



Presencia de alcaloides pirrolizidínicos en miel y los efectos de su consumo en humanos y abejas. Revisión



Laura Yavarik Alvarado-Avila ^a

Yolanda Beatriz Moguel-Ordóñez ^b

Claudia García-Figueroa ^a

Francisco Javier Ramírez-Ramírez ^a

Miguel Enrique Arechavaleta-Velasco ^{a*}

^a Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal. Km. 1, Carretera a Colón, 76280, Colón, Querétaro. México.

^b Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro de Investigación Regional Sureste. Campo Experimental Mocochoá. México.

*Autor de correspondencia: arechavaleta.miguel@inifap.gob.mx

Resumen:

La miel que producen las abejas melíferas (*Apis mellifera* L.) es un alimento natural cuya composición depende del origen floral, la región geográfica y el clima en donde se produce. Las abejas producen miel a partir del néctar de las flores, por lo que la miel puede poseer metabolitos secundarios como los alcaloides pirrolizidínicos, que algunas plantas producen como mecanismos de defensa en contra de insectos y animales herbívoros. Los alcaloides pirrolizidínicos son tóxicos para el ser humano y para las abejas, ya que son mutagénicos, carcinogénicos y hepatotóxicos para el ser humano, y en las abejas producen efectos disuasivos en la alimentación, reducen la trofolaxia entre las obreras y pueden llegar a ocasionar la muerte de las abejas de una colonia. El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión sobre el origen y las características químicas de los alcaloides pirrolizidínicos, sobre

la presencia de estos compuestos en la miel, sobre su toxicidad tanto para el ser humano como para las abejas, y sobre la regulación alimentaria que establece los límites de consumo diario de alcaloides pirrolizidínicos.

Palabras clave: Miel, Alcaloides pirrolizidínicos, Consumo, Abejas melíferas, Humanos.

Recibido: 10/06/2021

Aceptado: 03/02/2022

Introducción

La miel que producen las abejas melíferas (*Apis mellifera* L.) es un alimento natural compuesto principalmente por carbohidratos, agua, aminoácidos, ácidos orgánicos, vitaminas y minerales⁽¹⁾. La composición, color, aroma y sabor de la miel dependen principalmente de su origen floral, así como de la región geográfica y el clima donde se produce^(2,3).

Las abejas producen miel a partir del néctar de las flores, por lo que en algunas ocasiones la miel contiene compuestos que las plantas generan como mecanismos de defensa en respuesta a factores de estrés bióticos y abióticos. Unos de estos compuestos son los alcaloides pirrolizidínicos, los cuales son metabolitos secundarios que las plantas utilizan para protegerse de animales herbívoros, insectos y algunos microorganismos^(4,5).

Los alcaloides pirrolizidínicos pueden estar presentes en el néctar de las flores. Cuando las abejas pecorean néctar que contiene estos alcaloides, producen miel con estos compuestos y es entonces cuando la miel se convierte en una fuente de alcaloides pirrolizidínicos tanto para las abejas como para los humanos que la consumen^(6,7,8,9).

La miel es un producto de importancia comercial en México, en el 2019 el valor de la producción fue de aproximadamente 2,489 millones de pesos, en ese año se produjeron 61,986 toneladas y se exportaron aproximadamente 42,150 toneladas. Estos volúmenes de producción y exportación ubican a México en el décimo lugar como productor y en el cuarto lugar como exportador de miel en el mundo^(10,11).

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sobre la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en la miel, sobre el origen y características de estos compuestos, sobre los efectos que tiene el consumir este tipo de alcaloides tanto para el ser humano como para las

abejas y sobre la regulación alimentaria que establece los límites de consumo diario de alcaloides pirrolizidínicos para el ser humano.

Origen de los alcaloides pirrolizidínicos

Las plantas enfrentan factores de estrés bióticos y abióticos que afectan su desarrollo, como lo es el daño causado por animales herbívoros, insectos y microorganismos^(4,5). En respuesta a estos factores de estrés, las plantas producen metabolitos secundarios como los alcaloides, que tienen un efecto disuasivo y tóxico ya que no son palatables y algunos afectan el sistema nervioso central. La producción de metabolitos secundarios es uno de los sistemas de defensa más utilizados por las plantas en contra de los animales herbívoros y de los insectos⁽¹²⁾.

