



PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS

Décima séptima reunión
15-19 de abril de 2024
Ciudad de Panamá (Panamá)

ALCALOIDES DE PIRROLIZIDINA

(Documento elaborado por el grupo de trabajo electrónico presidido por la Unión Europea)

INTRODUCCIÓN

1. El CCCF, en su 15.ª reunión¹ (2022), acordó volver a convocar el Grupo de trabajo electrónico (GTE), presidido por la Unión Europea y que trabajaría en inglés, para preparar un documento de debate sobre los alcaloides de pirrolizidina (AP), con el fin de estudiar la viabilidad de posibles acciones de seguimiento para su consideración por el CCCF en su 16.ª reunión.
2. En la 16.ª reunión² del CCCF (CCCF16, 2023), se acordó publicar una carta circular solicitando observaciones sobre las recomendaciones del documento de debate CX/CF 23/16/11, y que el GTE, presidido por la Unión Europea, que trabajaría solo en inglés, elaborara un documento revisado sobre la base de las observaciones recibidas en respuesta a la carta circular para su consideración por el CCCF en su 17.ª reunión.
3. La carta circular CL 2023/40-CF se emitió en julio de 2023 y en ella se solicitó que se presentaran observaciones antes del 30 de septiembre de 2023 sobre las recomendaciones relativas a las medidas dirigidas a hacer un seguimiento de la gestión de los riesgos asociados a los alcaloides de pirrolizidina descritas en el párrafo 33, del apartado (a) al (d), del Apéndice I del documento CX/CF 23/16/11, a saber:
 - (i) Considerar si en el Apéndice I del documento de debate CX/CF 23/16/11 se proporcionaban suficientes datos/información que respaldaran las recomendaciones que figuraban en el párrafo 33 relativas a la actualización del *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* (CXC 74-2014); en caso negativo, proporcionar observaciones generales y específicas sobre puntos adicionales que deberían tenerse en cuenta en el documento de debate, que podrían orientar la labor futura del grupo de trabajo por medios electrónicos (GTE).
 - (ii) En caso de que en el documento de debate se facilitara suficiente información para proceder con el nuevo trabajo:
 - (a) Estudiar la propuesta relativa al nuevo trabajo del Apéndice II y aportar observaciones generales o específicas para mejorar el documento de proyecto, según proceda;
 - (b) Indicar el acuerdo para establecer un GTE que actualizara el CXC 74-2014, con miras a su examen por el CCCF, en su 17.ª reunión (2024).
 - (iii) Con respecto a la Recomendación (a), se invitó a los miembros del Codex y observadores a realizar aportaciones sobre los requisitos mínimos a los que debían ajustarse los datos de presencia para enviarlos a la base de datos del Programa Mixto de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos (SIMUVIMA/Alimentos) que permitieran al GTE preparar una propuesta para su consideración por el CCCF, en su 17.ª reunión.

¹ REP22/CF15, párr. 224

² REP23/CF16, párr. 84

4. Se recibieron comentarios del Canadá, Chile, Egipto, Iraq, Nueva Zelandia, Türkiye y los Estados Unidos de América. Los Países Bajos remitieron observaciones de edición del documento de debate pasada la fecha límite para presentar observaciones a la CL 2023/40-CF.
5. Por lo que se refiere a las recomendaciones i) e iii), sobre si en el Apéndice I del documento de debate CX/CF 23/16/11 se proporcionaban suficientes datos/información que respaldaran la actualización del *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*, se recibieron las siguientes observaciones:
 - Chile, Egipto, Iraq y Nueva Zelandia acordaron proceder con el nuevo trabajo de actualizar el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina*, y no aportaron otras observaciones.
 - El Canadá apoya la actualización del *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina*. No obstante, no está claro si hay que actualizar el código de prácticas o si la nueva información se puede facilitar como anexo del código de prácticas existente. Antes de tomar una decisión, hay que elaborar el documento de debate en mayor detalle para proporcionar más información sobre las opciones de actualizar el código de prácticas o de proporcionar la nueva información con la forma de un anexo.
 - Türkiye proporcionó información sobre trabajos en curso acerca de la prevención de la presencia de AP en orégano, comino y menta, y sobre la vigilancia de AP en la miel, el té y algunas infusiones de hierbas. Türkiye apoya el trabajo de actualizar el CXC 74 2014. No obstante, por lo que se refiere a la presencia de AP en la miel, dada la naturaleza de la actividad de la apicultura, se considera que centrarse en el control de malezas en el código de prácticas no es muy relevante para la presencia de AP, y que debería desarrollarse un código de prácticas aparte sobre AP en la miel. Por consiguiente, es conveniente aclarar primero el ámbito de aplicación y qué alimentos deben cubrirse, y comenzar el trabajo con los alimentos que corren riesgo de sufrir contaminación con alcaloides de pirrolizidina debido a la contaminación de malezas.
 - Los Estados Unidos de América consideran que debe desarrollarse en mayor detalle el documento de debate antes de adoptar una decisión sobre nuevos trabajos de actualización del código de prácticas. En especial, el documento de debate debe detallar más la información disponible sobre mitigación de AP en alimentos específicos. Teniendo en cuenta los resultados de la evaluación del JECFA, la miel y el té deberían ser la principal prioridad, y también es de interés la información sobre potenciales métodos de mitigación para infusiones de hierbas, complementos alimenticios, hierbas y especias.
6. Por lo que se refiere a la recomendación iii) sobre la elaboración de un documento en el que se definan los requisitos mínimos a los que deben ajustarse los datos de presencia para enviarlos a la base de datos del Programa Mixto de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos (SIMUVIMA/Alimentos), se recibieron los siguientes comentarios:
 - El Canadá considera que deben determinarse y acordarse los requisitos analíticos, que debería disponerse de métodos de análisis plenamente validados y de estándares de referencia de alta calidad antes de hacer una petición de datos, y que la recopilación de datos llevará varios años.
 - Türkiye apoya el desarrollo de un documento con requisitos analíticos mínimos para datos de presencia, pero también resalta la importancia de proporcionar criterios para el método de muestreo.
 - Los Estados Unidos de América están conformes con la emisión de datos sobre requisitos mínimos, pero resaltan la importancia de definir el objeto con qué se recopilan nuevos datos, dado que a estos datos pueden aplicarse criterios distintos según el objetivo. Dados los retos vinculados al análisis de los AP en alimentos, puede ser apropiado consultar los requisitos analíticos mínimos con el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS).
7. Se ha actualizado el documento de debate en el Apéndice I, teniendo en cuenta los comentarios recibidos a la CL 2023/40 CF. Contiene en particular actualizaciones con respecto a métodos de análisis y procedimientos de muestreo, y sobre el contenido de los diferentes códigos de prácticas/orientaciones sobre la prevención de AP en los alimentos.
8. Se pidió al GTE (la lista de participantes figura en el Apéndice IV) que examinara especialmente y proporcionara observaciones sobre:
 - los requisitos analíticos mínimos propuestos para el análisis de los AP en los alimentos (apartado 32 del Apéndice I).

- los principios de orientación propuestos sobre procedimientos de muestreo (apartado 38 del Apéndice I).
 - las opciones propuestas para actualizar el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* y la posible necesidad de elaborar un código de prácticas aparte para prevenir y reducir la contaminación de la miel por alcaloides de pirrolizidina (apartado 46 del Apéndice I).
 - el enfoque propuesto para la elaboración de un documento que oriente sobre el muestreo y defina los requisitos analíticos mínimos a los que deben ajustarse los datos de presencia para enviarlos a la base de datos del Programa Mixto de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos (SIMUVIMA/Alimentos) (apartado 47 del Apéndice I).
 - las recomendaciones propuestas para ser acordadas en la 17.ª reunión del CCCF.
9. Se recibieron observaciones de Bélgica, los Países Bajos y los Estados Unidos de América. Se expresaron posturas diferentes con respecto a las recomendaciones propuestas para ser acordadas en la 17.ª reunión del CCCF (véase el apartado 11), en especial sobre:
- la necesidad de abordar la prevención y la reducción de la presencia de alcaloides de pirrolizidina en la miel en un código de prácticas aparte o en un anexo separado del *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014) (véase el apartado 11 (b)).
 - la necesidad de definir requisitos analíticos mínimos sobre los datos de presencia que deben presentarse a la base de datos de SIMUVIMA/Alimentos tras una petición de datos. Se hace referencia a las discusiones sobre las orientaciones del análisis de datos para desarrollar niveles máximos y para mejorar la recogida de datos, en el sentido de que establecer requisitos analíticos en una petición de datos restringirá el intervalo de tiempo o el ámbito geográfico de los datos al no permitir que se presenten datos antes de que se establezcan esos requisitos analíticos ni datos que no cumplan los requisitos para ser utilizados en el análisis de datos. También puede desincentivar la presentación de datos de regiones/países que no dispongan de equipos analíticos que cumplan los requisitos (véase el apartado 11 (c)).
 - la necesidad de definir el objeto de los nuevos datos antes de emitir una petición de datos, esto es: si se piden los datos para apoyar la revisión del código de prácticas o si también se piden los datos para un posible desarrollo futuro de niveles máximos (sin comprometerse necesariamente a aceptar en el futuro nuevos trabajos sobre NM) (véase el apartado 11 (c)).

RECOMENDACIONES AL CCCF

10. Se invita al CCCF a considerar las siguientes recomendaciones:
- a. acordar un nuevo trabajo para actualizar el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014), en su caso complementando el código con anexos específicos para el té, las hierbas y las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios y las especias (véase el apartado 46 del Apéndice I) y acordar la propuesta de nuevo trabajo esbozada en el Apéndice II;
 - b. debatir la necesidad de un código de prácticas separado para la prevención y reducción de la presencia de AP en la miel (véase para la justificación el apartado 46 del Apéndice I). En caso de que se acuerde que es adecuado un código de prácticas separado, un GTE debe preparar un documento de debate para su consideración por el CCCF, en su 18.ª reunión;
 - c. acordar la elaboración de un documento (véase el apartado 46 del Apéndice I) que oriente sobre el muestreo (partiendo de los principios esbozados en el apartado 38 del Apéndice I) y defina los requisitos analíticos mínimos (partiendo de los criterios esbozados en el apartado 32 del Apéndice I y consultados con CCMAS) a los que deben ajustarse los datos de presencia para enviarlos a la base de datos del SIMUVIMA/Alimentos. En caso de que se acuerde que se debe elaborar dicho documento, el documento deberá estar preparado para su consideración por el CCCF en su 18.ª reunión, con vistas a emitir una futura petición de datos sobre la presencia de AP en alimentos y piensos.
 - d. restablecer que el GTE trabaje en una actualización del *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014), y prepare un documento en el que se brinde orientación sobre el muestreo y se definan los requisitos analíticos mínimos a los que deben ajustarse los datos de presencia para enviarlos a la base de datos del SIMUVIMA/Alimentos, para su consideración por el CCCF, en su 18.ª reunión.

