

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre el riesgo del uso de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios

Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición

Elena Alonso Lebrero, José Manuel Barat Baviera, María Pilar Conchello Moreno, Ramón Estruch Riba, María Antonia Ferrús Pérez, Guillermina Font Pérez, Susana Guix Arnau, Arturo Hardisson de la Torre, Ángeles Jos Gallego, Ascensión Marcos Sánchez, Amelia Martí del Moral, Olga Martín Belloso, María Aránzazu Martínez Caballero, Alfredo Palop Gómez, Gaspar Pérez Martínez, José Luis Ríos Cañavate, Gaspar Ros Berruezo, Jesús Ángel Santos Buelga, Jesús Simal Gándara, Josep Antoni Tur Marí

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Número de referencia: AECOSAN-2015-003

Documento aprobado por la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico en su sesión plenaria de 20 de mayo de 2015

Grupo de trabajo

José Luis Ríos Cañavate (Coordinador)
Ángeles Jos Gallego

Resumen

Tribulus terrestris L. es una planta de la familia Zygophyllaceae cuyo uso en complementos alimenticios está autorizado en varios países de la Unión Europea y que contiene de manera natural varias sustancias activas, entre las que destacan saponósidos esteroídicos, alcaloides β -carbolínicos, flavonoides y lignanamidas.

La toxicidad de *Tribulus terrestris* en animales ha sido ampliamente documentada a lo largo de su historia como planta medicinal y se describen efectos negativos a nivel neuronal, muscular, hepático y renal.

Algunos países consideran que utilizar partes de la planta de *Tribulus terrestris* en la elaboración de complementos alimenticios no es seguro, por lo que impiden su comercialización y lo comunican al sistema de alertas europeo RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*).

El Comité Científico ha realizado una evaluación del riesgo a fin de determinar si el consumo de frutos, partes aéreas de la planta y sus extractos de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios es seguro y ha concluido que no hay disponibles datos toxicológicos suficientes que permitan evaluar la seguridad del uso de partes de la planta de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios.

En cualquier caso, se considera que las cantidades máximas diarias de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios no deberían superar las dosis de uso farmacológico y que en los complementos debería constar la parte de la planta empleada, y si se trata de un extracto u otra forma de preparación, así como el contenido en saponósidos.

Palabras clave

Tribulus terrestris, complementos alimenticios, saponósidos.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the risk of *Tribulus terrestris* in food supplements

Abstract

Tribulus terrestris L. is a plant from the Zygophyllaceae family whose use in food supplements is authorised in various European Union countries. In its natural form, it contains various active substances, the most notable of which are steroidal saponins, β -Carboline alkaloids, flavonoids and lignanamides.

Tribulus terrestris' toxicity to animals has been widely documented throughout its history as a medicinal plant and it has been reported to have negative neuronal, muscular, hepatic and renal effects.

Some countries consider using parts of the *Tribulus terrestris* plant to produce food supplements to be unsafe so they do not allow such supplements to be sold. This is reported through the European Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF).

The Scientific Committee has conducted a risk assessment with the aim of determining whether consuming fruit, plant shoots and their extracts from *Tribulus terrestris* in food supplements is safe, concluding that there is insufficient toxicological data to assess how safe using parts of the *Tribulus terrestris* plant in food supplements is.

In any case, the maximum daily quantity of *Tribulus terrestris* in food supplements should not exceed the dose used for pharmacological purposes and the part of the plant used, whether it was extracted or prepared in some other way and its saponin content should all be made clear on the supplement itself.

Key words

Tribulus terrestris, food supplements, saponosides.

1. Introducción

Tribulus terrestris L. (nombre común: abrojo, cuernos de chivo, roseta o trébol) es una planta de la familia Zygophyllaceae que está autorizada para su uso en complementos alimenticios en varios países de la Unión Europea.

Se trata de una planta herbácea perenne natural de la región mediterránea, aunque extendida por todo el mundo, que contiene de manera natural varias sustancias activas (alcaloides β -carbólicos y saponósidos esteroideos). Se utilizan los frutos, las hojas y los brotes jóvenes.

