP 100 veces menores a la dosis de referencia aguda (1-3 mg/kg p.c./día) se puede asociar con riesgo agudo/a corto plazo. Dadas las IDE estimadas (2,8-44 ng/kg p.c./día), EFSA consideró que el consumo de complementos basados en polen no posee riesgos agudos para la salud humana. Lo mismo se podría decir incluso con un consumo de 40 g/día de polen.

Si se tienen en cuenta los datos de contenido de AP en polen español, las correspondientes IDE de las tablas 4 y 5, y la ARfD de 1-3 mg/kg p.c./día, la caracterización del riesgo de efectos agudos sería la siguiente (Tabla 6):

Tabla 6. Caracterización de riesgos agudos por consumo de polen español con AP

Contenido de AP en polen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Consumo de polen ($\text{g}/\text{día}$)	IDE ($\text{ng}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)	% ARfD (1 mg/kg p.c./día)	% ARfD/100 (10 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)
Percentil 90: 1 890,70	0,2	5,40 (adultos)	0,00054	0,054
	3,2	86,43 (adultos)	0,00864	0,86
	7,5	1 181,70 (niños)	0,12	11,82
	15,0	2 363,40 (niños)	0,24	23,63
	20,0	540,20 (adultos)	0,05	5,40
	40,0	1 080,40 (adultos)	0,11	10,80

Tabla 6. Caracterización de riesgos agudos por consumo de polen español con AP

Contenido de AP en polen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Consumo de polen ($\text{g}/\text{día}$)	IDE ($\text{ng}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)	% ARfD ($1 \text{ mg}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)	% ARfD/100 ($10 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$)
Percentil 95: 4 051,35	0,2	11,60 (adultos)	0,00116	0,12
	3,2	185,20 (adultos)	0,01852	1,85
	7,5	2 532,09 (niños)	0,25	25,32
	15,0	5 064,18 (niños)	0,50	50,64
	20,0	1 157,53 (adultos)	0,11	11,57
	40,0	2 315,06 (adultos)	0,23	23,15

En ningún caso la IDE supera la ARfD ni el margen de seguridad considerado, por lo que la exposición aguda a AP a través del consumo de polen no es probable que constituya un riesgo de padecer efectos tóxicos agudos. Estos resultados coinciden con la previsión de EFSA (2017).

4.2 Efectos crónicos

El Comité Científico de EFSA concluyó que para sustancias que son tanto genotóxicas como carcinogénicas, un margen de exposición (*margin of exposure*, MOE) $\geq 10\ 000$, basado en una BMDL_{10} obtenida de un estudio animal, y teniendo en cuenta las incertidumbres en la interpretación, sería de baja preocupación desde el punto de vista de la salud pública (EFSA, 2005). Utilizando el nuevo RP (BMDL_{10} de $237 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ para riddellina) y calculando el MOE, concluyó que hay una posible preocupación para la salud humana relativa a la exposición a AP, en particular para los consumidores frecuentes y elevados de té e infusiones de hierbas. Con respecto al consumo de complementos de polen no derivó ninguna conclusión.

Si se toma como dato el valor de IDE crónica establecida en EFSA (2016) de $0,7\text{-}12 \text{ ng}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ se obtendría un MOE de entre $338\ 571,43$ y $19\ 750,00$, en ambos casos $>10\ 000$ por lo que la presencia de AP en polen no sería un motivo de preocupación. Si se usa la IDE calculada teniendo en cuenta una ingesta de $20 \text{ g}/\text{día}$ de polen el MOE obtenido oscila entre $3\ 529,93$ y $3\ 278,00$, es decir $<10\ 000$ y por tanto sí habría preocupación para la salud.

No obstante, hay que decir que EFSA tal y como se ha comentado, realiza una evaluación del riesgo conservadora asumiendo la BMDL_{10} de riddellina para la totalidad de los AP presentes en el polen, que son una mezcla que puede o no contener riddellina y puede ser que tengan una potencia tóxica inferior. En este sentido, Chen et al. (2017) propusieron refinar los datos de IDE y MOE teniendo en cuenta un factor de potencia relativa aplicado a los AP. Los factores calculados fueron $1; 0,9; 0,05; 0,23; 0,03$ y $0,02$ para lasiocarpina, riddellina, monocrotalina, clivorina, senkirkina y simfitina, respectivamente. No obstante, EFSA (2017) no consideró adecuado utilizar el enfoque de Chen et al. (2017) y se reafirmó en la naturaleza conservadora de su evaluación del riesgo.

