

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre el riesgo del uso de semillas de *Mucuna pruriens* en productos de artesanía

Sección de Consumo

Arturo Anadón Navarro (presidente), Juan Arpio Santacruz, Cecilia Díaz Méndez (vicepresidenta), Cristóbal Gómez Benito, Marceliano Herrero Sinovas, Manuel Izquierdo Carrasco, Ana Belén Martín Diana, Soledad Muniategui Lorenzo, María José Toro Nozal, Germán Vicente Rodríguez

Secretaría técnica

Manuel Carbó Martínez (secretario), Miguel Ysa Valle, Luis de la Fuente Ramírez, Ana de Miguel Herrera

Número de referencia: AECOSAN-2016-005

Documento aprobado por la Sección de Consumo del Comité Científico en su sesión plenaria de 13 de julio de 2016

Grupo de trabajo

Arturo Anadón Navarro (Coordinador)

Juan Arpio Santacruz

Cecilia Díaz Méndez

Manuel Izquierdo Carrasco

Ana Belén Martín Diana

María José Toro Nozal

Resumen

El Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) ha evaluado el riesgo del uso de semillas de *Mucuna pruriens* en productos de artesanía. En este informe se describen sus distintos usos en dichos productos de artesanía y los usos divulgados por sus presuntas propiedades como planta medicinal, en alimentación humana, como antídoto en mordeduras de serpientes y como biomasa o cobertura vegetal. El contexto sociológico del empleo de *Mucuna pruriens* también se incluye en este informe. Igualmente se describen las características que identifican a *Mucuna pruriens* como especie vegetal, las propiedades farmacológicas y las propiedades toxicológicas descritas en estudios de toxicidad a dosis única y de toxicidad a dosis repetidas así como la evaluación del riesgo por ingesta accidental de sus semillas en productos de artesanía. Se concluye que el valor de la DL_{50} de *Mucuna pruriens* es superior a 2000 mg/kg p.c.. y se puede identificar un NOEL de 70 mg/kg p.c./día ("dosis límite") a partir de un estudio de toxicidad dosis repetida en conejos. Se ha estimado un valor TD_{Lo} (*lowest published toxic dose, o toxic dose low*) (dosis tóxica más baja publicada o dosis tóxica mínima) de L-dopa (humanos) de 4286 mg/kg p.c. El margen de seguridad calculado para la semilla de *Mucuna pruriens* consumida es amplio en relación con la posible exposición tanto en adultos como en niños. Sin embargo, hay que considerar también el riesgo ocasionado por la exposición accidental de las semillas de *Mucuna pruriens* debido a que pueden originar una oclusión respiratoria o digestiva en los niños, lo que representa un riesgo adicional. El contacto con semillas de *Mucuna pruriens* puede provocar prurito intenso y alergia de contacto en todos los grupos poblacionales. Los niños y mujeres gestantes presentan sensibilidad a la ingesta de semilla de *Mucuna pruriens* debido al contenido y acción farmacológica de la L-dopa (levodopa).

Palabras clave

Mucuna pruriens, usos, artesanía, seguridad, farmacología, toxicología, sociología.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the risk of *Mucuna pruriens* in trinkets

Abstract

The Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) has assessed the health risks associated with the use of *Mucuna pruriens* seeds in handicraft products. This report describes the different uses in said handicraft products and the uses of its alleged properties as medicinal plant, in human food, as an antidote for snake bites and as a biomass or vegetation cover. The sociological context of the use of *Mucuna pruriens* is also included in this report. Furthermore, the characteristics that identify *Mucuna pruriens* as a plant species are described along with the pharmacology properties and toxicology properties as described in toxicity studies of a single dose and of repeated doses as well as the risk evaluation of accidental ingestion of the seeds in handicraft products. It is concluded that the LD50 value of *Mucuna pruriens* is greater than 2000 mg/kg bw and the NOEL can be identified as 70 mg/kg bw/day (limit dose) drawn from a repeat dose toxicity study in rabbits. A value of TDLo (lowest published toxic dose, or toxic dose low) of L-dopa in humans has been estimated at 4286 mg/kg bw. The calculated security margin of the consumption of *Mucuna pruriens* seeds is broad in relation to the potential exposure in adults as well as children. However, the risk of accidental exposure to the *Mucuna pruriens* seeds should be considered as it could cause respiratory or digestive occlusion in children, which represents an additional risk. Coming into contact with *Mucuna pruriens* seeds could cause intense itching and contact allergy in all population groups. Children and pregnant women have a higher sensitivity to the ingestion of *Mucuna pruriens* seeds due to their content and the pharmacological action of the L-dopa (levadopa).