Su uso en complementos alimenticios está autorizado en algunos estados miembros de la Unión Europea, como Italia, sin ninguna observación o restricción. Sin embargo, en otros países hay ciertas restricciones. Así, en Bélgica se autoriza su uso siempre que se demuestre la no toxicidad a la dosis diaria recomendada (Bélgica, 2001), en Alemania se hace referencia a la dosis establecida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (BVL, 2014) y en Francia se exige que las partes de la planta deben estar cocidas (Francia, 2014).

En una evaluación reciente de complementos alimenticios que contienen esta planta realizada por la Universidad Técnica de Dinamarca (DTU), se concluye que *Tribulus terrestris* puede ocasionar efectos tóxicos serios en hígado y sistema nervioso central en animales y que, habiendo evaluado varios complementos que contienen la planta a distintas dosis (2 000-2 250 mg/día), no se puede establecer un límite seguro de ingesta.

Por ello, en Dinamarca se considera que, según los datos disponibles, no es posible establecer un límite por debajo del cual resulte seguro para la salud utilizar partes de la planta de *Tribulus terrestris* en la elaboración de complementos alimenticios y se clasifica a los complementos que contienen dicha planta como productos no autorizados, por lo que se impide su comercialización y se comunica al sistema de alertas europeo RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*).

A la vista de los posibles efectos adversos que se atribuyen a esta planta, el Consejo de Dirección de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) ha solicitado a la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico que realice una evaluación del riesgo a fin de determinar si el consumo de frutos, partes aéreas de la planta y sus extractos de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios es seguro.

2. Características y composición

Tribulus terrestris L. (Zygophyllaceae) es una planta herbácea, perenne, natural de la región mediterránea, aunque en la actualidad se encuentra ampliamente distribuida por todo el mundo. Se utilizan principalmente las partes aéreas: frutos, hojas y brotes jóvenes de la planta.

Contiene de manera natural varias sustancias activas, entre las que destacan:

- Saponósidos esteroídicos (protodioscina, prototribestina, pseudoprotodioscina, dioscina, tribulosapinas A y B, tribestina, tribulosina y terrestrosinas A-K): entre el 2,9 % y el 0,0015 % (Kostova y Dinchev, 2005) (DTU, 2014).
- Alcaloides β -carbólicos (harmano, norharmano y otros): 40-80 mg/kg peso seco (0,004-0,008 %) (EFSA, 2012).
- Flavonoides (kaempferol, quercetina y rutina).

- Lignanamidas (tribulusamidas A y B).

El contenido de algunas de estas sustancias (por ejemplo, saponósidos y flavonoides) es variable en función de su origen, la parte de la planta y su grado de desarrollo (Dinchev et al., 2008).

3. Conocimientos previos de actividad farmacológica y usos actuales

Existen distintos estudios científicos experimentales en relación a posibles actividades farmacológicas de *Tribulus terrestris* (OMS, 2009).

En medicina china se ha usado en el tratamiento de enfermedades coronarias. Originariamente fue empleada como diurética. En la actualidad está prácticamente en desuso debido a diferentes observaciones clínicas que han relacionado la toma de preparados de abrojo con casos de toxicidad neuronal, hepática y renal, estando especialmente contraindicado su empleo en caso de embarazo, lactancia, niños, y en pacientes con hepatopatías o nefropatías. Su reciente reintroducción ha sido debida a un supuesto efecto afrodisíaco, lo que ha hecho que se le califique como “viagra vegetal”.

En el marco del Reglamento (CE) N° 1924/2006 de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, se han presentado para su evaluación por parte de EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) doce declaraciones de propiedades saludables atribuidas a los frutos o a extractos de los frutos de *Tribulus terrestris*. Tres de esas declaraciones ya han sido evaluadas y rechazadas por EFSA (2010a,b) y el resto está pendiente de evaluación.

Las solicitudes evaluadas pretendían atribuir diversos efectos saludables a dosis entre 0,03 y 0,6 g/día de polvo, 0,015 y 0,3 g/día de extracto acuoso del polvo, 0,5 y 3 g/día de fruto y entre 200 y 280 mg de extracto del fruto (utilizado como parte de una combinación multibotánica) (EFSA, 2010a,b).