Si se tienen en cuenta los datos de contenido de AP en polen español, las correspondientes IDE de las tablas 4 y 5, y la $BMDL_{10}$ de 237 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$ para riddellina, la caracterización del riesgo de efectos crónicos en base al MOE ($\text{MOE} = BMDL_{10}/\text{IDE}$) sería la siguiente (Tabla 7):

Tabla 7. Caracterización de riesgos crónicos por consumo de polen español con AP

Contenido de AP en polen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Consumo de polen ($\text{g}/\text{día}$)	IDE ($\text{ng}/\text{kg pc día}$)	¿Riesgo? MOE \geq 10 000 No MOE $<$ 10 000 Sí
Media: 988,55	0,2 (adultos)	2,82	84 042,53 No
	3,2 (adultos)	45,20	5 243,36 Sí
	7,5 (niños)	617,84	383,60 Sí
	15 (niños)	1 235,70	191,80 Sí
	20 (adultos)	282,44	839,12 Sí
	40 (adultos)	564,88	419,56 Sí
Mediana: 583,50	0,2	1,67	141 916,17 No
	3,2	26,70	8 876,40 Sí
	7,5	364,70	649,85 Sí
	15	729,40	324,92 Sí
	20	166,71	1 421,63 Sí
	40	333,42	710,81 Sí

En este caso, tanto en adultos como en niños y considerando los posibles escenarios de exposición planteados, en la mayoría de los supuestos hay probabilidad de que se produzcan riesgos crónicos. Tan sólo cuando se considera una ingesta de 0,2 $\text{g}/\text{día}$ de polen (el valor inferior calculado a partir de los datos de EFSA (2016)) no hay probabilidad de riesgos crónicos.

Dado que se conoce la $BMDL_{10}$ utilizada como RP en evaluación de efectos crónicos, y que un valor de $\text{MOE} \geq 10\,000$ se considera un riesgo de baja preocupación para la salud, se puede estimar la IDE máxima que se espera que no produzca riesgos:

$$237 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día} / \text{IDE} = 10\,000$$

$$\text{IDE} = 0,0237 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{día}$$

Asumiendo un individuo de 70 kg p.c. la IDE sería $0,0237 \times 70 = 1,659 \mu\text{g AP}/\text{día}$. Es decir, la ingesta máxima de AP que no daría lugar a riesgos crónicos sería 1,659 $\mu\text{g}/\text{día}$ (en principio considerando todas las fuentes de AP). Considerando que los AP proceden únicamente del polen, la cantidad que se puede consumir sin riesgo va a depender de su grado de contaminación.

5. Incertidumbres asociadas al proceso de evaluación del riesgo

5.1 En la caracterización del peligro

- EFSA (2017) indica la necesidad de disponer de más datos toxicológicos en relación a los AP más frecuentemente encontrados en alimentos. En particular, información sobre la toxicocinética, activación metabólica y potencia carcinógena de los AP lo que permitiría un refinamiento sustancial en la evaluación del riesgo.

5.2 En la evaluación de la exposición

Con respecto a la calidad de los datos de contenido de AP:

- El número de muestras de polen analizadas en EFSA (2016) es limitado (41).
- La variabilidad de los datos de contenido de AP en las muestras de polen español es muy alta (5,8 % 0-10 µg/kg; 8 % 11-100; 14,5 % 101-200; 18,8 % 201-500; 18,8 % 501-1 000; 25,4 % 1 001-2 000; 6,5 % 2 001-5 000; 2,2 % >5 001), con valores tan bajos como 0 y una muestra conteniendo hasta 12 536 µg/kg. Se han utilizado todos los datos.
- El Panel CONTAM de EFSA identificó una lista de 17 AP de relevancia para ser monitorizados tanto en alimentos como en piensos (EFSA, 2017). Estos AP son los siguientes: intermedina/licopsamina, intermedina-N-óxido/licopsamina-N-óxido, senecionina/senecivernina, senecionina-N-óxido/senecivernina-N-óxido, senecifilina, senecifilina-N-óxido, retrorsina, retrorsina-N-óxido, equimidina, equimidina-N-óxido, lasiocarpina, lasiocarpina-N-óxido y senkirina. No todos ellos han sido analizados en las muestras. Llama la atención que entre los 17 AP señalados por EFSA como relevantes no se haya incluido la riddellina, puesto que la caracterización del riesgo crónico se basa en la BMDL₁₀ de este AP en particular.
- El límite de detección (LOD) de la técnica utilizada (LC-MS/MS) no se ha proporcionado, tan sólo los límites de cuantificación (LOQ) y éstos varían para un mismo AP en función del año de realización del análisis.
- Algunos LOQ no son adecuados según EFSA, aunque se corresponden a AP no considerados entre los 17 de especial relevancia.
- EFSA (2017) recomendó desarrollar métodos analíticos más sensibles y selectivos para valorar la presencia de AP en alimentos y piensos y así disminuir la incertidumbre en la evaluación de la exposición.
- En relación al contenido de AP en muestras de polen español se podría seguir una aproximación más conservadora (peor escenario) en la que en lugar de usar un valor de 0 µg/kg cuando no se pueda cuantificar se utilice como contenido el LOD de la técnica aplicada para ese AP en cuestión (un contenido de AP <LOD no implica que no haya). No obstante, no se disponen de datos de LOD.