Key words

Mucuna pruriens, uses, handicraft, safety, pharmacology, toxicology, sociology.

Índice

1. Introducción
 - 1.1 Términos de referencia
 2. Usos conocidos
 - 2.1 Uso en artesanía
 - 2.2 Uso como planta medicinal
 - 2.3 Uso en alimentación humana
 - 2.4 Uso como antídoto en las mordeduras de serpiente
 - 2.5 Uso como biomasa o cobertura vegetal
 - 2.6 Contexto sociológico
 3. Clasificación botánica y caracterización del producto
 - 3.1 Composición
 4. Seguridad
 - 4.1 Datos farmacológicos de interés para la evaluación de la seguridad por consumo de semillas de *Mucuna pruriens*
 - 4.2 Toxicología
 - 4.2.1 Estudios de toxicidad aguda
 - 4.2.2 Estudios de toxicidad a dosis repetidas.
 - 4.2.3 Toxicidad en humanos.
 5. Evaluación de riesgos
 - 5.1 Evaluación del riesgo por ingesta
 - 5.2 Evaluación del riesgo por manipulación y uso de la semilla como producto de artesanía
- Conclusiones
- Recomendaciones
- Referencias

1. Introducción

El Comité Científico (Sección Consumo) de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) presenta este informe cuyo objetivo es emitir un dictamen científico que permita determinar si el uso de las semillas de *Mucuna pruriens* en productos de Artesanía presenta o no un riesgo para la salud de los consumidores-usuarios y en especial para la población infantil.

Se han consultado, entre otras muchas, las siguientes bases de datos explicitadas por su relevancia: PubMed-Medline, SciFinder, ScienceDirect, Web of Knowledge.

1.1 Términos de referencia

Este dictamen se emite a petición de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) y teniendo en cuenta el Deber General de Seguridad contemplado en la legislación

El art. 11 del Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias, establece que “los bienes... puestos en el mercado deben ser seguros”. A renglón seguido, define como seguros “los bienes... que, en condiciones de uso normales o razonablemente previsibles, incluida su duración, no presenten riesgo alguno para la salud o seguridad de las personas, o únicamente los riesgos mínimos compatibles con el uso del bien o servicio y considerados admisibles dentro de un nivel elevado de protección de la salud y seguridad de las personas”. Según el art. 2.c) del Real Decreto 1801/2003, de 26 de diciembre, sobre seguridad general de los productos, se considera riesgo “la posibilidad de que los consumidores y usuarios sufran un daño para su salud o seguridad, derivado de la utilización, consumo o presencia de un producto”.

Con estas premisas, lo que debe determinarse en la presente opinión es si los productos de artesanía que incorporan semillas de *Mucuna pruriens* son seguros así como también si la propia comercialización de esas semillas con esa finalidad es segura.

2. Usos conocidos

Este Comité Científico considera necesario realizar una breve descripción de los distintos usos descritos de las semillas de *Mucuna pruriens*.

Las propiedades beneficiosas que se describen en los distintos usos, son únicamente las presuntas propiedades descritas en la literatura científica revisada. Este Comité Científico cree necesario advertir, aunque dichas propiedades de *Mucuna pruriens* han sido publicadas, que este hecho no implica, en absoluto, que dichas propiedades estén científicamente validadas o reconocidas por las Agencias reguladoras oficiales, por la comunidad científica o por este Comité Científico de la AECOSAN.

En la fase de búsqueda de documentación e información para su análisis, este Comité Científico ha encontrado diversas páginas web en las que se comercializan preparados de *Mucuna pruriens*, en diversas concentraciones y presentaciones. Algunas de esas páginas web de acceso libre a través de internet corresponden a establecimientos con domicilio social en España; otras, en países

miembros de la Unión Europea; y otras, en países terceros, aunque también dirigidas al mercado español. Además, en todas ellas, dicha comercialización aparece acompañada de numerosas alegaciones nutricionales e incluso de propiedades saludables.