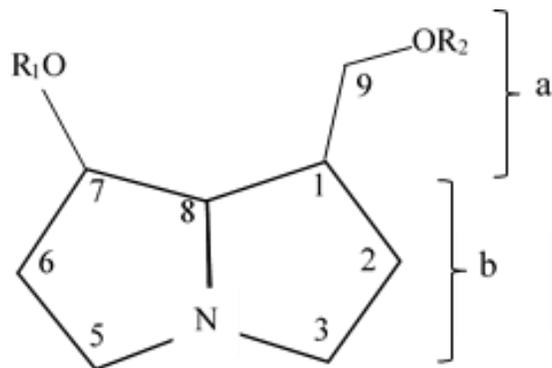
Actualmente se conocen cerca de 20,000 metabolitos secundarios que se dividen en dos grupos: nitrogenados y no nitrogenados. Los alcaloides pertenecen al grupo de los metabolitos nitrogenados y son compuestos heterocíclicos sintetizados a través de aminoácidos como la tirosina y la arginina. Los alcaloides se dividen en cinco grupos: alcaloides pirrolizidínicos, alcaloides isoquinolécicos, alcaloides quinolizidínicos, alcaloides tropánicos y alcaloides indólicos^(5,13).

Los alcaloides pirrolizidínicos los producen más de 560 especies de plantas, distribuidas principalmente en las familias: Asteraceae, Boraginaceae, Apocynaceae y en el género *Crotalaria* de la familia Fabaceae, aunque también existen algunas plantas de las familias Celastraceae, Convolvulaceae y Ranunculaceae y de los géneros *Liparis*, *Malaxis* y *Cysis* de la familia Orchidaceae que también producen alcaloides pirrolizidínicos^(14,15).

Estructura química de los alcaloides pirrolizidínicos

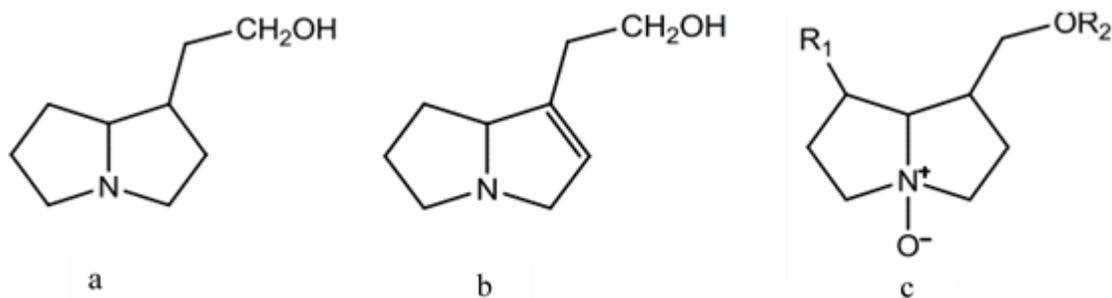
La estructura química de los alcaloides pirrolizidínicos consiste en un fragmento ácido denominado ácido néxico (Figura 1a) y una base de necina bicíclica (Figura 1b) con un sustituyente de hidroximetil en la posición 1 y un grupo hidroxilo en posición 7. Esta base de necina puede tener una saturación (Figura 2a) o una insaturación (Figura 2b) entre las posiciones 1 y 2^(16,17).

Figura 1: Estructura básica de los alcaloides pirrolizidínicos: a) ácido néxico; b) necina bicíclica⁽¹⁷⁾



Los alcaloides pirrolizidínicos se pueden encontrar en dos formas, una es en forma de base libre o alcaloide terciario (Figura 2a y 2b) y la otra es en forma de N-óxidos (Figura 2c). La base libre o alcaloide terciario es la forma conjugada de una amina, que en el caso de los alcaloides se trata de una amina terciaria, lo que les da la propiedad de ser alcaloides terciarios, cuando esta base libre posee una insaturación entre las posiciones 1 y 2 se presenta la versión tóxica del alcaloide, la presencia de esta insaturación es una característica fundamental para su toxicidad^(17,18).

Figura 2: Diferentes formas de presentación de los alcaloides pirrolizidínicos: a) necina bicíclica con una saturación entre las posiciones 1, 2; b) necina bicíclica con una insaturación entre las posiciones 1, 2; c) estructura básica de los alcaloides pirrolizidínicos en su forma de N-óxido⁽¹⁷⁾



La forma de N-óxido es producto de la oxidación de los pirroles, y en esta forma los alcaloides pirrolizidínicos no son tóxicos, pero estos pueden ser reducidos y transformados en alcaloides terciarios, de la misma manera, los alcaloides terciarios pueden ser oxidados a su correspondiente N-óxido; por lo que los alcaloides pirrolizidínicos tienen la capacidad de cambiar de una forma a otra^(19,20).

Clasificación de los alcaloides pirrolizidínicos

Existen dos sistemas principales para clasificar a los alcaloides pirrolizidínicos, uno se basa en la combinación de la base de necina con el ácido néxico y sus patrones de enlace, mientras que el otro se basa en la estructura química de la base de necina^(14,21).