APÉNDICE I

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE LOS ALCALOIDES DE PIRROLIZIDINA

(Para su consideración por el CCCF)

ANTECEDENTES

Alcaloides de pirrolizidina (AP):

1. Los alcaloides de pirrolizidina (AP) son toxinas producidas por unas 6 000 especies de plantas. Se conocen más de 600 AP diferentes, principalmente AP 1,2-insaturados, incluidos sus óxidos de nitrógeno asociados (N-óxidos), y siguen identificándose nuevos AP en especies de plantas nuevas y previamente estudiadas. Las principales fuentes vegetales son las familias *Boraginaceae* (todos los géneros), *Asteraceae* (tribus: *Senecioneae* y *Eupatorieae*) y *Fabaceae* (género: *Crotalaria*).
2. Diferentes especies de plantas en estas familias producen mezclas características de AP 1,2-insaturados y sus análogos saturados, y cantidades variables de sus correspondientes N-óxidos. Los AP presentes en dichas plantas son ésteres de dioles de pirrolizidina. Las fracciones de pirrolizidina se denominan necinas, y los ácidos esterificadores implicados son ácidos néricos. Estos AP pueden clasificarse como monoéster de cadena abierta, diéster de cadena abierta y diésteres macrocíclicos. Por lo tanto, los perfiles de los AP en los alimentos pueden revelar de qué familia de plantas viene la maleza que ocasiona la contaminación. Métodos adicionales para identificar la planta de maleza que contiene AP incluyen la inspección visual del campo o la cosecha, la inspección microscópica de semillas (por ejemplo, contaminación en especias de semilla), así como el metacódigo de barras del ADN³.
3. Los AP saturados e insaturados tienen en común una estructura heterocíclica típica, pero difieren en su toxicidad potencial, dependiendo de la presencia o ausencia de un enlace doble entre C1 y C2. Por suerte, la mayoría de las plantas contienen AP saturados sin ese enlace doble que, por consiguiente, no son tóxicos para el consumo de humanos o animales. No obstante, en una minoría de plantas, los AP con ese enlace doble entre C1 y C2 muestran un gran potencial hepatotóxico, genotóxico, citotóxico, neurotóxico y tumorigénico. En este documento de debate, el término "AP" usado solo se refiere a AP saturados y 1,2-insaturados y a sus N-óxidos asociados, y el término "AP 1,2-insaturados" se refiere a todos los AP 1,2 insaturados y a sus N-óxidos asociados. Se ofrece un resumen de las fórmulas estructurales de los AP más relevantes en la Figura 1 de la Serie de la OMS sobre aditivos alimentarios: 71 – S2⁴.
4. Los AP pueden estar presentes en los alimentos a través de tres rutas posibles:
 - a. como componente inherente del alimento;
 - b. a través de la contaminación de un alimento con materia vegetal que contenga AP (por ejemplo, contaminación de alimentos con malezas que contengan AP); y
 - c. por transferencia de AP de materia vegetal consumida por animales en alimentos de origen animal.

Evaluación del JECFA

5. Los AP fueron evaluados por el JECFA, en su 80.ª reunión, que se celebró en Roma (Italia), del 16 al 25 de junio de 2015. Pueden consultarse los datos de la evaluación en las Series de Aditivos Alimentarios de la OMS: 71-S2, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Supplement 2: Pyrrolizidine alkaloids* (Series de la OMS sobre aditivos alimentarios: 71-S2, Evaluación de la inocuidad de determinados aditivos alimentarios y

³ Artículo: "Targeted LC-MS/MS combined with multilocus DNA metabarcoding as a combinatory approach to determine the amount and the source of pyrrolizidine alkaloids contamination in popular cooking herbs, seeds, spices and leafy vegetables" (Análisis dirigido LC-MS/MS con metacódigo multilocus de barras del ADN como enfoque combinado para determinar la cantidad y la fuente de la contaminación por alcaloides de pirrolizidina en hierbas populares para cocinar, semillas, especias y hortalizas de hoja), revista científica: *Food Additives & Contaminants: Part A*, <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1889043>

Artículo: "Sorting out the plants responsible for a contamination with pyrrolizidine alkaloids in spice seeds by means of LC-MS/MS and DNA barcoding: Proof of principle with cumin and anise spice seeds" (Clasificación de plantas responsables de una contaminación con alcaloides de pirrolizidina en semillas de especias por medio de LC-MS/MS y código de barras del ADN. Prueba del principio con comino y semillas de anís). Revista científica: *Food Chemistry: Molecular Sciences* 4 (2022) 100070 <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2021.100070>

⁴ WHO Food Additives Series: 71-S2, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Supplement 2: Pyrrolizidine alkaloids* (Series de la OMS sobre aditivos alimentarios: 71-S2, Evaluación de la inocuidad de determinados aditivos alimentarios y contaminantes, Suplemento 2: Alcaloides de pirrolizidina). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve>

contaminantes, Suplemento 2: Alcaloides de pirrolizidina)⁵.

6. El JECFA señaló que la mayoría de los estudios de toxicidad y presencia de AP en alimentos estaban centrados en los AP 1,2-insaturados. El Comité concluyó que aunque los AP saturados no pueden producir toxicidad a través del mismo mecanismo que los AP 1,2-insaturados, no podía excluirse su toxicidad en humanos, pero existían insuficientes estudios para su evaluación. Por tanto, el JECFA decidió central la evaluación en los AP 1,2-insaturados. Los estudios realizados utilizando extractos o material de plantas que contienen AP, que no especificaban el contenido de AP, no permitían relacionar la toxicidad con una dosis de un AP específico y tuvieron una relevancia limitada para la evaluación.
7. La exposición a AP 1,2-insaturados ha sido asociada con una amplia gama de efectos, siendo las ratas la especie más sensible estudiada. Estudios *in vitro* de activación metabólica indican que es posible que los humanos también sean sensibles. Los estudios de laboratorio han identificado el hígado como el órgano más sensible en ratas, después de una administración a corto plazo y a largo plazo de una cierta cantidad de AP. Los AP 1,2-insaturados que han sido analizados forman aductos de ADN *in vitro* e *in vivo* y son mutagénicos. Partiendo de un entendimiento de su química y metabolismo, se ha concluido que esta propiedad es común a todos los AP 1,2-insaturados, aunque con diferentes potencias, y eso es relevante para los humanos. Los AP parecen tener efectos antimitóticos en los hepatocitos. Varios AP 1,2-insaturados han demostrado ser carcinogénicos en roedores, causando principalmente hemangiosarcomas en el hígado, esto es: originándose en las células endoteliales en lugar de en los hepatocitos. La carcinogenicidad no ha sido investigada en estudios de caso de envenenamientos humanos con AP.
8. El JECFA consideró que no era adecuado derivar un valor orientativo para los AP basado en la salud, teniendo en cuenta el modo de acción genotóxica. De los datos de carcinogenicidad en ratas, se calculó como punto de partida para su uso en un enfoque de margen de exposición (MdE) un BMDL₁₀ de 182 µg/kg de peso corporal por día para hemangiosarcomas en ratas hembra, proveniente del estudio del Programa Nacional Toxicológico (NTP) de los Estados Unidos de América sobre la riddelliina, realizado en 2003.
9. El JECFA consideró si era posible identificar factores de potencia relativa (RPF) para diferentes AP 1,2-insaturados. Además de los estudios de carcinogenicidad de la lasiocarpina y la riddelliina, se han realizado estudios de carcinogenicidad de otros AP con protocolos no estandarizados, que no permiten comparar la potencia carcinogénica. Partiendo de la toxicidad a corto plazo y de la genotoxicidad, parece que la potencia sigue a grandes rasgos este orden: ésteres macrocíclicos > diésteres > monoésteres, aunque también pueden existir diferencias dependiendo del tipo de necina base y de la estereoquímica. Los dos AP que han sido objeto de pruebas de carcinogenicidad, la lasiocarpina y la riddelliina, están entre los más potentes, y es probable que muchos de los AP presentes en alimentos, como la lipcosamina, sean menos potentes. Los AP N-óxidos ingeridos son reducidos eficazmente a sus bases libres en el tracto digestivo y, en menor medida, en el hígado. El JECFA concluyó que los datos no eran suficientes para formular hipótesis sobre la potencia de los N-óxidos con respecto al AP del que se derivan y adoptó el enfoque conservador de asumir una potencia igual.
10. El JECFA calculó el margen de exposición (MdE) entre el BMDL de 182 µg/kg de peso corporal por día y la estimación de la exposición crónica con un percentil medio y alto (90, 95 o 97,5, dependiendo del estudio) para niños y adultos, del consumo de miel y té por separado. Dado que se disponía de varias estimaciones nacionales de exposición dietética para cada alimento, se calcularon MdE usando un arco desde la mediana más baja de límite inferior o percentil alto de exposición dietética, hasta la mediana más alta de límite superior o percentil alto de exposiciones dietéticas. Este arco tiene en cuenta la incertidumbre en mediciones de AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos y la variabilidad en sus concentraciones y las estimaciones nacionales de consumo de alimentos.
11. Para consumo de miel en adultos, las exposiciones dietéticas crónicas de percentil medio y alto a AP 1,2-insaturados están en el arco de 0,00002 a 0,0039 µg/kg de peso corporal por día, y 0,005 a 0,026 µg/kg de peso corporal por día, respectivamente. Estas exposiciones dietéticas equivalen a MdE en el arco de 46 000 a 9 millones para exposiciones medias y de 6 900 a 36 000 para exposiciones de percentil alto. Para consumo de miel en niños, las exposiciones dietéticas crónicas de percentil medio y alto a AP 1,2-insaturados están en el arco de 0,00001 a 0,013 µg/kg de peso corporal por día, y 0,006 a 0,082 µg/kg de peso corporal por día, respectivamente, que equivalen a MdE en el arco de 14 000 a 18 millones para exposiciones medias y de 2 200 a 30 000 para exposiciones de percentil alto.
12. Para consumo de té en adultos, las exposiciones dietéticas crónicas de percentil medio y alto a AP 1,2-insaturados están en el arco de 0,0013 a 0,13 µg/kg de peso corporal por día, y 0,01 a 0,26 µg/kg de peso corporal por día, respectivamente. Estas exposiciones dietéticas equivalen a MdE en el arco de 1 400 a 140 000 para exposiciones

⁵ Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve>

medias, y de 700 a 18 000 para exposiciones de percentil alto. Para consumo de té en niños, las exposiciones dietéticas crónicas de percentil medio y alto a AP 1,2-insaturados están en el arco de 0,005 a 0,018 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día, y 0,027 a 0,076 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día, respectivamente. Estas exposiciones dietéticas equivalen a MdE en el arco de 10 000 a 36 000 para exposiciones medias y de 2 400 a 6 700 para exposiciones de percentil alto. El JECFA señaló que las estimaciones de exposición dietética a AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos derivada del consumo de té probablemente están sobrevaloradas, dado que los datos de concentración de infusiones de hierbas se han combinado con la información de consumo total de té.