2.1 Uso en artesanía

Las semillas de *Mucuna pruriens* han sido empleadas en productos de artesanía para la confección de pulseras, collares, y abalorios entre otros (Benedetti, 2012). El uso de la semilla como producto de artesanía puede realizarse como producto final acabado o como producto para fabricación doméstica y a su vez puede encontrarse como producto final fabricado o como producto comercializado a granel sin ningún tratamiento térmico.

2.2 Uso como planta medicinal

Las semillas de *Mucuna pruriens* se han usado en la medicina tradicional para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El polvo de las semillas de *Mucuna pruriens* contiene altas concentraciones de L-Dopa, precursor directo del neurotransmisor dopamina; se ha usado desde hace muchos años en la medicina tradicional ayurvedica de la India para tratar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Parkinson (Manyam et al., 2004a,b). En gran cantidad (30 g/dosis) ha sido usada en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson como alternativa a la medicación L-Dopa/carbidopa (Katzenschlager et al., 2004). También se ha utilizado en el tratamiento de pacientes psicóticos o en pacientes con alteraciones cognitivas, y en el tratamiento de la diabetes melitus y como antioxidante e hipolipemiente (Sharma et al., 1978; Yadav et al., 2013). También es usada por sus presuntas propiedades de mejora de la calidad del semen en el hombre infértil (Shukla et al., 2010)

Aunque existen numerosos trabajos que se refieren al uso de *Mucuna pruriens* como medicamento, existe una información limitada sobre su toxicidad a dosis única y a dosis repetidas.

En la Unión Europea *Mucuna pruriens* no está inventariada en el listado de sustancias vegetales para su evaluación (EMA, 2014). El documento DFS 6000 “List of Herbal and Homeopathic Remedies” (lista de hierbas y remedios homeopáticos) del manual interno de la HMRC, UK’s tax, payments and customs authority, del Reino Unido, clasifica a *Mucuna pruriens* bajo su denominación sinónima de *Dolichos pruriens* en la categoría “A”, reconocida como un producto medicinal. (<https://www.gov.uk/hmrc-internal-manuals/duty-free-spirits/dfs6000>).

Por su parte, la Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos (EFSA, 2012), la incluye como planta entera en el compendio de productos botánicos en los que se han identificado sustancias de posible riesgo para la salud humana cuando se utilizan en alimentos y complementos alimenticios, en base al elevado contenido de sus semillas en L-Dopa, además de otras sustancias biológicamente activas (alcaloides indólicos), derivados de la triptamina como N,N-dimetiltriptamina, bufotenina, y 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (Infante et al., 1990; Misra y Wagner, 2004). Sin perjuicio del marco jurídico vigente, dicho compendio no tiene estatus legal y no puede ser utilizado como soporte o evidencia en cualquier desacuerdo o controversia relativa a la calificación jurídica de los productos o sustancias, siendo su propósito el de ayudar a los evaluadores y a los gestores

de riesgos responsables de la seguridad de los ingredientes específicos en los complementos alimenticios.

2.3 Uso en alimentación humana

Las semillas de *Mucuna pruriens* no son contempladas como alimento para consumo directo por sus efectos tóxicos potenciales derivados de su composición como se detalla en el apartado 3, subapartado “composición” de este informe. No obstante, en algunos países africanos, se consumen tras un tratamiento térmico en época de hambruna o escasez de alimentos (Onweluzo y Eilitta, 2003).

Mucuna pruriens y sus semillas han sido analizadas para conocer su calidad nutricional dado el fácil acceso a esta leguminosa en algunos países (Bhat et al., 2008; Gallegos, 1999). Por este motivo se evaluó como fuente alternativa de proteína y, aunque el resultado no fue positivo para este objetivo (Onweluzo, 2003), los procedimientos empleados para su evaluación sugieren la posibilidad de emplear técnicas de preparación que puedan eliminar la L-Dopa y otros compuestos biológicamente activos. Se constata que algunos tratamientos térmicos como el hervido aumentan la seguridad en el consumo de la semilla debido a la drástica reducción de su contenido en L-Dopa hasta valores inferiores al 1 % (Mugendia et al., 2010; Teixeira y Cullen Rich, 2003).