Con respecto al consumo de polen (estimación de la IDE):

- Aunque se conoce el dato de concentración de AP en las muestras utilizado en EFSA (2016) para derivar la IDE, no se especifica cuál ha sido el dato de consumo empleado. Realizándose el cálculo se obtiene un dato de ingesta poco realista en base a las recomendaciones de los fabricantes y de la bibliografía científica.

- No se dispone de datos reales de consumo de polen en la población española, por lo que para hacer los cálculos se emplea lo indicado en la bibliografía científica.

5.3 En la caracterización del riesgo

- Se realiza en base a la BMDL₁₀ de un AP concreto, riddellina, considerado entre los más tóxicos, el cual no tiene por qué estar presente en las muestras de polen, sobreestimándose por tanto el riesgo. De hecho, según EFSA (2017) para complementos alimentarios (extractos de plantas y complementos basados en polen) en general la principal contribución al total de AP procede de licopsamina, intermedina y sus N-óxidos.
- El cálculo del MOE asume un consumo diario del alimento en cuestión (polen) durante toda la vida, lo que puede sobreestimar el riesgo si no es éste el patrón de consumo seguido.

Conclusiones del Comité Científico

Conforme a los datos disponibles actualmente y la estimación realizada teniendo en cuenta todas las incertidumbres identificadas en el proceso de evaluación de riesgos, la ingesta de AP a través del consumo de polen puede dar lugar a riesgos crónicos en la población española, salvo que se consideren consumos muy bajos. No se considera probable, sin embargo, la aparición de riesgos agudos. Para llevar a cabo una evaluación del riesgo más realista sería necesario contar con datos adicionales sobre la caracterización toxicológica de los AP individuales, así como realizar estudios de consumo de polen en la población española. Igualmente, se estima la conveniencia de establecer límites legales en cuanto al contenido de AP con el fin de limitar la exposición.

Referencias

- AECOSAN (2017). Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Encuesta ENALIA2. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/enalia_2.htm [acceso: 13-12-18].
- AECOSAN (2018). Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Alcaloides de pirrolizidina. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/PAs_ficha.pdf [acceso: 13-12-18].
- Chen, L., Mulder, P.P.J., Louise, J., Peijnenburg, A., Wesseling, S. y Rietjens, I.M.C.M. (2017). Risk assessment for pyrrolizidine alkaloids detected in (herbal) teas and plant food supplements. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 86, pp: 292-302.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J. y Burlando, B. (2017). Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Frontiers in Pharmacology*, 8, pp: 412.
- Dusemund, B., Nowak, N., Sommerfeld, C., Lindtner, O., Schäfer, B. y Lampen, A. (2018). Risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in food of plant and animal origin. *Food and Chemical Toxicology*, 115, pp: 63-72.
- EFSA (2005). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *EFSA Journal*, 3 (10): 282, pp: 1-33.
- EFSA (2011). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal*, 9 (11): 2406, pp: 1-134.
- EFSA (2012). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal*, 10 (3): 2579, pp: 1-32.

- EFSA (2016). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population. *EFSA Journal*, 14 (8): 4572, pp: 1-50.
- EFSA (2017). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Statement on the risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. *EFSA Journal*, 15 (7): 4908, pp: 1-34.
- EFSA (2018). Comprehensive European Food Consumption Database. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database> [acceso: 13-12-18].
- 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.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono10.pdf> [acceso: 13-12-18].
- IPCS-INCHEM (1988). International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 80. Pyrrolizidine alkaloids. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm> [acceso: 13-12-18].
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, P., Kaźmierczak, J., Mencner, L. y Olczyk, K. (2015). Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015 *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID: 297425. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/297425>. [acceso: 13-12-18].
- Letsyo, E., Jerz, G., Winterhalter, P. y Beuerle, T. (2017). Toxic pyrrolizidine alkaloids in herbal medicines commonly used in Ghana. *Journal of Ethnopharmacology*, 202, pp: 154-161.
- Ober, D. y Kaltenecker, E. (2009). Pyrrolizidine alkaloid biosynthesis, evolution of a pathway in plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 70, pp: 1687-1695.
- Stegelmeier, B.L., Colegate, S.M. y Brown, A.W. (2016). Dehydropyrrolizidine Alkaloid Toxicity, Cytotoxicity, and Carcinogenicity. *Toxins*, 8, pp: 356.
- UE (2006). Reglamento N° 1881/2006 de la Comisión de 19 de diciembre de 2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. DO L 364 de 20 de diciembre de 2006, pp: 5-24.