13. El JECFA señaló también que no hay suficiente información para determinar MdE para otros tipos de alimentos o para la dieta total.
14. El JECFA señaló que se ha informado de una gran variedad de AP en piensos, pero los datos no eran adecuados para evaluar si la transferencia a productos de origen animal, como la leche, la carne o los huevos, puede suponer una contribución importante a la exposición dietética.
15. No había datos suficientes para identificar un punto de partida para usar en el cálculo de MdE para la exposición aguda. No obstante, el Comité señaló que las estimaciones de exposición aguda en percentil medio y alto a AP 1,2-insaturados para niños y adultos eran de hasta 0,784 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día, que es 23 veces menos que la exposición más baja comunicada de 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día asociada con una enfermedad humana después de 6 semanas de exposición.
16. Partiendo de datos limitados de presencia, el JECFA señaló que los MdE calculados para la miel (altos consumidores) y té (medios y altos consumidores) indicaba una preocupación potencial. Debe señalarse que los AP medidos en estos productos pueden no ser representativos para todos los grupos de alimentos y todas las regiones. No obstante, proporcionaron una estimación conservadora de riesgo, dado que se comparó con el BMDL₁₀ del potente AP riddelliina, y la mayoría de los AP normalmente encontrados en alimentos son posiblemente menos potentes que la riddelliina.
17. El JECFA consideró preocupante que la exposición a un único producto alimenticio pueda traducirse en unos márgenes de exposición (MdE) tan bajos. El Comité señaló que la exposición a AP derivada de otros productos alimenticios y de productos animales como la leche puede contribuir a la exposición total como consecuencia de la presencia de AP en los piensos. Se podría obtener una primera indicación de la exposición total con un pequeño estudio duplicado sobre la dieta, del que podría derivarse un MdE de 140 000, pero no estaba clara la representatividad que tenían esos datos.
18. La comparación de estimaciones de exposición dietética aguda a AP por el consumo de miel y té, con la dosis más baja comunicada que causa enfermedad en humanos, no indicaba una preocupación. Existía información suficiente para llegar a conclusiones sobre alimentos o bebidas que no fueran miel o té.

Evaluación de riesgos por otras instituciones científicas

19. El 8 de noviembre de 2011, la Comisión Técnica de Contaminantes de la Cadena Alimentaria (Comisión Técnica CONTAM) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó un dictamen científico sobre los riesgos para la salud pública relacionados con la presencia de AP en alimentos y piensos⁶. La Comisión Técnica CONTAM concluyó que los AP 1,2-insaturados pueden actuar como carcinógenos genotóxicos en humanos. Calculó un límite inferior de confianza de dosis de referencia para un 10 % de exceso de riesgo de cáncer (BMDL₁₀) de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día para la inducción de hemangiosarcomas por lasiocarpina en hígado de ratas macho como punto de referencia para la comparación con la exposición dietética estimada, con el fin de aplicar el enfoque del margen de exposición (MdE). Partiendo de datos de presencia limitados a la miel, la Comisión Técnica CONTAM concluyó que podía existir una posible preocupación sanitaria para niños pequeños y niños que sean grandes consumidores de miel.
20. El 27 de julio de 2017, la EFSA publicó un dictamen en el que evaluaba los riesgos para la salud humana por la presencia de los AP en la miel, el té, las infusiones de hierbas y los complementos alimenticios.⁷ La Comisión Técnica CONTAM estableció un nuevo punto de referencia de 237 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día para evaluar

⁶ Comisión Técnica CONTAM de la EFSA, 2011. *Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed* (Opinión científica sobre alcaloides de pirrolizidina en alimentos y piensos). *EFSA Journal* 2011; 9(11): 2406. [134 pp.], <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2406>.

⁷ Comisión Técnica CONTAM de la EFSA, 2017. *Statement on the risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements* (Declaración sobre los riesgos para la salud humana relacionados con la presencia de alcaloides de pirrolizidina en la miel, el té, las infusiones de hierbas y los complementos alimenticios). *EFSA Journal* 2017; 15(7): 4908, 34 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4908>.

los riesgos carcinogénicos de los alcaloides de pirrolizidina. La Comisión concluyó que existía una posible preocupación para la salud humana relacionada con la exposición a los AP, en especial para los consumidores frecuentes de té o infusiones de hierbas. La Comisión señaló que el consumo de complementos alimenticios basados en plantas productoras de AP podía traducirse en niveles de exposición demasiado cercanos (esto es: menos de 100 veces inferiores) al intervalo de dosis de las que se sabe que causan toxicidad grave aguda/a corto plazo.

21. Türkiye usó en su opinión científica sobre los resultados del programa de vigilancia de los AP y el riesgo para la salud pública⁸ un valor de 237 µg/kg de peso corporal por día para el BMDL₁₀, para la aplicación del enfoque de MdE con el fin de evaluar los riesgos carcinogénicos de los AP. Se ha evaluado que las cifras de exposición a los AP por el consumo de tomillo pueden causar una preocupación menor de salud en todos los grupos de edad, comparados con la cantidad del consumo medio per cápita (0,1 g/día). Aunque el riesgo de preocupaciones de salud varía según los diferentes grupos de edad y los escenarios de consumo, existe un posible riesgo de preocupaciones para la salud, especialmente en escenarios de consumo con cantidades altas (2 y 4 g al día).

Recomendaciones del JECFA

22. El JECFA señaló que todavía existían varias lagunas en la base general de datos de AP, desde aspectos toxicológicos y epidemiológicos, hasta métodos de análisis y niveles de presencia en diferentes productos alimenticios, entre otros. Dado que la información que falta ha impedido una evaluación más definitiva, el JECFA recomienda lo siguiente con el fin de cubrir dichas lagunas de datos:
- a. Establecer estándares de referencia de alta calidad internacionalmente acordados y materiales de referencia certificados, que permitan la determinación y la cuantificación analíticas precisas de los diferentes AP;
 - b. Continuar estudiando los efectos de la elaboración en la presencia de AP, teniendo en cuenta posibles metabolitos formados durante la elaboración;
 - c. Generar datos de presencia de áreas distintas de la Unión Europea y sobre productos alimenticios distintos de la miel, especialmente alimentos de origen animal, con el fin de mejorar las estimaciones de exposición dietética para los AP en toda la gama de alimentos que pueden contener AP y provenientes de distintas regiones geográficas;
 - d. Realizar investigaciones toxicológicas adicionales para establecer:
 - i. la potencia relativa de los AP, teniendo en cuenta toxicocinética y genotoxicidad; y
 - ii. un punto de partida para utilizar en la evaluación de riesgos de la exposición dietética aguda a los AP;
 - e. Realizar estudios epidemiológicos a largo plazo, siguiendo incidentes de contaminación de AP, con objeto de evaluar el potencial carcinogénico de los AP en humanos;
 - f. Generar más información sobre:
 - i. toxicidad y presencia de AP saturados, dado que los datos con mayor disponibilidad se refieren a los AP 1,2-insaturados, y también porque los AP saturados producen toxicidad mediante un modo de acción distinto;
 - ii. transferencia de pienso a alimentos para estimar si las concentraciones de AP en alimentos resultantes de los AP en los piensos pueden ser preocupantes para la salud humana.

Métodos de análisis

23. Las cuestiones analíticas específicas asociadas con el cribado y la cuantificación de AP (AP saturados e insaturados y sus N-óxidos) en diversos alimentos y piensos incluyen:
- a. amplias variaciones en las concentraciones de AP en muestras de alimentos y piensos;
 - b. variación en los perfiles de los AP entre plantas de diversas regiones del mundo;
 - c. la estabilidad de los AP durante el almacenamiento; y
 - d. la cuestión de si se deben cuantificar los AP individuales o el total de necinas.

⁸ Disponible en:

https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Risk_Degerlendirme/BilimselGorus/Kekikte_PAlar_Bilimsel_Gorus.pdf