En el primer sistema de clasificación, existen cinco tipos de alcaloides pirrolizidínicos. Los del tipo senecionina, que los sintetizan las plantas del género *Senecio* y *Eupatorium* de la familia Asteraceae. Los de tipo licopsamina, que los sintetizan principalmente plantas de las familias Boraginaceae y Apocynaceae. Los alcaloides tipo triangularina que los producen varias especies de los géneros *Senecio* y *Boraginaceae*. Los de tipo monocrotalina, que los producen principalmente especies de plantas del género *Crotalaria* y algunas especies de la familia Boraginaceae. Los alcaloides tipo falaeopsina que se encuentran en plantas de la familia Orchidaceae. Los de tipo lolina que los producen la planta *Lolium cuneatum* y plantas del género *Adenocarpus* de la familia Fabaceae. Los alcaloides del tipo misceláneo que se encuentran principalmente en el género *Crotalaria* de la familia Fabaceae. La mayoría de los alcaloides pirrolizidínicos que se conocen son de los tipos senecionina y licopsamina⁽¹⁴⁾.

En el segundo sistema de clasificación, que se deriva de las diferentes bases de necina, existen cuatro tipos de alcaloides pirrolizidínicos: los del tipo retronecina, los del tipo heliotridina, los del tipo otonecina y los del tipo platinecina. La base de los alcaloides de los tipos retronecina, heliotridina y otonecina tiene una insaturación entre las posiciones 1 y 2, por lo que se consideran de mayor toxicidad que los del tipo platinecina^(15,21).

Toxicidad de los alcaloides pirrolizidínicos

El nivel de toxicidad de los alcaloides pirrolizidínicos depende principalmente de su estructura química, las rutas involucradas en el metabolismo de los alcaloides, la tasa de desintoxicación y las variaciones de cada individuo⁽²²⁾. Para que los alcaloides pirrolizidínicos sean tóxicos es necesario que presenten un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 y un grupo éster en la posición C-7, en la posición C-9 o en ambas posiciones de la base de necina⁽²³⁾.

Los alcaloides pirrolizidínicos se consideran pretoxinas, para que causen daño es necesario que se activen vía el metabolismo hepático, a través de los mecanismos normales de detoxificación oxidativa. De esta manera, los alcaloides que se consumen en su forma terciaria se transforman en metabolitos pirrólicos con la participación de la enzima citocromo P-450 monooxigenasa^(20,24,25). Por otro lado, cuando se consume la forma no tóxica de los alcaloides pirrolizidínicos pueden reducirse a su correspondiente alcaloide terciario (forma tóxica), absorberse y activarse vía hepática^(22,26,27).

El efecto tóxico de los alcaloides se debe a que interrumpen la transmisión de la señal neuronal al afectar a los receptores neuronales, a los canales iónicos y a las enzimas encargadas de la degradación de neurotransmisores y mensajeros secundarios. Además, tienen la capacidad para intercalarse en el ADN, así como de detener la síntesis de proteínas, inducir la apoptosis e inhibir la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos⁽²⁸⁾.

Estudios que se realizaron en *Drosophila melanogaster* indican que los alcaloides pirrolizidínicos son mutagénicos y genotóxicos (Cuadro 1)^(29,30,31). De igual manera, un estudio desarrollado con ratas y ratones que se alimentaron con el alcaloide ridelina mostró un incremento significativo en la presencia de diferentes tipos de cáncer como hemangiosarcoma, y tumores como adenoma hepatocelular, adenoma alveolar y adenoma bronquiolar⁽³²⁾.

Cuadro 1: Concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos en las que se presentan efectos mutagénicos o genotóxicos en *Drosophila melanogaster*^(29,30,31)

Tipo	Alcaloide pirrolizidínico	Concentración en moles	Efecto
Senecionina	Jacolina	$25 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	Platifilina	2×10^{-2}	Mutagénico
	Retrorsina	$25 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	Senecifilina	$5 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-5}$	Genotóxico
	Senecifilina	1×10^{-5}	Mutagénico
	Senecifilina	1×10^{-4}	Mutagénico
	Senecifilina	1×10^{-3}	Mutagénico
	Senecionina	$5 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	Senecionina	2×10^{-2}	Mutagénico
	Senkirquina	5×10^{-3} a 5×10^{-2}	Genotóxico
Senkirquina	1×10^{-5}	Mutagénico	
Licopsamina	7 – acetil intermidina	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	7 – acetil licopsamina	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	Equimidina	2×10^{-2}	Mutagénico
	Equinatina	2×10^{-2}	Mutagénico
	Indicina	$1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-2}$	Genotóxico
	Intermedina	$5 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3}$	Genotóxico
	Licopsamina	1×10^{-3}	Genotóxico
	N – óxido indicina	$25 \times 10^{-4} - 25 \times 10^{-3}$	Genotóxico
Monocrotalina	Monocrotalina	$25 \times 10^{-4} - 0.10$	Genotóxico
	Monocrotalina	2×10^{-2}	Mutagénico
Retronecina	Simlandina	1×10^{-4}	Genotóxico
Heliotrina	Heliotrina	$25 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-4}$	Genotóxico
	Heliotrina	2×10^{-2}	Mutagénico
	Lasiocarpina	2×10^{-2}	Mutagénico

Efectos de la ingesta de alcaloides pirrolizidínicos en la salud del ser humano

La presencia de estos alcaloides en los alimentos es un peligro para la salud humana, los casos de exposición a los alcaloides pirrolizidínicos en humanos ocurren por el consumo de alimentos que contienen estos alcaloides, o por el consumo de medicinas y complementos alimenticios elaborados a partir de plantas medicinales.