Su uso en complementos alimenticios está autorizado en algunos estados miembros de la Unión Europea, como Italia, sin ninguna observación o limitación. En este país está indicado como tónico y soporte metabólico (para la fatiga física y mental) así como para mejorar la funcionalidad urinaria y digestiva (Italia, 2014). Sin embargo, en otros países hay ciertas restricciones. Así, en Bélgica se autoriza su uso siempre que se demuestre la no toxicidad a la dosis diaria recomendada (Bélgica, 2001) y en Alemania se hace referencia a la dosis establecida por la OMS (BVL, 2014). Por su parte, en Francia se exige que las partes utilizadas de la planta estén cocidas (Francia, 2014).

4. Toxicidad

La EFSA (2012) recoge a *Tribulus terrestris* entre las plantas que contienen compuestos naturales que pueden ser objeto de una posible preocupación para la salud humana cuando se usan en alimentos o en complementos alimenticios. El Gobierno alemán la incluye en la lista B, formada por sustancias que requieren restricción en su uso en alimentos (BVL, 2014).

La toxicidad de *Tribulus terrestris* en animales ha sido ampliamente documentada a lo largo de su historia como planta medicinal (McDonough et al., 1994) (Aslani et al., 2003) (Bourke, 2006) (Schmidt et al., 2011) (Bourke, 2012), donde se describen efectos negativos a nivel neuronal, muscular,

hepático y renal, como ataxia neuromuscular, alteraciones motoras, colestasis, degradación de conductos biliares o inflamación, entre otros efectos.

Cuando la planta se utiliza como forraje en rumiantes pequeños (ganado ovino sobre todo) se ha relacionado con dos enfermedades:

- “Geeldikkop”, tribulosis ovis o “Yellow big head” (con casos en Sudáfrica, Irán, Australia y Estados Unidos principalmente). Se trata de una fotosensibilidad caracterizada por la acumulación de filioeritrina (una porfirina derivada de la degradación de la clorofila en el rumen) por la oclusión de los conductos biliares con material cristalino correspondiente a las sales cálcicas de los glucurónidos de epismilagenina y episarsasapogenina. Estos compuestos son metabolitos de la diosgenina y yamogenina, saponinas esteroídicas de *Tribulus terrestris*. No obstante, la composición y contenido de saponinas de *Tribulus terrestris* es variable, habiendo sido identificadas poblaciones litogénicas y no litogénicas (Aslani et al., 2003).
- Una enfermedad neuronal motora que cursa con paresia de las extremidades pélvicas, lo que da lugar a temblores, asimetría postural (postura girada), atrofia de los músculos extensores, etc. (Bourke, 2006). Los niveles de dopamina en el cuerpo estriado disminuyen (Bourke, 1987). Estos efectos se han asociado con los alcaloides β -carbolínicos contenidos en *Tribulus terrestris*, harmano y norharmano (Bourke et al., 1992). Aunque su presencia es aparentemente intrascendente para una toxicidad aguda, se ha demostrado que ambos se acumulan en el sistema nervioso central, interaccionando irreversiblemente con genes específicos. Las dosis establecidas como tóxicas son las equivalentes a 54 mg/kg para los alcaloides aislados y 44,0 mg/kg para la fracción enriquecida en alcaloides. Otros estudios indican que la combinación de la ingestión de xantosina (neuromodulador presente en *Tribulus terrestris*) y la deficiencia de molibdeno pueden ser las causas de este desorden (Bourke, 2012).

Respecto a las dosis ensayadas en los estudios de toxicidad en animal, existe una gran variedad, siendo el valor medio el de 50 mg/kg (extracto hidroetanólico) durante 8 semanas.

En ratas, Paula-Lopes et al. (2006) observaron efectos tóxicos en hígado y riñón y disminución del peso corporal tras la administración diaria de 5 mg de *Tribulus terrestris* (semillas y frutos) durante 60 días. Heidari et al. (2007) indicaron efectos tóxicos no especificados en ratón tras la administración intraperitoneal de 400 y 800 mg/kg de un extracto metanólico seco obtenido a partir de 50 g de planta.