24. Los AP se extraen de muestras de plantas y alimentos con metanol o etanol calientes o fríos, o con ácido acuoso diluido. Los extractos alcohólicos o el ácido acuoso se aplican entonces a cartuchos de extracción en fase sólida (SPE) preparados con intercambio catiónico fuerte, seguido de un lavado de los cartuchos con agua y metanol para eliminar impurezas no adsorbidas y, después, de la elución de los AP y los componentes de N-óxidos usando un pequeño volumen de metanol con amoniaco. La subsiguiente evaporación y reconstitución del residuo en metanol u otro disolvente adecuado produce muestras listas para analizar la presencia de AP.
25. Se dispone de varios métodos de selección, incluida la cromatografía en capa fina (TLC), la electroforesis, la resonancia magnética nuclear (RMN) y métodos inmunológicos. La TLC con detección colorimétrica de AP 1,2-insaturados no es cara, pero los resultados son más cualitativos que cuantitativos. La RMN se ha usado para determinar el contenido total de alcaloide, pero probablemente carece de la sensibilidad necesaria para fines de evaluación del riesgo para la inocuidad alimentaria. Se han desarrollado métodos de selección basados en ensayos de inmunoabsorción con enzimas ligadas (ELISA) para AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos, pero actualmente están limitados por una falta de anticuerpos que ligan específicamente todos los AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos con afinidad comparable. Al mismo tiempo, los anticuerpos desarrollados para AP 1,2-insaturados específicos o sus N-óxidos parecen carecer de precisión para otros AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos. El desarrollo de ensayos ELISA sensibles para cuantificar necinas puede ser útil en la suma de métodos de análisis basados en la hidrólisis, para cuantificar el total de AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos. No obstante, los resultados de los ensayos ELISA deben ser confirmados siempre usando métodos cuantitativos de referencia, como cromatografía de gases - espectrometría de masa (GC-MS) o cromatografía líquida de alto rendimiento - espectrometría de masa en tándem (HPLC-MS/MS), dado que los métodos inmunológicos tienen limitaciones de selectividad y reproducibilidad.
26. El análisis cuantitativo de los AP se basa en la determinación de AP individuales, usando cromatografía líquida-espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS), o un método de parámetro de suma, basado en el análisis de grupos de necinas comunes, usando detección de cromatografía de gases - espectrometría de masa (GC-MS). En todos los casos son necesarias la preconcentración y la limpieza de muestras antes de proceder al análisis. Algunas cuestiones preocupantes están relacionadas con la inestabilidad de los N-óxidos durante la preparación de la muestra y el análisis. Existen múltiples variantes de métodos de cromatografía líquida-espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS). Las principales ventajas de los métodos de LC-MS/MS es que ofrecen límites bajos de detección de aproximadamente 1 µg/kg o menos, y su capacidad de analizar AP y N-óxidos de AP simultáneamente de una sola vez. Los retos comunes a todos los métodos analíticos son la falta de estándares de referencia de alta calidad, estándares internos y materiales de referencia certificados.
27. Para el análisis de los alcaloides de pirrolizidina en alimentos, piensos y material vegetal, se dispone de varios métodos descritos de análisis, como EN 17683:2023 Productos alimenticios para animales - Métodos de toma de muestras y análisis - Determinación de alcaloides pirrolizidínicos en productos alimenticios para animales mediante LC-MS/MS, el método "Determinación de AP en alimentos vegetales y materias primas para piensos, incluidos téis (de hierbas), complementos alimenticios herbales, forraje y piensos, por LC-MS/MS", desarrollado por el Laboratorio de referencia de la Unión Europea para micotoxinas y toxinas vegetales en alimentos y piensos (LRUE)⁹ y el método "Determinación de AP en materiales vegetales por SPE-LC-MS/MS", desarrollado por el Bundesinstitut für Risikobewertung de Alemania¹⁰. En Türkiye, el control de la presencia de AP en miel e infusiones de hierbas se realiza con cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa en tándem (UHPLC/MS/MS)¹¹
28. UNE-EN 17683:2023 Productos alimenticios para animales - Métodos de toma de muestras y análisis - Determinación de alcaloides pirrolizidínicos en productos alimenticios para animales mediante LC-MS/MS es un método estandarizado para la determinación cuantitativa de los AP en piensos compuestos y suplementarios y en forrajes mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) tras un lavado por extracción en fase sólida (SPE). El método ha sido validado con éxito en un ensayo en colaboración para las matrices: piensos compuestos para caballos, piensos suplementarios para caballos, piensos suplementarios para roedores, heno, alfalfa y ensilado de hierba. Se realizó la validación para los AP y se dispone de los datos de validación; los rangos de concentración validados se resumen en el siguiente cuadro:

Cuadro - Resumen de los rangos de concentraciones para cada AP analizado en el estudio en colaboración

⁹ Disponible en: https://www.wur.nl/nl/show/eurl-mp-method_002-pyrrolizidine-alkaloids-by-lc-msms-vs.htm

¹⁰ Disponible en: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-pa-in-plant-material.pdf>

¹¹ Disponible en:

https://www.academia.edu/64360579/Quantitation_of_Pyrrolizidine_Alkaloids_in_Honey_and_Herbal_Teas_by_UHPLC_MS_MS_Application_Note?uc-sb-sw=2393958

Alcaloide de pirrolizidina (AP) analizado	Abreviatura	Rango de concentración analizado ^a (µg/kg)	
		Desde:	Hasta:
Equimidina	Em	20	435
N-óxido de equimidina	EmN	5	30
Erucifolina	Er	20	245
N-óxido de erucifolina	ErN	20	370
Europina	Eu	15	330
N-óxido de europina	EuN	25	285
Heliotrina	Hn	25	280
N-óxido de heliotrina	HnN	25	245
Jacobina	Jb	20	230
N-óxido de jacobina	JbN	20	215
Lasiocarpina	Lc	20	350
N-óxido de lasiocarpina	LcN	5	250
Intermedina	Im	25	560
N-óxido de intermedina	ImN	5	395
Licopsamina	La	25	500
N-óxido de licopsamina	LaN	20	280
Monocrotalina	Mc	20	360
N-óxido de monocrotalina	McN	20	365
Retrorsina	Re	250	375
N-óxido de retrorsina	ReN	5	285
Senecionina ^b	Sc	25	205
N-óxido de senecionina ^b	ScN	5	300
Senecivernina ^b	Sv	20	205
N-óxido de senecivernina ^b	SvN	5	165
Senkirkina	Sk	20	275
Senecifilina	Sp	25	225
N-óxido de senecifilina	SpN	5	225
Tricodesmina	Td	5	250
Intermedina + licopsamina	Im+La	50	890
N-óxido de intermedina + N-óxido de licopsamina	ImN+LaN	5	645
Senecivernina + Senecionina	Sv+Sc	30	280
N-óxido de senecivernina + N-óxido de senecionina	SvN+ScN	10	380
^a Cifras redondeadas			
^b No se evaluaron estadísticamente los AP individuales de las parejas de isómeros Sc+Sc y SvN+ScN debido a una insuficiente separación cromatográfica			

29. Se demostró que no se podían determinar los AP individuales de las parejas de isómeros senecivernina y senecionina, así como el N-óxido de senecivernina y el N-óxido de senecionina debido a una insuficiente separación cromatográfica. No obstante, las sumas de los AP individuales de las parejas de isómeros se cuantificaron con suficiente reproducibilidad. Se tendrá en cuenta la coelución de otros isómeros de AP no incluidos en el ámbito del método. En el siguiente cuadro se ofrece una lista de potenciales isómeros coeluyentes:

Lista de potenciales isómeros coeluyentes de alcaloides de pirrolizidina (AP)

AP validados en el estudio en colaboración (las columnas indican potenciales isómeros coeluyentes)		Potenciales isómeros coeluyentes de AP no incluidos en el estudio en colaboración
equimidina		heliosupina
N-óxido de equimidina		N-óxido de heliosupina
intermedina	licopsamina	incidina, equinatina, rinderina
N-óxido de intermedina	N-óxido de licopsamina	N-óxido de incidina, N-óxido de equinatina, N-óxido de rinderina
retrorsina		Usaramina
N-óxido de retrorsina		N-óxido de usaramina
senecionina	senecivernina,	Integerrimina
N-óxido de senecionina	N-óxido de senecivernina	N-óxido de integerrimina
senecifilina		Espartioidina
N-óxido de senecifilina		N-óxido de espartioidina

30. Aunque el intervalo de calibración del protocolo del método se especifica entre 10 µg/kg y 300 µg/kg, los resultados del estudio en colaboración mostraron que la dilución de extractos de muestras con extractos de muestras en blanco permite cuantificar concentraciones que superan el intervalo de calibración. Se consiguió una reproducibilidad satisfactoria al cuantificar hasta 1 428 µg/kg para AP individuales y hasta 887 µg/kg para la suma de las parejas de isómeros.
31. El método de análisis "Determinación de AP en alimentos vegetales y materias primas para piensos, incluidos tés (de hierbas), complementos alimenticios herbales, forraje y piensos, por LC-MS/MS"¹², desarrollado por el Laboratorio de referencia de la Unión Europea para micotoxinas y toxinas vegetales en alimentos y piensos (LRUE), confirma y cuantifica (mediante adición estándar a la muestra) los siguientes alcaloides de pirrolizidina:

¹² Disponible en: https://www.wur.nl/nl/show/eurl-mp-method_002-pyrrolizidine-alkaloids-by-lc-msms-vs.htm

equimidina, N-óxido de equimidina, equinatina, N-óxido de equinatina, erucifolina, N-óxido de erucifolina, europina, N-óxido de europina, heliosupina, N-óxido de heliosupina, heliotrina, N-óxido de heliotrina, indicina, N-óxido de indicina, integerrimina, N-óxido de integerrimina, intermedina, N-óxido de intermedina, jacobina, N-óxido de jacobina, jacolina, jaconina, lasiocarpina, N-óxido de lasiocarpina, lipcosamina, N-óxido de lipcosamina, monocrotalina, N-óxido de monocrotalina, retrorsina, N-óxido de retrorsina, rinderina, N-óxido de rinderina, senecionina, N-óxido de senecionina, senecifilina, N-óxido de senecifilina, senecivernina, N-óxido de senecivernina, senkirina, espartiodina, N-óxido de espartiodina, tricodesmina, usaramina y N-óxido de usaramina. El método es aplicable a alimentos vegetales en el rango de concentración de 0 a 500 µg/kg. El límite de cuantificación para los AP individuales es 5 µg/kg. El método está disponible para el análisis de 44 AP en matrices de alimentos y piensos. El método ha sido validado internamente para téis, hierbas desecadas, infusiones de hierbas, comino, complementos alimenticios que contengan preparados a base de plantas o polen, productos de polen y materias primas para piensos de origen vegetal. Los datos subyacentes de la validación no están disponibles públicamente, pero pueden obtenerse si se solicitan. Existen estándares de referencia de alta calidad disponibles al menos en dos proveedores para cuantificar los AP dentro del ámbito de aplicación del método.