Existen dos tipos de intoxicaciones por la ingesta de alcaloides pirrolizidínicos. La intoxicación crónica es la más frecuente⁽³³⁾ y ocasiona principalmente daño hepático retardado y progresivo, oclusiones venosas tanto hepáticas como pulmonares y daño en vasos sanguíneos. Además, puede provocar en menor medida daño en riñón, en el tracto gastrointestinal, en la médula ósea, en el páncreas, megalocitosis e inhibición de la mitosis^(24,34,35,36). La intoxicación aguda ocurre con menor frecuencia y ésta provoca efectos como hepatomegalia y ascitis⁽³⁶⁾; se estima que causa mortalidad en el 20 % de las personas que sufren una intoxicación aguda, mientras que el 50 % se recupera y el restante 30 % puede desarrollar enfermedad veno-oclusiva hepática crónica años después de la intoxicación⁽³⁷⁾.

Además, se sabe que los agentes alquilantes que se forman por la biotransformación de los alcaloides pirrolizidínicos en el organismo tienen un efecto sinérgico con aflatoxinas y con el virus que ocasiona la hepatitis, lo que causa diferentes tipos de cáncer de hígado^(36,38).

Efectos de la ingesta de alcaloides pirrolizidínicos en las abejas

Existen algunos insectos que poseen mecanismos para evitar los efectos adversos de consumir alcaloides pirrolizidínicos; sin embargo, las abejas no cuentan con estos mecanismos, ya que no son capaces de realizar la conversión metabólica de la forma tóxica del alcaloide a la forma no tóxica y tampoco cuentan con un sistema específico para mantener a los alcaloides en su forma no tóxica, por lo que transforman hasta un 69 % de los alcaloides pirrolizidínicos que ingieren en forma no tóxica a su forma tóxica en el intestino debido a una reducción del N – óxido, y los absorben de forma pasiva hacia la hemolinfa ya que éstos son liposolubles^(18,39).

Una vez que los alcaloides se encuentran en la hemolinfa, la base libre funciona como sustrato para la enzima citocromo P450 oxidasa, que forma parte del metabolismo xenobiótico y esta base libre se transforma en pirroles. Los productos que resultan de esta bioactivación son agentes alquilantes altamente reactivos y mutagénicos^(24,39).

Un estudio que se realizó en Alemania indica que concentraciones de 2 % de alcaloides pirrolizidínicos insaturados en una solución de sacarosa producen efectos dañinos para las

abejas y pueden ocasionar la muerte de hasta el 70 % de las abejas en un periodo de 48 h bajo condiciones de laboratorio. Este mismo estudio mostró que la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en el néctar afecta la trofolaxia, ya que abejas que recolectaron jarabe de azúcar con una concentración de 2 % de alcaloides pirrolizidínicos, sólo pudieron transferir el 4 % del volumen del jarabe que almacenaron en el buche de miel a otras abejas, mientras que abejas que se alimentaron con jarabe de azúcar con concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos del 0.2 %, fueron capaces de transferir más del 15 % del volumen del jarabe almacenado en el buche a otras abejas⁽¹⁸⁾.

Regulación y límites de consumo de alcaloides pirrolizidínicos

La Organización Mundial de la Salud recomienda reducir la contaminación de alimentos por alcaloides pirrolizidínicos al menor nivel posible, así como monitorear mieles que se producen en regiones donde se conoce que existe el riesgo de contaminación con alcaloides pirrolizidínicos⁽³⁶⁾. Sin embargo, a la fecha no existe una regulación para la presencia de estos alcaloides en la miel, ya que no se han determinado los límites para establecer los criterios de aceptación o rechazo en la comercialización de este alimento.

Algunos países han establecido límites en el consumo de alcaloides pirrolizidínicos basados principalmente en el uso de medicinas y complementos alimenticios elaborados a partir de plantas medicinales.

Alemania estableció que los productos que contengan alcaloides pirrolizidínicos y que se ingieren vía oral deben contar con la leyenda “no se use durante el embarazo y lactancia” y a través del Instituto Federal de Evaluación de Riesgos (BfR, por sus siglas en alemán), recomienda un límite de ingesta de alcaloides pirrolizidínicos de 0.007µg/kg de peso corporal/día, ya que es poco probable que esta dosis provoque efectos dañinos como cáncer. Además, para tratamientos que utilizan medicamentos elaborados a partir de plantas medicinales cuya duración sea menor a seis semanas el límite de ingesta diaria de alcaloides pirrolizidínicos es de 1µg/día; si el tratamiento debe seguirse por más de seis semanas, el límite de ingesta diaria de estos se reduce a 0.1µg^(40,41).