Jameel et al. (2004) habían descrito un caso de ginecomastia en un individuo joven, como consecuencia de la ingestión de un preparado de *Tribulus terrestris*, que empleaba como alternativa a los esteroides anabolizantes. Talasaz et al. (2010) describieron diversos efectos tóxicos en un adulto joven relacionados con la toma de infusiones durante 2 días de *Tribulus terrestris*. De especial relevancia fueron la hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque afortunadamente los efectos fueron reversibles tras el abandono de la ingestión. Recientemente, Ryan et al. (2015) han ratificado la nefrotoxicidad secundaria a colestasis e hiperbilirrubinemia de *Tribulus terrestris* en un paciente joven, que tomaba dos comprimidos al día durante varios meses (no se indica la concentración ni duración exacta). Otros estudios recientes *in vitro* también han

indicado citotoxicidad y actividad genotóxica y estrogénica de los extractos de *Tribulus terrestris* (Abudayyak et al., 2015).

En una evaluación de productos que contienen esta planta realizada por la Universidad Técnica de Dinamarca (DTU), se concluye que *Tribulus terrestris* puede ocasionar efectos tóxicos serios en el hígado y el sistema nervioso central en animales y que, habiendo evaluado varios complementos que contienen la planta a distintas dosis (2 000-2 250 mg/día), no se puede establecer un límite seguro de ingesta (DTU, 2014).

En las monografías de la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT, 2015) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2009) se alerta del potencial peligro de esta especie vegetal.

Evaluación de la exposición

En un muestreo sobre los complementos alimenticios a base de *Tribulus terrestris* notificados en España, realizado seleccionando los que aludían en su nombre comercial a la presencia de *Tribulus terrestris* y correspondían a extractos (sin especificar la parte de la planta), se observa que el contenido de extracto de *Tribulus terrestris* oscila entre 250 y 1 500 mg y si se considera la cantidad máxima diaria recomendada en los mismos, su consumo oscilaría entre 250 y 9 000 mg.

En su monografía sobre el *Tribulus terrestris* como producto medicinal, la OMS (2009) determinó una posología de entre 3 y 6 g del fruto seco en polvo como dosis única con decocción, o bien una ingesta de entre 6 y 9 g repartidos entre varias dosis con decocción a lo largo del día. Asimismo, la OMS no recomienda su uso en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre su seguridad.

Conclusiones del Comité Científico

El Comité Científico concluye que no hay disponibles datos toxicológicos suficientes que permitan evaluar la seguridad del uso de partes de la planta de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios.

En cualquier caso, se considera que las cantidades máximas diarias de *Tribulus terrestris* en complementos alimenticios no deberían superar las dosis de uso farmacológico y que en los complementos debería constar la parte de la planta empleada, y si se trata de un extracto u otra forma de preparación, así como el contenido en saponósidos.

Referencias

- Abudayyak, M., Jannuzzi, A.T., Ózhan, G. y Alpertunga, B. (2015). Investigation on the toxic potential of *Tribulus terrestris* in vitro. *Pharmaceutical Biology*, 53, pp: 469-476.
- Aslani, M.R., Movassaghi, A.R., Mohri, M., Pedram, M. y Abavisani, A. (2003). Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: clinical, laboratory and pathological findings. *Veterinary Research Communication*, 27, pp: 53-62.
- Bélgica (2001). Arrêté ministériel modifiant l'annexe de l'arrêté royal du 29 août 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes.
- Bourke, C.A. (1987). A novel nigrostriatal dopaminergic disorder in sheep affected by *Tribulus terrestris* staggers. *Research in Veterinary Science*, 43, pp: 347-350.