32. El método "Determinación de alcaloides de pirrolizidina (AP) en materiales vegetales por SPE-LC-MS/MS", desarrollado por el Bundesinstitut für Risikobewertung de Alemania¹³ analiza los siguientes AP en materiales vegetales: equimidina (Em), N-óxido de equimidina (EmN), erucifolina (Er), N-óxido de erucifolina (ErN), europina (Eu), N-óxido de europina (EuN), heliotrina (Hn), N-óxido de heliotrina (HnN), intermedina (Im), N-óxido de intermedina (ImN), jacobina (Jb), N-óxido de jacobina (JbN), lasiocarpina (Lc), N-óxido de lasiocarpina (LcN), licopsamina (La), N-óxido de licopsamina (LaN), monocrotalina (Mc), N-óxido de monocrotalina (McN), retrorsina (Re), N-óxido de retrorsina (ReN), senecionina (Sc), N-óxido de senecionina (ScN), senecifilina (Sp), N-óxido de senecifilina (SpN), senecivernina (Sv), N-óxido de senecivernina (SvN), senkirina (Sk), tricodesmina (Td). El límite de cuantificación para los diferentes AP está entre 1,7 y 6,4 µg/kg. Existen estándares de referencia de alta calidad de los AP disponibles comercialmente, dentro del ámbito de aplicación del método de análisis.
33. El método de análisis de AP en miel y en infusiones de hierbas con cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa en tándem (UHPLC/MS/MS)¹⁴, usado para el control oficial en Türkiye, es un método analítico sensible para la cuantificación de 28 AP (a saber: equimidina (Em), N-óxido de equimidina (EmN), erucifolina (Er), N-óxido de erucifolina (ErN), europina (Eu), N-óxido de europina (EuN), heliotrina (Hn), N-óxido de heliotrina (HnN), intermedina (Im), N-óxido de intermedina (ImN), jacobina (Jb), N-óxido de jacobina (JbN), lasiocarpina (Lc), N-óxido de lasiocarpina (LcN), licopsamina (La), N-óxido de licopsamina (LaN), monocrotalina (Mc), N-óxido de monocrotalina (McN), retrorsina (Re), N-óxido de retrorsina (ReN), senecionina (Sc), N-óxido de senecionina (ScN), senecifilina (Sp), N-óxido de senecifilina (SpN), senecivernina (Sv), N-óxido de senecivernina (SvN), senkirina (Sk), tricodesmina (Td)) en miel y en infusiones de hierbas. El método comprende una extracción ácida y una limpieza por extracción en fase sólida (SPE), usando un material de intercambio catiónico fuerte. El método ha sido validado con éxito para la miel y las infusiones de hierbas. El límite de cuantificación para los AP individuales está entre 2 y 3 µg/kg. Las recuperaciones de extracción para la mayoría de AP están en el rango de 80 a 120 % en las muestras de miel y de 70 a 85 % en las muestras de infusiones de hierbas.
34. Se puede debatir seguir criterios específicos para el método de confirmación de análisis para AP en los alimentos.¹⁵

Recuperación:

La recuperación media debe situarse entre el 70 y el 120 %.

La recuperación media es el valor medio de las muestras idénticas obtenido durante la validación al determinar los parámetros de precisión para la RSDr y la RSDwR. El criterio se aplica a todas las concentraciones y toxinas individuales.

En casos excepcionales, podrán ser aceptables recuperaciones medias que se sitúen fuera del intervalo anterior, pero deberán estar entre un 50 y un 130 % y cumplir los criterios de precisión de la RSDr y la RSDwR.

Precisión

¹³ Disponible en: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-pa-in-plant-material.pdf>

¹⁴ Disponible en:

https://www.academia.edu/64360579/Quantitation_of_Pyrrolizidine_Alkaloids_in_Honey_and_Herbal_Teas_by_UHPLC_MS_MS_Application_Note?uc-sb-sw=2393958

¹⁵ La fuente de los criterios propuestos es el Reglamento de Ejecución (UE) 2023/2783 de la Comisión, de 14 de diciembre de 2023, por el que se establecen los métodos de muestreo y análisis para el control del contenido de toxinas vegetales en los alimentos y se deroga el Reglamento (UE) 2015/705. DO L, 2023/2783, 15.12.2023 ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2783/oj

La RSDr será inferior o igual al 20 %.

La RSDwR será inferior o igual al 20 %.

La RSDR será inferior o igual al 25 %.

Estos criterios se aplican a todas las concentraciones.

Si el laboratorio presenta pruebas de que se cumple el criterio de la RSDwR, no será necesario presentarlas también para el criterio de la RSDr, pues el hecho de que se cumpla el primer criterio garantiza que se cumple el segundo.

Los criterios de precisión se aplicarán tanto a la suma como a las toxinas individuales.

Límite de cuantificación (LC)

Requisitos relativos al LC para alcaloides pirrolizidínicos individuales

en producto desecado: $\leq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$

en producto líquido: $\leq 0,15 \mu\text{g}/\text{kg}$

Métodos de muestreo

35. La contaminación con AP puede no ser homogénea debido a la distribución irregular de partes de plantas en un lote de piensos o alimentos. De modo similar, los té, las ensaladas y los gránulos de polen pueden ser también muy heterogéneos en lo que se refiere a contaminación. La distribución de AP en té secos puede ser muy poco homogénea debido a la variación en la distribución por toda la mezcla de las partículas de la planta con AP inherentes. Para este tipo de alimentos se necesitan relativamente más muestras o muestras de mayor volumen que para sólidos complejos como la carne y, especialmente, los alimentos líquidos como la leche, la miel y la hidromiel, en los cuales puede esperarse una contaminación más homogénea dentro de un lote.
36. Por consiguiente, será esencial tomar muestras de forma adecuada. Los protocolos de muestreo desempeñarán un papel crucial en la precisión con que se midan los niveles en el rango amplio de alimentos de los que actualmente se conoce que son objeto de contaminación. Parece probable que sea necesario adquirir más experiencia práctica antes de que surjan protocolos de muestreo óptimos adecuados para diferentes alimentos y para alimentos en diferentes fases de fabricación. Para crear los protocolos de muestreo de AP en materias primas a granel y en productos de consumo, deberán seguirse los protocolos de muestreo existentes para otras toxinas naturales, como las micotoxinas. Los protocolos de muestreo de AP pueden basarse inicialmente en los protocolos específicos para las micotoxinas. Puede obtenerse información sobre el muestreo para micotoxinas de la norma general del Codex CSX 193-1995¹⁶, en la que se recopilan protocolos de muestreo para varias micotoxinas, aunque no para los alimentos y las materias primas para piensos que son relevantes para la contaminación con AP. Por consiguiente, deben desarrollarse procedimientos específicos de muestreo para analizar los AP en té, infusiones de hierbas, miel, complementos alimenticios y especias y, por lo que se refiere a los piensos, las materias primas de forrajes y forrajes groseros y los piensos compuestos que contengan productos a base de hierbas.
37. Una investigación reciente realizada por un grupo de trabajo coordinado por el Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos (BfR) se centró en desarrollar un procedimiento de muestreo representativo para el nivel de AP en lotes de hierbas desecadas superiores a 15 toneladas. Se ha tenido en cuenta el hecho de que las hierbas desecadas, el té y las infusiones de hierbas son una matriz con altos volúmenes y un peso relativamente bajo. Los resultados de la investigación están siendo publicados. La conclusión de la investigación es que para el muestreo de lotes de hierbas desecadas, té, infusiones de hierbas y especias molidas de entre 15 y 25 toneladas, una muestra total de 4 kg formada por 50 muestras incrementales de 80 gramos proporciona el mejor equilibrio entre representatividad y viabilidad.
38. En la Unión Europea, se aplican los mismos procedimientos de muestreo para el control de toxinas vegetales, incluidos alcaloides de pirrolizidina y micotoxinas. Se aplican los siguientes procedimientos de muestreo para el control de los AP en lotes típicos de 15-25 toneladas de:
 - hierbas desecadas, infusiones de hierbas (producto desecado), té (producto desecado) y las especias en polvo, así como complementos alimenticios a granel: 50 muestras incrementales de 80 g, que se traducen en una muestra total de 4 kg¹⁷. Para lotes más pequeños deben tomarse menos muestras incrementales (3-50).
 - especias: 100 muestras incrementales de 100 gramos, que se traducen en una muestra total de 10 kg¹⁸.

¹⁶ Disponible en: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en>

¹⁷ Disponible en: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/885/oj

¹⁸ Disponible en: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

Para lotes más pequeños deben tomarse menos muestras incrementales (5-100).

- piensos: para forrajes groseros y forrajes con baja densidad (por ejemplo, el heno), 25 muestras incrementales que se traducen en una muestra total de un mínimo de 1 kg; para otros forrajes groseros y forrajes y piensos compuestos, 25 muestras incrementales que se traducen en una muestra total de un mínimo de 4 kg¹⁹.

También existe un procedimiento de muestreo específico para controlar los alcaloides de pirrolizidina en complementos alimenticios en envases de venta al por menor o envases individuales: 3-25 muestras incrementales, dependiendo del tamaño del lote (número de envases de venta al por menor/individuales), que se traducen en una muestra total con un peso de entre 50-500 gramos²⁰.

Para el control de AP en la miel, 10 muestras incrementales de 100 g, que se traducen en una muestra total de un mínimo de 1 kg.

39. En Türkiye, el método de muestreo usado para el control oficial de AP en hierbas desecadas (borraja, levístico, mejorana, orégano y otras) y en especias se basa en el método de muestreo para el control de micotoxinas en especias que se aplica en la Unión Europea y Türkiye, a saber: 100 muestras incrementales de 100 gramos, que se traducen en una muestra total de 10 kg a granel²¹. Para lotes más pequeños deben tomarse menos muestras incrementales (5-100), que se traducen en una muestra total de un peso de 0,5 a 10 kg.

No obstante, dada la heterogeneidad de la presencia de alcaloides de pirrolizidina, si el peso de la muestra total es

- de 3 kg o menos, la muestra total se divide en dos muestras de laboratorio después del mezclado;
- de más de 3 kg, la muestra total se divide en tres muestras de laboratorio después del mezclado. El análisis de AP se realiza por separado en cada muestra de laboratorio, y la aceptación del lote se evalúa partiendo de la media de las muestras de laboratorio.

40. Se pueden debatir los siguientes principios para la elaboración de un método de muestreo para lotes típicos con tamaños de 15 a 25 toneladas:

- para hierbas desecadas, té, infusiones de hierbas, especias en polvo y complementos alimenticios a granel (volumen elevado, peso relativo bajo): 50 muestras incrementales de 80 g, que se traducen en una muestra total de 4 kg. Para lotes más pequeños deben tomarse menos muestras incrementales (3-50).
- para especias que no sean especias en polvo: 100 muestras incrementales de 100 gramos, que se traducen en una muestra total de 10 kg. Para lotes más pequeños deben tomarse menos muestras incrementales (5-100).
- para complementos alimenticios en envases de venta minorista o individuales, si tienen relevancia en el comercio internacional, se puede elaborar un procedimiento específico de muestreo para el control de alcaloides de pirrolizidina basado en el número de envases de venta al por menor/individuales dentro de un lote.
- para la miel: 10 muestras incrementales de 100 g, que se traducen en una muestra total de un mínimo de 1 kg.
- para piensos con baja densidad, como el heno y la paja, 25 muestras incrementales que se traducen en una muestra total de un mínimo de 1 kg; para otros piensos, como forrajes bastos y forrajes distintos de los piensos de baja densidad, y para piensos compuestos, 25 muestras incrementales que se traducen en una muestra total de un mínimo de 4 kg.