El Comité de Toxicidad del Reino Unido recomienda un límite de ingesta de alcaloides pirrolizidínicos de 0.007µg /kg de peso corporal/día⁽⁴²⁾.

En los Países Bajos, el Instituto Nacional para la Salud Pública y el Medio Ambiente (RIVM, por sus siglas en holandés) estableció un límite de consumo máximo de alcaloides pírrolizidínicos de 0.1µg /kg de peso corporal al día con el propósito de disminuir el riesgo de cáncer por la ingesta de concentraciones elevadas de estos alcaloides^(43,44).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) retiró del mercado productos comestibles que contenían alcaloides pirrolizidínicos o que provenían de la planta consuelda (*Symphytum spp*), ya que se consideró que provocan daños severos a la salud. Sin embargo, no se ha establecido un límite de ingesta específico debido a falta de información⁽⁴⁵⁾.

En Japón, el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar prohibió la comercialización de consuelda (*Symphytum spp.*) y todos los alimentos que la contengan⁽⁴⁶⁾.

En Australia y Nueva Zelanda sólo la intoxicación crónica por alcaloides pirrolizidínicos es considerada un riesgo para la salud humana, por lo que se estableció una ingesta diaria tolerable de alcaloides pirrolizidínicos de 1µg/kg de peso corporal⁽⁴⁷⁾. El Código Conjunto sobre Normas Alimentarias en Australia y Nueva Zelanda prohíbe la adición intencional de algunas plantas productoras de alcaloides pirrolizidínicos a los alimentos, como *Crotolaria spp*, *Echium plantagineum*, *Echium vulgare* y *Heliotropium spp*, entre otras⁽⁴⁸⁾.

Asimismo, en Australia y Nueva Zelanda existen medidas específicas para disminuir la concentración de alcaloides pirrolizidínicos en miel, que consiste en mezclar mieles que se sabe que provienen de plantas productoras de estos alcaloides con mieles que provienen de plantas que no los producen⁽⁴⁹⁾.

Alcaloides pirrolizidínicos en miel

La presencia de alcaloides pirrolizidínicos en miel ha sido documentada en estudios que se han desarrollado en varios países y reportan diferentes niveles de concentración y orígenes vegetales de los alcaloides.

En un estudio que se hizo en Estados Unidos se encontró que miel que se obtuvo de la planta *Senecio jacobea* en el estado de Oregón presentó una concentración de hasta 3.9µg/g de este tipo de alcaloides⁽⁷⁾.

En Nueva Zelanda se encontraron mieles con concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos que van de 0.017 a 2.85µg/g de la forma terciaria y N-óxidos de equivulgarina, vulgarina, uplandicina, equiuplatina, 3'-O-acetilequimidina y leptantina, los cuales son característicos de la planta *Echium vulgare* (viborera)⁽⁵⁰⁾.

En Australia se desarrolló un estudio en el que se analizaron mieles que provenían de plantas productoras de alcaloides pirrolizidínicos (n= 29) y mieles que provenían de plantas que no producen alcaloides pirrolizidínicos o bien cuyo origen floral no fue asociado a una fuente específica (n= 35). En las 29 mieles que provenían de plantas productoras de alcaloides se

encontraron concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos en un rango de 0.033 a 2.27 $\mu\text{g/g}$, mientras que 19 de las 35 mieles sin fuente floral específica o no productora de alcaloides pirrolizidínicos resultaron positivas y presentaron concentraciones entre 0.003 y 0.8 $\mu\text{g/g}$, debido a mezcla de mieles de diferentes orígenes florales⁽⁵¹⁾. La mezcla y homogenización de mieles que provienen de diferentes apiarios, que realizan algunos productores y comercializadores, ocasiona que los alcaloides pirrolizidínicos se encuentren con frecuencia en mieles comerciales, aunque no todas las mieles que se utilicen en el proceso provengan de néctar de plantas que producen estos alcaloides.

En un estudio que se realizó en Irlanda, se encontró que en 50 muestras de mieles que se comercializaron al menudeo en Irlanda, el 16 % fueron positivas a alcaloides pirrolizidínicos y tuvieron una concentración promedio de 1.26 $\mu\text{g/g}$ de miel, cantidades capaces de ocasionar intoxicaciones crónicas en humanos⁽⁹⁾.