A este respecto, la semilla o derivados de *Mucuna pruriens* no tienen historial de consumo en la Unión Europea como alimento; no está autorizada como “Nuevo Alimento”; tampoco está inscrita a nivel nacional como complemento alimenticio; como se ha indicado, aparece recogida en el “Compendio Europeo de Plantas Restringidas” (EFSA, 2012); y además, las alegaciones nutricionales y de propiedades saludables utilizadas tampoco están validadas. Además, debe hacerse notar que el riesgo sería aún más grave por cuanto se trataría de productos destinados directamente a consumo humano.

2.4 Uso como antídoto en las mordeduras de serpientes

En Nigeria, las semillas de *Mucuna pruriens* se utilizan en la medicina popular como un antídoto en el tratamiento de las mordeduras de serpientes (*Echis carinatus*, *Naja naja*) (Soares et al., 2005).

2.5 Uso como biomasa o cobertura vegetal

Su posible interés agroecológico ha determinado que se halla empleado también como biomasa (Villareal Romero et al., 2014) o como cobertura vegetal para el barbecho (Berlingeri et al., 2008).

2.6 Contexto sociológico

Las semillas de *Mucuna pruriens* han sido empleadas en productos de artesanía. Este tipo de usos de dichas leguminosas ha sido analizado desde la perspectiva del desarrollo de áreas desfavorecidas. La artesanía es una herramienta de gran valor para favorecer la incorporación de los grupos indígenas a las actividades económicas y también como elemento para potenciar la riqueza cultural que les aporta identidad y les permite integrarse en la sociedad (Gallegos Téllez Rojo, 1999; Benedetti, 2012).

3. Clasificación botánica y características de *Mucuna pruriens*

Mucuna pruriens (L.) DC (sin. *Dolichos pruriens*) es una leguminosa tropical de la familia de las *Fabaceae*, perteneciente al género *Mucuna*, conocida como “grano de terciopelo”, “ojo de buey”, “ojo de venado”, “chiporazo”, “chiporro”, “fogaraté”, “kapikachu”, “pica”, “picapica”, “frijol terciopelo”, “nescafe”, “grano del mar”, “kratzbohnen”, “konch”, -yerepe (Yoruba)”, y “atmagupta”. *Mucuna pruriens* fue descrita por (L.) DC. y publicado en *Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis* 2: 405, 1825.

El género *Mucuna* incluye aproximadamente 100 especies de bejucos y arbustos que se encuentran a través de las regiones tropicales del mundo. La *Mucuna pruriens* es nativa de la India y el sureste Asiático, pero ahora se encuentra con una distribución amplia en el trópico. Existen cuatro variedades botánicas de *Mucuna pruriens*; *Mucuna pruriens* var. *utilis* es la variedad cultivada que no pica, *Mucuna pruriens* var. *pruriens* (“pica pica”) tiene pelos urticantes que contienen el compuesto irritante mucanain, *Mucuna pruriens* var. *hirsuta*, de la India, y *Mucuna pruriens* var. *sericophylla*, de las Filipinas.

La *Mucuna pruriens* es una planta trepadora vigorosa con tallos de hasta 60 pies (18 m) de largo, aunque existen también variedades de bejuco corto. Las hojas son trifoliadas, con hojuelas de 2 a 5 pulgadas (5 a 12 cm) de ancho y 3 a 6 pulgadas (7 a 15 cm) de largo. Las flores blancas o púrpuras son autofecundadas y se encuentran en racimos axilares de hasta 12 pulgadas (32 cm) de largo. Las vainas se producen en grupos de 10 a 14, miden de 0.5 a 1 pulgada (1 a 2 cm) de ancho y de 1.5 a 5 pulgadas (4 a 13 cm) de largo, y están cubiertas con finos pelos de color blanco o marrón claro. Cada vaina contiene de 3 a 7 semillas, que son de 0.3 a 0.5 pulgada (0.8 a 1.3 cm) de ancho y de 0.4 a 0.8 pulgada (1 a 1.9 cm) de largo. Las semillas pueden ser negras, blancas, rojizas, marrones o moteadas, y tienen un hilo levantado (Bryan, 2011).