Efectos de la elaboración de alimentos y piensos

41. Se espera que los AP permanezcan estables durante la mayoría de los procesos aplicados a la producción de alimentos y piensos. La eliminación de la materia prima de las semillas y malezas que se cuelan en la cosecha reducirá significativamente el contenido de AP 1,2-insaturados y de sus N-óxidos. La presencia de AP en alimentos y complementos alimenticios como polen y miel ofrece una confirmación de la estabilidad de los AP durante la elaboración de alimentos. No obstante, no se dispone de detalles sobre la tasa de degradación durante la elaboración de alimentos, con la excepción de las infusiones de té. Los AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos son estables durante el proceso de preparación de una infusión de té.

¹⁹ Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/152/2022-06-28>

²⁰ Disponible en: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

²¹ Disponible en: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2782/oj

42. Existe cierta información disponible sobre la suerte de los AP 1,2-insaturados y de sus N-óxidos durante la producción de alimentos. La presencia de AP en piensos animales muestra que los AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos son bastante estables durante la producción de piensos, aunque faltan datos fiables sobre la tasa de degradación y sobre los metabolitos que se forman.
43. Resulta evidente que se necesita más información sobre los efectos de la elaboración en los AP.

Prevención y control

44. Las prácticas de gestión se centran actualmente en reducir al mínimo la presencia de malezas que contengan AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos en piensos y alimentos. Las prácticas de gestión para prevenir y reducir los niveles de AP 1,2-insaturados y sus N-óxidos en alimentos y piensos se establecen en el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014²²). Deben aplicarse buenas prácticas agrícolas, análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) y buenas estrategias de fabricación para evitar que lotes de alimentos contaminados con AP entren en la cadena alimentaria y se mezclen con productos no contaminados.
45. Se han desarrollado códigos de prácticas u orientaciones y recomendaciones específicos para reducir la presencia de AP en el té, las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios y los medicamentos de origen vegetal. Algunos ejemplos son el "Code of Practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in raw materials for tea and herbal infusions²³" (Código de prácticas para evitar y reducir la contaminación por alcaloides de pirrolizidina en materias primas para el té y las infusiones de hierbas), desarrollado por la asociación Tea and Herbal Infusions Europe; "Guidelines and recommendations to reduce the presence of pyrrolizidine alkaloids in food supplements²⁴" (Directrices y recomendaciones para reducir la presencia de alcaloides de pirrolizidina en complementos alimenticios), desarrollado por la organización Food Supplements Europe; y las "Guidelines for Good Agricultural and Wild Collection Practices for Medicinal and Aromatic Plants (GACP-MAP)²⁵" (Orientaciones para buenas prácticas agrícolas y de recolección silvestre de plantas medicinales y aromáticas), desarrolladas por EUROPAM, la asociación europea de cultivadores de hierbas; y el "Code of practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contaminations of medicinal products of plant origin²⁶" (Código de prácticas para evitar y reducir la contaminación de medicamentos de origen vegetal con alcaloides de pirrolizidina).
46. Türkiye ha desarrollado varios códigos de prácticas u orientaciones para la prevención de los alcaloides de pirrolizidina.
- Código de prácticas para la prevención y la mitigación de la contaminación del tomillo (*Origanum* Spp.) con alcaloides de pirrolizidina.²⁷
 - Guía de aplicación de la prevención y la mitigación de la contaminación del comino (*Cuminum Cyminum* L.) con alcaloides de pirrolizidina.²⁸
 - Guía de aplicación de la prevención y la mitigación de la contaminación de la menta (*Mentha* Spp.) con alcaloides de pirrolizidina²⁹.
47. Puede observarse que todos los códigos de prácticas mencionados en los apartados 43 y 44 reflejan las medidas citadas en la Sección 7. Evaluación de la necesidad de intervenir, y en la Sección 8. Prácticas recomendadas (centradas en el control de malezas) del actual *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014). Las medidas adicionales que deben tomarse para minimizar la presencia de AP en el té, las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios, las hierbas y las especias, son limitadas. No obstante, dada la relevancia de la presencia de AP en el té, las infusiones de hierbas, la miel, los complementos alimenticios, las hierbas y las especias, es adecuado actualizar el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014) en lo que respecta a

²² Disponible en: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/codes-of-practice/en/>

²³ Disponible en: https://thie-online.eu/files/thie/docs/2018-07-12_THIE_Code_of_Practice_PA_in_TEA-HFI_ISSUE_1.pdf

²⁴ Disponible en: https://foodsupplementseurope.org/wp-content/themes/fse-theme/documents/publications-and-guidelines/Pyrrrolizidine_Guidelines-May2021.pdf

²⁵ Disponible en: <https://www.europam.net/wp-content/uploads/2022/11/EUROPAM-GACP-2022.pdf>

²⁶ Disponible en: <https://media.journals.elsevier.com/content/files/cop-revision-20090245.pdf>

²⁷ Disponible en (en turco): https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Kekikte%20PA

²⁸ Disponible en (en turco): https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Kimyon_Pyrrrolizidine_Alkoloid_Kontaminasyonunun_Kilavuz.pdf

²⁹ Disponible en (en turco): https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Bitki_Sagligi/Nane_Pyrrrolizidine_Alkoloid_Kilavuzu.pdf

las buenas prácticas aplicables de modo general a evitar y reducir los AP en alimentos y piensos, complementándolo con buenas prácticas para el té, las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios, las hierbas y las especias.

48. Esto podría hacerse actualizando ligeramente la Sección 7. Evaluación de la necesidad de intervenir, y la Sección 8. Prácticas recomendadas, del actual código, proporcionando ejemplos más concretos para el té, las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios, las hierbas y las especias.

Alternativamente, el actual código de prácticas, con varias actualizaciones menores en las secciones 7 y 8, podría complementarse con anexos específicos sobre el té, las hierbas y las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios y las especias. Se siguió un enfoque similar para el *Código de Prácticas para prevenir y reducir la contaminación de los cereales por micotoxinas* (CXC 51-2003), con anexos separados sobre las medidas de prevención de micotoxinas específicas en cereales³⁰.

En el caso de la presencia de AP en la miel, puede no ser apropiado para prevenir y reducir la presencia de alcaloides de pirrolizidina en la miel, debido a la naturaleza de la actividad de la apicultura y a las medidas de control de malezas mencionadas en el actual código de prácticas. Además, la miel tiene un riesgo inherente de alcaloides de pirrolizidina y la elaboración de la miel puede tener una mayor influencia en la presencia de alcaloides de pirrolizidina que la elaboración de los otros alimentos afectados por la contaminación por alcaloides de pirrolizidina. Por consiguiente, si es necesario, puede considerarse desarrollar un código de prácticas separado para la miel.

Petición de datos

49. Teniendo en cuenta las recomendaciones del JECFA, es adecuado emitir una futura petición de datos sobre presencia de alcaloides de pirrolizidina en alimentos y piensos. Con el fin de obtener datos de presencia comparables y fiables, es importante definir los métodos de análisis que deben usarse para analizar los alcaloides de pirrolizidina, o definir criterios analíticos específicos de rendimiento que deben cumplir los métodos de análisis para garantizar que los datos se obtienen con métodos de análisis que, por ejemplo, tengan suficiente sensibilidad y precisión. Asimismo, es importante ofrecer orientación sobre el método de muestreo, para garantizar que los datos obtenidos son representativos del lote muestreado (véase apartado 38). También es importante determinar si pueden aceptarse únicamente datos de presencia en los que los AP estén cuantificados individualmente, o si se analizan datos de presencia expresados como una suma de alcaloides. En caso de análisis de AP individuales, puede ser relevante determinar qué AP deben ser analizados como mínimo. Antes de emitir la petición de datos, es adecuado debatir y acordar los requisitos analíticos mínimos para presentar los datos a la base de datos de SIMUVIMA/Alimentos, partiendo de la información contenida en este documento de debate (véase apartado 32).

³⁰ Disponible en: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/codes-of-practice/en/>

APÉNDICE II

PROPUESTA DE NUEVO TRABAJO PARA ACTUALIZAR EL CÓDIGO DE PRÁCTICAS DEL CODEX ALIMENTARIUS PARA EL CONTROL DE MALEZAS A FIN DE PREVENIR Y REDUCIR LA CONTAMINACIÓN DE LOS ALIMENTOS Y LOS PIENSOS CON ALCALOIDES DE PIRROLIZIDINA (CXS 74-2014)**DOCUMENTO DE PROYECTO
(Para su consideración por el CCCF)****1) Finalidad y ámbito de aplicación del proyecto**

El objetivo del nuevo trabajo propuesto es actualizar el *Código de prácticas para el control de malezas a fin de prevenir y reducir la contaminación de los alimentos y los piensos por alcaloides de pirrolizidina* (CXC 74-2014) en lo que respecta a las buenas prácticas aplicables de modo general a evitar y reducir los AP en alimentos y piensos, y complementar el código con buenas prácticas para alimentos y piensos especiales, como el té, las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios, las hierbas y las especias, en su caso en anexos separados.

2) Pertinencia y actualidad

Los AP fueron evaluados por el JECFA en su 80.ª reunión, que se celebró en Roma (Italia), del 16 al 25 de junio de 2015. Pueden consultarse los datos de la evaluación en las Series de Aditivos Alimentarios de la OMS: 71-S2, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Supplement 2: Pyrrolizidine alkaloids* (Series de la OMS sobre aditivos alimentarios: 71-S2, Evaluación de la inocuidad de determinados aditivos alimentarios y contaminantes, Suplemento 2: Alcaloides de pirrolizidina). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1318952/retrieve>. El JECFA concluyó que la presencia de AP en determinados alimentos es preocupante.

3) Principales aspectos que se deberán tratar

Este trabajo abordará todas las medidas pertinentes para la prevención o reducción de los AP en las distintas fases de la cadena de alimentos y piensos: producción, recolección, almacenamiento, elaboración y distribución. También abordará la evaluación de la necesidad de pasar a la acción, incluida la identificación de las malezas que contienen alcaloides de pirrolizidina que ocasionen un riesgo en el cultivo.