En Suiza se realizó un estudio en donde se analizaron 18 muestras de miel y 36 muestras de néctar provenientes de lugares en donde abunda la planta productora de alcaloides *Echium vulgare*, se encontraron concentraciones de hasta 0.153 $\mu\text{g/g}$ de alcaloides pirrolizidínicos en miel y un rango de 0.3 - 95.1 $\mu\text{g/g}$ en néctar, asimismo se encontró que el alcaloide más frecuente en las muestras tanto de miel como de néctar fue la equimidina⁽⁶⁾.

En Alemania se realizó un estudio en el que se incluyeron 216 muestras de mieles que se obtuvieron de supermercados europeos, así como de distribuidores de miel por internet, y se encontró que 19 muestras contenían alcaloides pirrolizidínicos en concentraciones de 0.02 a 0.12 $\mu\text{g/g}$, el método empleado en este estudio sólo detecta los alcaloides pirrolizidínicos de los tipos retronecina y heliotridina de una muestra, pero no detecta otro tipo de alcaloides, por lo que es probable que la cantidad de alcaloides pirrolizidínicos por muestra fuera más alta que la que mostraron los resultados⁽⁵²⁾. En otro estudio que se desarrolló en ese país, en el que se analizaron 8,000 muestras de miel importada, se encontraron muestras positivas a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos con una concentración promedio de 0.036 $\mu\text{g/g}$, siendo la equimidina, licopsamina y el N-óxido de licopsamina los alcaloides pirrolizidínicos que se encontraron con mayor frecuencia⁽⁵³⁾.

Asimismo, en Alemania, en el 2016, se detectó que miel importada de México estaba contaminada con estos alcaloides con concentraciones de 0.46 $\mu\text{g/g}$, lo que hizo que se clasificara como un riesgo serio por las autoridades sanitarias y ocasionó que se retirara del mercado⁽⁵⁴⁾, mientras que en el 2019 se detectó polen importado de España que contenía alcaloides pirrolizidínicos en una concentración de 0.786 $\mu\text{g/g}$, lo cual implicó que también se clasificara como un riesgo serio y se retirara del mercado⁽⁵⁴⁾.

Conclusiones

En algunos países existen regulaciones que determinan la concentración límite de alcaloides pirrolizidínicos que pueden estar presentes en ciertos alimentos, y en algunos de estos países también se han establecido límites en el consumo diario de estos alcaloides para el ser humano. A pesar de la evidencia científica que indica que la miel puede ser una fuente de alcaloides pirrolizidínicos para las personas, y que la intoxicación crónica es la de mayor preocupación por el consumo de miel, a la fecha no existen reportes de intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos a través del consumo de miel en seres humanos. Es posible que esto se deba a que los alcaloides pirrolizidínicos también son tóxicos para las abejas, por lo que no pueden consumir miel con concentraciones altas de estos compuestos. Es importante considerar que las colonias de abejas producen miel para consumirla y por esto las abejas evitan recolectar néctar con altos niveles de alcaloides pirrolizidínicos para protegerse de sus efectos tóxicos. Sin embargo, es importante contar con regulaciones específicas, en donde se establezcan los límites máximos permitidos de estos compuestos en la miel, así como criterios específicos de aceptación o rechazo en cuanto a alcaloides pirrolizidínicos se refiere para la comercialización nacional e internacional de la miel. En este sentido es muy importante establecer los límites máximos tolerables de alcaloides pirrolizidínicos en miel, ya que es un alimento natural que se consume tal como se obtiene de la colmena y la presencia de este tipo de compuestos es una causa de pérdida de inocuidad y calidad en la miel.

La producción de miel es una actividad importante en México, en la que la exportación de este producto tiene un papel muy importante desde el punto de vista económico, por lo que debe tomarse en cuenta seriamente cualquier impedimento para su comercialización internacional. Existen casos recientes en el que se retiraron mieles mexicanas del mercado alemán, debido a que la concentración de alcaloides pirrolizidínicos fue clasificada como un riesgo severo para la salud de los consumidores.

La información sobre la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en mieles mexicanas es muy limitada, por lo que se requiere de estudios para definir los tipos y concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos que se pueden encontrar en las mieles mexicanas de acuerdo a su origen floral o región en donde se producen, con el fin de evitar o disminuir sus efectos en la salud de los humanos y su posible impacto en la exportación de este producto.

Literatura citada:

1. Alqarni AS, Owayss AA, Mahmoud AA, Hannan M. Mineral content and physical properties of local and imported honeys in Saudi Arabia. *J Saudi Chem Soc* 2012;5:618–625.