- Bourke, C.A. (2006). Abnormal turning behaviour, GABAergic inhibition and the degeneration of astrocytes in ovine *Tribulus terrestris* motor neuron disease. *Australian Veterinary Journal*, 84, pp: 53-58.
- Bourke, C.A. (2012). Motor neurone disease in molybdenum-deficient sheep fed the endogenous purine xanthosine: possible mechanism for *Tribulus* staggers. *Australian Veterinary Journal*, 90, pp: 272-274.
- Bourke, C.A., Stevens, G.R. y Carrigan, M.J. (1992). Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris*. *Australian Veterinary Journal*, 69, pp: 163-165.
- BVL (2014). Bundeseamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. BVL report 8.8. List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities Category "Plants and plant parts".
- Dinchev, D., Janda, B., Evstatieva, L., Oleszek, W., Aslani, M.R. y Kostova, I. (2008). Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. *Phytochemistry*, 69, pp: 176-186.
- DTU (2014). Universidad Técnica de Dinamarca. Instituto Nacional de Alimentación. Risikovurdering af *Tribulus terrestris* i fire kosttilskud fra Bodystore.dk.
- EFSA (2010a). European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and "energy and vitality" (ID 18, 26, 62, 105, 122, 145, 165, 3962, 4054, 4440), "invigoration of the body" (ID 2383, 2386, 2391, 2393, 2409, 2441, 2463, 2488, 3834, 3883), "general health" (ID 1313, 3348, 4182, 4613), "rejuvenation" (ID 3981, 4023), "tonic" (ID 1703, 3462, 3581, 4418), "stimulant" (ID 3190, 3506) and "metabolic benefits" (ID 4438) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal*, 8 (10): 1738, pp: 1-21.
- EFSA (2010b). European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) claiming an increase in renal water elimination, "kidneys health", "urinary health", "bladder health", "health of lower urinary tract", "blood health", "elimination", "urinary system benefits" and/or "supports/promotes the excretory function of the kidney", and treatment/prevention of renal gravel/kidney stones and urinary tract infections pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal*, 8 (10): 1742, pp: 1-49.
- EFSA (2012). European Food Safety Authority. Scientific report: Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *The EFSA Journal*, 10: 2663.
- Francia (2014). Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
- Gandhi, S., Srinivasan, B.P. y Akarte, A.S. (2013). Potential nephrotoxic effects produced by steroidal saponins from hydro alcoholic extract of *Tribulus terrestris* in STZ-induced diabetic rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23, pp: 548-557.
- Heidari, M.R., Mehrabani, M., Pardakhty, A., Khazaeli, P., Zahedi, M.J., Yakhchali, M. y Vahedian, M. (2007) The analgesic effect of *Tribulus terrestris* extract and comparison of gastric ulcerogenicity of the extract with indomethacine in animal experiments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1095, pp: 418-427.
- Italia (2014). Decreto de 27 marzo 2014 que modifica al Decreto de 9 de Julio de 2012 Disciplina dell' impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali.
- Jameel, J.K., Kneeshaw, P.J., Rao, V.S. y Drew, P.J. (2004). Gynaecomastia and the plant product "*Tribulus terrestris*". *Breast*, 13, pp: 428-430.
- Kostova, I. y Dinchev, D. (2005). Saponins in *Tribulus terrestris*-chemistry and bioactivity. *Phytochemistry Reviews*, 4, pp: 111-137.
- McDonough, S.P., Woodbury, A.H., Galey, F.D., Wilson, D.W., East, N. y Bracken, E. (1994). Hepatogenous photosensitization of sheep in California associated with ingestion of *Tribulus terrestris* (puncture vine). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 6, pp: 392-395.
- OMS (2009). Organización Mundial de la Salud. Monographs on Selected Medicinal Plants. vol 4. Genève. pp: 323-334.

- Paula-Lopes, T.R.V., Souza, M.A., Paz, K., Lopes, R.A., Sala, M.A., Regalo, S.C.H. y Rodrigues, E.R. (2006). Hepatotoxicity of medicinal plants. XXXIII. Action of *Tribulus terrestris* L. in rats. *A Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 8, pp: 150-156.
- Ryan, M., Lazar, I., Nadasdy, G.M., Nadasdy, T. y Satoskarm A.A. (2015). Acute kidney injury and hyperbilirubinemia in a young male after ingestion of *Tribulus terrestris*. *Clinical Nephrology*, 83, pp: 177-183.
- Schmidt, M., Thomsen, M. y Bone, K. (2011). *Tribulus terrestris*-induced nephrotoxicity? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26, pp: 3065-3066.
- SEFIT (2015). Sociedad Española de Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Disponible en: http://www.fitoterapia.net/vademecum/vademecum_plantas_ficha.php?remedio=427 [acceso: 4-05-15].
- Talasaz, A.H., Abbasi, M.R., Abkhizm, S. y Dashti-Khavidaki, S. (2010). *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25, pp: 3792-3793.
- Vanaclocha, B. y Cañigüeral, S. (2003). Fitoterapia. Vademécum de Prescripción de Plantas Medicinales. 4ª ed, Masson: Barcelona. pp: 86-87.