Ilustración de Miss S.A. Drake (fl. 1820s-1840s), en el 24 volumen del *Botanical Register* (1838), editado por John Lindley.



Ciertas variaciones en los colores y patrones de las semillas de diferentes variedades de *Mucuna*. Se advierte el prominente hilo levantado, que constituye el punto de unión entre la semilla y la vaina.

Fuente: Bryan, 2011.

3.1 Composición

Mucuna pruriens presenta una composición muy similar a las otras especies del género *Mucuna*. Desde el punto de vista nutricional con un contenido mayoritario en proteínas e hidratos de carbono (humedad (%) $4,64 \pm 0,10$; proteína (%) $37,5 \pm 0,27$; carbohidratos (%) $44,9 \pm 0,25$; cenizas (%) $3,24 \pm 0,16$; y grasa $9,65 \pm 0$). Desde el punto de vista amino-acídico presenta un perfil muy similar a otras especies de *Mucuna* sp., aunque con un mayor déficit en cisteína y metionina que otras especies de *Mucuna* y sin diferencias en el resto de aminoácidos. Es importante destacar que los valores de aminoácidos por gramo de muestra son muy superiores a los descritos por FAO/WHO (1985) como valores de requerimientos esenciales en la dieta de niños en edad preescolar y escolar (Omohimi et al., 2014). En su composición, contiene fenilalanina, por lo que ha sido sugerido que su consumo puede ser peligroso para individuos con fenilcetonuria (Adebowale et al., 2005).

En referencia al informe solicitado al Comité Científico (Sección de Consumo) de AECOSAN sobre *Mucuna pruriens*, son determinadas sustancias biológicamente activas presentes en la composición de *Mucuna pruriens* las que tienen una mayor importancia por su potencial efecto tóxico y son las que, sin lugar a dudas, limitan sus usos.

Dentro de estos compuestos biológicamente activos se describe que los mayoritarios son: fe-noles totales (en su mayoría taninos): $7,75 \pm 0,02$ g/100 g; inhibidores de tripsina $24,2 \pm 0,08$ g/100 g; saponina $1,46 \pm 0,01$ g/100 g; ácido fítico $1,97 \pm 0,01$ g/100 g; L-Dopa $4,99 \pm 0,02$ g/100 g; rafinosa $1,65 \pm 0,01$ g/100 g; estaquiosa $1,23 \pm 0,02$ g/100 g y verbascosa $0,93 \pm 0,01$ g/100 g; todos expresados en materia seca (Adebowale et al., 2005). Estos valores pueden oscilar según las variedades de *Mucuna pruriens* y la procedencia geográfica de la planta. En el caso de la L-Dopa puede presentar concentraciones en las semillas entre 1,25 y 9,16 g/100 g de semillas (Ingle, 2003).

Es importante destacar la presencia de alcaloides, dentro de ellos la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Misra y Wagner, 2004). Los estudios sobre los alcaloides se han basado en su identificación, así como en su presencia o ausencia tras el tratamiento térmico, pero no en su cuantificación.

Independientemente de las aminas biógenas, al tratarse de compuestos termolábiles la mayoría de estas aminas se inactivan por tratamiento térmico. Mwatseteza y Torto (2010) demuestran mediante estudios de tecnología alimentaria que la cocción de *Mucuna Pruriens* elimina 26 compuestos, la mayoría compuestos policíclicos y alcaloides. Pero teniendo en cuenta que no es posible el tratamiento térmico de las semillas con fines de bisutería puesto que perdería las características de color y textura que necesitan estos productos de artesanía, dichos compuestos se encontrarían activos en las semillas utilizadas para tal fin.

Las semillas de *Mucuna pruriens* contienen además almidones y resinas. Los almidones desde un punto de vista nutricional pueden tener interés por su aporte energético y están ligados a aspectos de alimentación principalmente en zonas poco desarrolladas. El contenido en resinas, está asociado a problemas de toxicidad dérmica (por contacto), inhalatoria y digestiva, pudiendo causar nauseas, cefaleas y mareos así como congestión respiratoria.