2. Escuredo O, Dobre I, Fernández-González M, Seijo MC. Contribution of botanical origin and sugar composition of honeys on the crystallization phenomenon. *Food Chem* 2014;149:84–90.
3. Tornuk F, Karaman S, Ozturk I, Toker OS, Tastemur B, Sagdic O, *et al.* Quality characterization of artisanal and retail Turkish blossom honeys: Determination of physicochemical, microbiological, bioactive properties and aroma profile. *Ind Crops Prod* 2013;46:124–131.
4. Croteau R, Kutchan TM, Lewis NG. Natural products (Secondary metabolites). In: Buchanan B, Grissem W, Jones R editors. *Biochemistry and molecular biology of plants*. Maryland, USA: Am Soc Plant Physiol; 2000:1250-1318.
5. Sepúlveda-Jiménez G, Porta DH, Rocha SM. La participación de los metabolitos secundarios en la defensa de las plantas. *Rev Mex Fitopatol* 2003;21(3):355-363.
6. Lucchetti M, Glauser G, Kilchenmann V, Dübecke A, Beckh G, Praz C, *et al.* Pyrrolizidine alkaloids from *Echium vulgare* in honey originate primarily from floral nectar. *J Agric Food Chem* 2016;64(25):5267-5273.
7. Deinzer ML, Thompson PA, Burgett DM, Isaacson DL. Pyrrolizidine alkaloids: Their occurrence in honey from tansy ragwort (*Senecio jacobaea* L.). *Science* 1977;795:497-499.
8. Crews C, Startin JR, Clarke PA. Determination of pyrrolizidine alkaloids in honey from selected sites by solidphase extraction and HPLC-MS. *Food Addit Contamin* 1997;14:419-428.
9. Griffin C, Danaher M, Elliot C, Kennedy D, Furey A. Detection of pyrrolizidine alkaloids in commercial honey using liquid chromatography – ion trap mass spectrometry. *Food chem* 2013;136:1577-1583.
10. FAO. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Food and agriculture data. 2020. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QA> Consultado 1 Ago, 2020.
11. SIAP Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera. Anuario estadístico de producción ganadera 2019. https://nube.siap.gob.mx/cierre_pecuario/ Consultado 7 Ago, 2020.
12. Baker HG, Baker I. Studies of nectar-constitution and pollinator–plant coevolution. In: Gilbert LE, Raven PH, editors. *Coevolution of Animals and Plants*. Austin, Texas, USA: University of Texas Press; 1975:100–140.

13. Facchini PJ. Alkaloid biosynthesis in plants: Biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* 2001;52:29-66.
14. Hartmann T, Witte L. Chemistry, biology and chemoecology of the pyrrolizidine alkaloids. In: Pelletier SW editor. *Alkaloids: Chemical and biological perspectives*. 1st ed. Oxford: Pergamon Press; 1995:155–233.
15. Robins DJ. The pyrrolizidine alkaloids. *Prog Chem Org Nat Prod* 1982;(41):115-203.
16. Edgar JA, Roeder E, Molyneux R. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: a potential threat to health. *J Agric Food Chem* 2002;50(10):2719-2730.
17. El-Shazly A, Wink M. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the boraginaceae structures, distribution, and biological properties. *Divers* 2014;6:188-282.
18. Reinhard A, Janke M, von der Ohe W, Kempf M, Theuring C, Hartmann T, *et al.* Feeding deterrence and detrimental effects of pyrrolizidine alkaloids fed to honey honeybees (*Apis mellifera*). *J Chem Ecol* 2009;35:1086–1095.
19. Mattocks AR, White IN. The conversion of pyrrolizidine alkaloids to dihydropyrrolizine derivatives by rat-liver microsomes *in vitro*. *Chem Biol Interact* 1971;3:383-396.
20. Johnson AE, Molyneux RJ, Merrill GB. Chemistry of toxic range plants. Variation in pyrrolizidine alkaloid content of Senecio, Amsinckia, and Crotalaria species. *J Agric Food Chem* 1985;33:50–55.
21. Wang Y, Fu P, Chou M. Metabolic activation of the tumorigenic pyrrolizidine alkaloid, retrorsine, leading to DNA adduct formation *in vivo*. *Int J Environ Res Public Health* 2005;2(1):74–79.
22. Stegelmeier B, Edgar J, Colegate S, Gardner D, Schoch T, Coulombe R *et al.* Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *J Nat Toxins* 1999;8:95–116.
23. Kempf M, Reinhard A, Beuerle T. Pyrrolizidine alkaloids (PAs) in honey and pollen-legal regulation of PA levels in food and animal feed required. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:158–168.
24. Mattocks, AR. *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*. Academic Press, London 1986.
25. Allsopp M. Biocontrol of bloublommetjies. *S Afric Honeybee J* 1993;65(2):32-36.