4) Evaluación respecto a los criterios para establecer las prioridades del trabajo

- (a) **Protección del consumidor desde el punto de vista de la salud y las prácticas fraudulentas.** Para proteger la salud de los consumidores, debe evitarse o reducirse la exposición a los AP. Una actualización del código de prácticas existente que ofrezca recomendaciones a gobiernos y a operadores de empresas de piensos y alimentos ayudará a evitar que entren en el mercado alimentos contaminados.
- (b) **Diversificación de las legislaciones nacionales y los impedimentos aparentes resultantes o potenciales para el comercio internacional. Mejores prácticas y legislaciones actuales.** Es necesario actualizar el código de prácticas existente para garantizar que la información sobre prácticas recomendadas para prevenir y reducir los AP está disponible para todos los países miembros. También proporcionará los medios que permitan a los exportadores garantizar niveles reducidos de AP y que les ayuden a cumplir los NM que puedan establecerse en el futuro.
- (c) **Ámbito de aplicación del trabajo y establecimiento de prioridades entre las diversas secciones del trabajo.**

La actualización del código de prácticas existente abordará todas las medidas pertinentes para la prevención o reducción de los AP en las distintas fases de la cadena de alimentos y piensos: producción, recolección, almacenamiento, elaboración y distribución.
- (d) **Trabajo ya realizado por otras organizaciones internacionales en este ámbito.**

Se han desarrollado códigos de prácticas u orientaciones y recomendaciones para reducir la presencia de AP en alimentos específicos (como el té y las infusiones de hierbas, los complementos alimenticios y las hierbas).

5) Relevancia para las metas estratégicas del Codex

- (a) **Meta 1. Abordar de forma oportuna cuestiones actuales, nuevas y decisivas.** Actualizar el código de prácticas para la prevención o reducción de los AP en los alimentos y piensos abordará la necesidad actual de orientación para garantizar la salud de los consumidores.
- (b) **Meta 2. Elaborar normas fundadas en la ciencia y en los principios de análisis de riesgos del Codex.** Este trabajo aplicará principios de análisis de riesgos en la actualización del código de prácticas, aprovechando datos científicos y recomendaciones de la FAO/OMS y de otros órganos de expertos reconocidos, para apoyar la reducción de la exposición de los consumidores a los AP.
- (c) **Meta 3. Incrementar los efectos mediante el reconocimiento y el uso de las normas del Codex.** La actualización propuesta del código de prácticas garantiza que la información sobre prácticas recomendadas para prevenir y reducir la presencia de AP conste de las mejores prácticas actuales y esté disponible para todos los países miembros, especialmente aquellos con menos recursos para dedicar a este tema.
- (d) **Meta 4. Favorecer la participación de todos los miembros del Codex a lo largo del proceso de establecimiento de normas.** Actualizar el código de conducta a través del proceso de trámites del Codex permitirá a todos los miembros del Codex disponer de información sobre las prácticas recomendadas para prevenir y reducir la presencia de AP en alimentos y piensos.
- (e) **Meta 5. Mejorar los sistemas y las prácticas de gestión del trabajo que contribuyen al cumplimiento eficiente y efectivo de todas las metas del plan estratégico.** Una actualización del código de prácticas ayudará a garantizar el desarrollo y la aplicación de sistemas y prácticas de gestión del trabajo efectivos y eficaces, proporcionando una orientación básica para que los países y los productores mantengan fuera del mercado alimentos y piensos altamente contaminados por AP.

6) Información sobre la relación entre la propuesta y otros documentos existentes del Codex.

Esta propuesta se refiere a una actualización del documento existente del *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* (CXC 74-2014).

7) Identificación de cualquier requisito para la disponibilidad de asesoramiento científico experto.

Los AP fueron evaluados por el JECFA en su 80.ª reunión, que se celebró en Roma (Italia), del 16 al 25 de junio de 2015.

8) Identificación de cualquier necesidad de aportaciones técnicas a la norma por parte de organismos externos.

Actualmente no hay necesidad identificada de insumos técnicos adicionales de organismos externos.

9) Plazo de tiempo propuesto para realizar el nuevo trabajo.

El trabajo comenzará después de la recomendación del CCCF y de la aprobación de la Comisión del Codex Alimentarius en 2024. Se espera que el trabajo esté completado en 2028 o antes.

APÉNDICE III**ORIGINAL LANGUAGE ONLY****Comments in reply to CL 2023/40-CF**

submitted by

*Canada, Chile, Egypt, Iraq, New Zealand, Türkiye, USA***Background**

1. This Appendix compiles comments received through the Codex Online Commenting System (OCS) in response to CL 2023/40-CF issued in September 2023. Under the OCS, comments are compiled in the following order: general comments are listed first, followed by comments on specific sections.

Explanatory notes on the Annex

2. The comments submitted through the OCS are hereby attached as **Annex I** and presented in table format.

Annex I**GENERAL COMMENTS**

COMMENT	MEMBER / OBSERVER
<p>Taking into account the recommendations from JECFA, it is appropriate to issue a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.</p> <p>Canada considers that before a call for data can be issued, the analytical requirements discussed in sentences 2-4 need to be determined and agreed upon. Canada does not currently have a testing method for pyrrolizidine alkaloids. Canada could support a call for data in the future if: 1) the reference methods identified in the discussion document are provided to all member states with supporting validation data; 2) high-quality standards are commercially available for compounds identified in the methods; 3) the Committee could agree to qualitative analysis of other pyrrolizidine alkaloids. However, it would take a number of years before occurrence data could become available for commercial foods sold in Canada.</p> <p><i>Agree to elaborate a document defining the minimum requirements to which occurrence data have to comply with for submission to the GEMS/Food database for consideration by CCCF17 in view of issuing a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.</i></p> <p>Canada believes consensus must be reached on analytical considerations prior to any issuance of a call for data. Canada further supports these considerations being taken into account when data is submitted to the GEMS/Food database.</p> <p><i>To consider if new work should be proposed on an update of the Codex Alimentarius Code of practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed (CXC 74-2014) or if the EWG should revise the discussion paper for consideration by CCCF17.</i></p> <p>Canada supports the update of CXC 74-2014 (COP for pyrrolizidine alkaloids), if other members feel such an update is warranted. While Canada notes the reference to a number of Codes of Practice in para. 29, it is unclear how and which sections of the COP would be updated and if new information is available in some of those other COPs, if that information supports updating/re-writing of CXC 74-2014 rather than adding an annex with the new information. The discussion document may benefit in describing how and why the COP should be updated.</p> <p>Canada believes the proposal for new work could better explain how and why the COP requires updating.</p>	<p>Canada</p>
<p>Chile agradece la oportunidad de presentar observaciones sobre las recomendaciones relativas a las medidas dirigidas a hacer un seguimiento de la gestión de los riesgos asociados a los alcaloides de pirrolizidina</p> <p>Al respecto, Chile quisiera comentar lo siguiente:</p>	<p>Chile</p>

<p>- Respecto a considerar si en el Apéndice I del documento de debate CX/CF 23/16/11 se proporcionan suficientes datos/información que respalden las recomendaciones que figuran en el párrafo 33 relativas a la actualización del 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 (CXC 74-2014); Chile considera que existe información suficiente y robusta como para proceder con lo propuesto, es decir, actualizar el Código de Prácticas mencionado. Esta actualización sin duda proporcionará los medios que permitirán a países exportadores como Chile garantizar niveles reducidos de alcaloides de pirrolizidina.</p> <p>Respecto a la propuesta relativa al nuevo trabajo del Apéndice II, Chile no tiene observaciones que compartir.</p> <p>- Chile está de acuerdo con establecer un GTE que actualice el 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 (CXC 74-2014) con miras a su examen por el CCCF, en su 17.ª reunión (2024).</p>	
<p>Egypt agrees on discussion paper in Appendix I of CX/CF 23/16/11</p> <p>Egypt agrees to establish EWG to update the cop</p> <p>In case the discussion paper provides sufficient grounds to proceed with the new work</p>	Egypt
<p>Agree with no comments.</p>	Iraq
<p>New Zealand would like to thank the Chair of the EWG for drafting the discussion paper and the project document on pyrrolizidine alkaloids.</p> <p>New Zealand does not have any comments on the discussion paper and the proposal for new work. Furthermore New Zealand supports the establishment of an EWG to update the CoP for weed control to prevent and reduce PAs contamination in food and feed (CXC 74-2014) for consideration by CCCF17 (2024).</p>	New Zealand
<p>Türkiye would like to thank the EWG members that contributed to the preparation of the discussion paper on pyrrolizidine alkaloids (PAs) for their contributions</p> <p>Türkiye produces and exports many foods that are at risk of PAs. Türkiye ranks first in the production and export of cultivated Oregano (<i>Origanum onites</i>), which is likely to contain PAs due to weed contamination. Türkiye also ranks in the top three in the world in the number of beehives and the amount of honey production and produces other beekeeping products such as pollen. Due to its rich vegetation, various plants used as ingredients in the production of many foods, especially food supplements, are cultivated. Tea, which has a high consumption amount, is produced. It has an important place in the world in terms of bovine and ovine livestock and fishery products.</p> <p>In our country, a large number of studies are being carried out starting from primary production with the receipt of feedback on the risk of PAs in food. Some of these are;</p> <ul style="list-style-type: none"> - A research was conducted to identify and control weeds in oregano fields which culturally produced and reported in 2016. - A project was carried out to determine the frequency of weeds in oregano fields, their interference with the oregano product according to their vegetative development and to determine the PAs levels in weeds and was completed in 2019. 	Türkiye

<ul style="list-style-type: none"> - Within the scope of the Integrated Control Crop Management (ICCM) program, support was given to farmers who had adopted good manufacturing practices in oregano fields, and PA analyses were carried out on samples taken from the production areas of farmers who had successfully completed the programme. The statistical evaluation of the results of the programme, which started in 2023, is ongoing. - Guidance documents for the prevention, minimisation and elimination of PAs risk have been prepared for oregano, cumin and mint. - A monitoring program was started in 2023 covering the entire geography of Türkiye to monitor the current level of PAs risk in honey. - A monitoring program was started in 2023 to monitor the current level of PAs risk in tea and some herbal infusions. - Scientific Opinion on the Results of the Monitoring Program for Pyrrolizidine Alkaloids in Oregano and the Risk to Public Health has been published. <p>Türkiye would be pleased to share its experience, knowledge and data and to take an active role in the implementation of this study. In this context, we hope that our comments on the discussion paper will be useful.</p>	
<p><i>JECFA calculated MOEs between the BMDL of 182 µg/kg bw per day and mean and high-percentile (90th, 95th or 97.5th, depending on the study) chronic exposure estimates for children and adults from consumption of honey and tea, separately. As several national estimates of dietary exposure were available for each food, MOEs were calculated using a range from the lowest lower-bound mean or high-percentile dietary exposure to the highest upper-bound mean or high-percentile dietary exposures. This range takes into account the uncertainty in measurements of 1,2-unsaturated PAs and their N-oxides and the variability in their concentrations and national estimates of food consumption.</i></p> <p>In other risk assessment studies, different BMDL values are used in MOE calculation. There is a need to explain how the value of 182 µg/kg bw per day used by JECFA was determined. In the risk assessment study conducted on PAs in our country, the BMDL10 value of 237 µg/kg bw per day, which is also used by EFSA, was used.</p> <p>The comparison value used in the interpretation of the calculated MOE values should be clearly stated.</p>	
<p><i>Proper sampling will, therefore, be critical. Sampling protocols will play a crucial role in the precision with which the levels of are measured in the wide range of foods that are currently known to be subject to contamination. It seems likely that significantly more practical experience will be required before optimum sampling protocols emerge that are suitable for different foods and foods at different stages of manufacture Existing sampling protocols for other natural toxins such as mycotoxins should be followed in sampling protocols for PAs in bulk commodities and in consumer products. Sampling protocols for PAs could initially be based on those specified for mycotoxins. Information on sampling for mycotoxins can be obtained from Codex Alimentarius standard CXS 193-1995⁶, in which sampling protocols are compiled for several mycotoxins.</i></p> <p>We believe that the most important part of this study was the establishment of the sampling method. Although it is considered a correct approach to base sampling method on mycotoxins because of the similarity in heterogeneous distribution, our studies show that the variance may be much higher for PAs. In Codex Standard For Dried Oregano, the level for foreign matter is 0.1%. In our studies, total PAs in a weed was found to be about 2×10^6 µg/kg. If even a small portion of this weed contaminates a food batch, homogenous distribution will not be possible, so even if the batch complies with the standards, the probability of rejection due to sampling method will be high. Therefore, it would be a better approach to initiate a study on the sampling method for PAs.</p>	
<p><i>Given the relevance of the presence of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal infusions, honey, food supplements and herbs and spices it is appropriate to update the Codex Code of Practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed</i></p>	