26. Williams L, Chou MW, Yan J, Young JF, Chan PC, Doerge DR. Toxicokinetics of riddelliine, a carcinogenic pyrrolizidine alkaloid, and metabolites in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;182:98–104.
27. Yang YC, Yan J, Doerge DR, Chan PC, Fu PP, Chou MW. Metabolic activation of the tumorigenic pyrrolizidine alkaloid, riddelliine, leading to DNA adduct formation *in vivo*. *Chem Res Toxicol* 2001;14:101–109.
28. Wink M, Schimmer O. Modes of action of defensive secondary metabolites. In: Wink M editor. *Functions of plant secondary metabolites and their exploitation in biotechnology*. Sheffield, England: Sheffield Academic Press; 1999:17-134.
29. Clark AM. The mutagenic activity of some pyrrolizidine alkaloids in *Drosophila*. *Z Vererbungslehre* 1960;91:74–80.
30. Candrian U, Lüthy J, Graf U, Schlatter C. Mutagenetic activity of the pyrrolizidine alkaloids seneciphylline and senkirkine in *Drosophila* and their transfer to rat milk. *Food Chem Toxic* 1984;22(3):223-225.
31. Frei H, Lüthy J, Brauchli J, Zweifel U, Würgler FE, Schlatter C. Structure/activity relationships of the genotoxic potencies of sixteen pyrrolizidine alkaloids assayed for the induction of somatic mutation and recombination in wing cells of *Drosophila melanogaster*. *Chem-Biol Inter* 1992;83:1–22.
32. Chan PC, Haseman JK, Prejean JD, Nyska A. Toxicity and carcinogenicity of riddelliine in rats and mice. *Toxicol Lett* 2003;144:295-311.
33. Boppré M. The ecological context of pyrrolizidine alkaloids in food, feed and forage: an overview. *Food Addit Contam* 2011;85(3):260–281.
34. Wiedenfeld H, Roeder E. Pyrrolizidine alkaloids: structure and toxicity. *Dtsch Apoth Ztg* 1984;124:2116–2122.
35. Fu P, Xia Q, Lin G, Chou M. Pyrrolizidine alkaloids—genotoxicity, metabolism, enzymes, metabolic activation and mechanisms. *Drug Metab Rev* 2004;36:1–55.
36. IPCS. International Programme on Chemical Safety. *Pyrrolizidine Alkaloids. Environmental Health Criteria 80*. OMS. Geneva, 1988.
37. Stuart KL, Bros B. Venous-occlusive disease of the liver. *Q J Med* 1957;26: 291–315.
38. Newberne PM, Rogers AE. Nutrition, monocrotaline and aflatoxin BI in liver carcinogenesis. *Plant Foods Man* 1973;1:23-31.

39. Hartmann T. Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects: a case study in chemical ecology. *Planta* 2004;219:1-4.
40. Bundesgesundheitsamt, Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, *Bundesanzeiger* 1992;111- 4805.
41. BfR. Bundesinstitut für Risikobewertung. Analytik und Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden sowie eine Einschätzung des gesundheitlichen Risikos durch deren Vorkommen in Honig. *Stellungnahme* 2011;038.
42. COT. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. *Annual Report*. 2008.
43. RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIKILT Institute of Food Safety, Risicobeoordeling inzake de Aanwezigheid van Pyrrolizidine Alkaloiden in Honing, Wageningen, Netherlands. 2007.
44. Van der Zee M. Advies inzake pyrrolizidine alkaloiden in kruidenpreparaten, , RIVM, Bilthoven. RIVM/S1R, report 09685A00. 2005.
45. FDA. Food and Drug Administration. Advises dietary supplement manufacturers to remove comfrey products from the market. 2001.
46. Comisión del *Codex alimentarius*. Documento Debate sobre los Alcaloides de Pirrolizidina. 2011.
47. ANZFA. Australia New Zealand Food Authority. Pyrrolizidine alkaloids in food a toxicological review and risk assessment. *Technical report series no. 2*. 2001.
48. ANZJFSC. Australia and New Zealand Joint Food Standards Code. Prohibited and restricted plants and fungi. *Standard 1.4.4: Issue 67*. 2015.
49. FSANZ. Food Standards Australia New Zealand. Consumers advised to limit consumption of Paterson's Curse/Salvation Jane honey, *Fact Sheet, 9*. Canberra, Australia. 2004.
50. Betteridge K, Cao Yu, Colegate S. Improved method for extraction and LC-MS analysis of pyrrolizidine alkaloids and their N-oxides in honey: Application to *Echium vulgare* Honeys. *J Agric Food Chem* 2005;53:1894–1902.
51. Beales K, Betteridge K, Colegate S, Edgar J. Solid-phase extraction and LC-MS analysis of pyrrolizidine alkaloids in honeys. *J Agric Food Chem* 2004;52:6664–6672.

52. Kempf M, Beuerle T, Bühringer M, Denner M, Trost D, von der Ohe K, *et al.* Pyrrolizidine alkaloids in honey: Risk analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:1193–1200.
53. Raezke K. Pyrrolizidine alkaloids in honey. FEEDM General Meeting. 2010.
54. European Commission. Rapid Alert System for Food and Feed. <https://webgate.ec.europa.eu/rasffwindow/portal/?event=searchResultList&StartRow=301>. Consultado 20 Ago, 2020.