(CXC 74-2014) as regards the good practices generally applicable to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloids in food and feed supplemented with good practices for specific foods and feeds.

Türkiye apoya el trabajo de actualizar el CXC 74 2014. However, due to the nature of beekeeping activity, it is considered that the terminology of "weed control" for honey will not be correct and it is considered that it would be appropriate to prepare a separate Code of Practice for honey. In our studies, it is understood that PAs risk is higher in honeys that have high pollen content and consist of many different types of pollen. In honey standards and our national honey legislation, it is stated that pollen is a part of honey and cannot be removed from honey except filtered honey. For this reason, it is considered that the study to be carried out for honey should be handled separately from the study to be carried out for other foods, which will accelerate the study. It is also understood that a Code of Practice will not be prepared for foods with an inherent risk of PAs. Considering that processing is also a part of the Code of Practice, it should be discussed to adopt a new work on the development of CoP for these foods. With this work, it would be appropriate to focus on foods with PAs risk due to weed contamination.

PARAGRAF 32

In Türkiye, the evaluation is conducted for the total PAs level on the basis of the following PA toxins. In the studies we conducted, certain PAs toxins were found to be present at high levels in weeds, predominantly.

— intermedine/lycopsamine, intermedine-N-oxide/lycopsamine-N-oxide, senecionine/senecivernine, senecionine-N-oxide/senecivernine-N-oxide, seneciphylline, seneciphylline-N-oxide, retrorsine, retrorsine-N-oxide, echimidine, echimidine-N-oxide, lasiocarpine, lasiocarpine-N-oxide, senkirkine, europine, europine-N-oxide, heliotrine and heliotrine-N-oxide

and the following additional 14 pyrrolizidine alkaloids known to co-elute with one or more of the above identified 21 pyrrolizidine alkaloids, making use of certain currently used analytical methods:

— indicine, echinatine, rinderine (possible co-elution with lycopsamine/intermedine), indicine-N-oxide, echinatine-N-oxide, rinderine-N-oxide (possible co-elution with lycopsamine-N-oxide/intermedine-N-oxide), integerrimine (possible co-elution with senecivernine/senecionine), integerrimine-N-oxide (possible co-elution with senecivernine-N-oxide/senecionine-N-oxide), heliosupine (possible co-elution with echimidine), heliosupine-N-oxide (possible co-elution with echimidine-N-oxide), spartioidine (possible co-elution with seneciphylline), spartioidine-N-oxide (possible co-elution with seneciphylline-N-oxide), usaramine (possible co-elution with retrorsine), usaramine N-oxide (possible co-elution with retrorsine N-oxide).

Agree to elaborate a document defining the minimum requirements to which occurrence data have to comply with for submission to the GEMS/Food database for consideration by CCCF17 in view of issuing a call for data on the presence of pyrrolizidine alkaloids in food and feed.

Türkiye support the development of documentation for minimum requirements for occurrence data. However, in our studies, high levels of PAs were detected even in products conforming to standards and harvested from fields where good manufacturing practices are applied due to weeds containing high PAs (2×10^6 µg/kg) and uncertainty in sampling method.

In the document to be prepared, in addition to the methods of analysis, it would be appropriate to determine the criteria for sampling method and good manufacturing practices.

To consider if new work should be proposed on an update of the Codex Alimentarius Code of practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed (CXC 74-2014) or if the EWG should revise the discussion paper for consideration by CCCF17.

<p>We support the new work on the update of the CXC 74-2014. However, it would be appropriate to clarify the scope of the work and the foods to be covered first. We consider that it would be more efficient to start the work from foods at risk of PAs due to weed contamination.</p> <p>We support the establishment of an EWG and would like to share on our experience.</p>	
<p>The U.S. suggests that the EWG further develop the discussion paper for CCCF17. Specifically, the discussion paper should elaborate what information is available on mitigation of pyrrolizidine alkaloids (PAs) in specific foods. Given the JECFA report, honey and tea should be the highest priority; information on potential mitigation methods for herbal infusions, food supplements, and herbs and spices is also of interest. Information that could be presented in the revised Discussion Paper at CCCF17 could include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information available from the published literature and other COPs on mitigation methods and their effectiveness. • Steps that can be taken spanning the food production process -- including production, harvesting, storage, processing and distribution -- to reduce or prevent PA contamination. <p>Amending the discussion paper is in line with the conclusion of CCCF16, i.e., “the EWG [will] prepare a revised paper based on the comments received in response to the CL for consideration by CCCF17.”</p> <p>Response to paragraph 2(iii).</p> <p>With regard to the request to provide input on minimum requirements (CL 2023/40-CF), as well as Recommendation 33-d in CX/CF 23/16/12, “to establish an EWG to prepare a document defining the minimum requirements,” the United States agrees that the EWG can consider the issue of minimal data requirements that would be applicable for addressing future work on PAs. Any data requirements proposed by the EWG should be discussed when CCCF17 considers whether to issue a new Call for Data.</p> <p>However, before requesting a Call for Data, the EWG should consider for what purpose new data are being requested; e.g., is this to support the proposed Code of Practice revisions or for new work (which has not yet been discussed in CCCF) such as the establishment of MLs? It is important to note that there may be different data requirements for different purposes, e.g., higher LOQ results may be acceptable for informing work on mitigation in the COP. The Committee should also consider the data requirements in light of the broader discussions of data requirements in Calls for Data in the Guidance on Data Analysis for Development of Maximum Levels for Improved Data Collection EWG (see CX/CF 23/16/12).</p> <p>Given the challenges of analyzing PA data articulated by JECFA (2020), including questions concerning individual versus summation approaches for analysis, stability/extractability of analytes, lack of analytical standards, and lack of validated methods, it may be helpful for CCCF to consult with CCMAS on minimum analytical requirements.</p>	<p>USA</p>

APÉNDICE IV**Lista de participantes****Presidencia**

Frans Verstraete
European Commission
Unión Europea

ARGENTINA

Martín Fernández
Instituto Nacional de Alimentos - ANMAT

Slivana Ruarte
Instituto Nacional de Alimentos - ANMAT

AUSTRALIA

Matthew Joseph O'Mullane
Food Standards Australia New Zealand

BÉLGICA

Christine Vinkx
FPS Health, Food Chain Safety and Environment

BRASIL

Larissa Bertollo Gomes Porto
ANVISA

CANADÁ

Carla Hilts
Health Canada

Elizabeth Elliott
Health Canada

CHINA

Wu Yongning
National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Yi Shao
China National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Shuang Zhou
National Centre of Food Safety Risk Assessment (CFSA)

Dawei Chen
China

ECUADOR

Saúl Flores
Agencia de Regulación y Control Fito y Zoonosanitario –
AGROCALIDAD

INDIA

Vivek Babu CS
CSIR-Central Food Technological Research Institute (CSIR-
CFTRI)

INDONESIA

Yeni Restiani
Indonesian Food and Drug Authority

Standard Pangan Segar
National Food Agency

JAPÓN

Tetsuo Urushiyama
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Yoshiyuki Takagishi
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Tomoaki Miura
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Kei Iwata
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

MALASIA

Shazlina Mohd Zaini
Ministry of Health

Rodiyah Mohamed
Ministry of Health

Ahmad Faizal Abdull Razis
Universiti Putra

MÉXICO

Tania Daniela Fosado Soriano
Secretaría de Economía

PAÍSES BAJOS

Nikki Emmerik
Ministry of Health, Welfare and Sport

Weiluan Chen
National Institute for Public Health and the Environment
(RIVM)

NUEVA ZELANDIA

Jeane Nicolas
Ministry for Primary Industries, New Zealand Food

Fiapaipai Ruth Auapaau
Ministry for Primary Industries

POLONIA

Ewelina Kowalczyk
National Veterinary Research Institute

REPÚBLICA DE COREA

Republic of Korea/Codex Secretariat
Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs

Yeon Ju Kim
Ministry of Food and Drug Safety

ARABIA SAUDITA

Mohammed A Beneid
Saudi Food and Drug Authority

SINGAPUR

Er Jun Cheng
Singapore Food Agency

Leau Yu Lee
Singapore Food Agency

SUDÁFRICA

Juliet Masuku
Department of Health

SUECIA

Nurun Nahar
Swedish Food Agency

TÜRKIYE

Bengi Akbulut Pınar
Ministry of Agriculture and Forestry

Sinan Arslan
Ministry of Agriculture and Forestry

REINO UNIDO

Craig Jones
Food Standards Agency

Holly Howell-Jones
Food Standards Agency

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Anthony Adeuya
US Food and Drug Administration

Lauren Posnick Robin
US Food and Drug Administration

Eileen Abt
US Food and Drug Administration

Quynh-Anh Nguyen
US Food and Drug Administration

ORGANIZACIONES INTERNACIONALES**INTERNATIONAL ORGANISATION OF SPICE TRADE ASSOCIATION**

Shannen Kelly

THIE | Tea and Herbal Infusions Europe

Farshad La-Rostami
Maximilian Wittig