Por tanto de manera resumida los principales biológicamente compuestos activos (Adebowale et al., 2005; Bhat et al., 2008; Donati et al., 2005; Hope-Onyekwere et al., 2012; Manyam et al., 2004; Misra y Wagner, 2007; Shelly y Arthur, 1985) que *Mucuna pruriens* contiene son:

- L-Dopa (L-3,4-dihidroxifenil alanina). Es precursor de la dopamina, y es el principal constituyente de la semilla.
- Adrenalina y fenialanina.
- Acido nicotínico.
- Alcaloides tetrahidro-isoquinolina (en cantidades de 8-24 mg/500 g de semillas secas).
- Alcaloides mucunina, mucunadina, mucunadinina, y pruriénidina.
- Serotonina y su precursor 5-hidroxitriptamina (5-HTP).
- Compuestos de triptamina con efectos simpaticomiméticos y alucinógenos. Se encuentran en concentraciones muy bajas en las hojas, aunque no están presentes en las semillas la dimetil-triptamina (0,006%), la 5-MeO-dimetil-triptamina (0,0025%), y el óxido de dimetil-triptamina (0,003%).
- Carboxilesterasas, diversas saponinas, antraquinonas, flavonoides, terpenoides, glucósidos cardíacos y taninos.
- Inhibidores de proteasas.
- Proteasa mucunaina.
- Inositol (2,1 mg/g), mio-inositol (8,2 mg/g), y glucósidos de galactosa (11,4-21,2 mg/g).
- Otras sustancias bioactivas tales como β -sitosterol, glutatión, lecitina, ácido vernólico, y ácido gálico.
- Minerales dietarios en pequeñas cantidades tales como selenio y magnesio

4. Seguridad

4.1 Datos farmacológicos de interés para la evaluación de la seguridad por consumo de semillas de *Mucuna pruriens*

En el año 1937, la L-Dopa fue aislada a partir de las semillas de *Mucuna pruriens*, y es cuando se empieza a valorar la L-Dopa para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson. (Damodaran, 1937). Katzenschlager et al. (2004) llevaron a cabo un estudio clínico, diseño cruzado, y a doble ciego, con el objetivo de determinar si una formulación a base de polvo de semillas de *Mucuna pruriens* originaba el mismo efecto, poseía el mismo perfil cinético y misma tolerancia que el compuesto estándar L-Dopa sintético en pacientes con síntomas de psicosis activa, en el tratamiento anti-psicótico, o en pacientes con alteraciones cognitivas. Las dosis ensayadas de polvo de *Mucuna pruriens* fueron 15 g y 30 g conteniendo 500 y 1000 mg de L-Dopa respectivamente. Este estudio mostró el perfil farmacológicamente activo del polvo de semillas de *Mucuna pruriens* a la dosis ensayadas de 15 y 30 gramos.

En otro estudio se investigó el efecto del extracto de *Mucuna pruriens* polvo liofilizado frente a diferentes niveles de exposición aguda y crónica en modelos animales, ratas y ratones, de hiperglucemia, utilizando diferentes agentes diabetógenos (Rathi et al., 2002). Estos autores observaron que la reducción máxima en los niveles de glucemia se alcanzó en ratas con dosis de 200 mg *Mucuna pruriens*/kg p.c./día a las seis semanas de tratamiento. En ratones con diabetes crónica tratados con este extracto de *Mucuna pruriens* no mostraron ningún efecto significativo en los niveles plasmáticos de glucosa en los días 40, 50 y 60 de toma de muestras del estudio.

4.2 Toxicología

Se ha verificado en *Mucuna pruriens* la presencia de autacoides (histamina), que serían posiblemente en parte las sustancias que estarían involucrados en los procesos de irritación y edema y que en su mayoría se asocian con las vellosidades de las semillas pero que al ser difícilmente eliminados sin ser tratadas térmicamente pueden desencadenar reacciones alérgicas (Reginald y Georgewill, 2010). La mayoría de los estudios describen reacciones no muy graves pero si se asocian a edemas tras contacto prolongado.

Las flores y vainas cubiertas de pelos de la planta son causantes de hinchazón intensa y alergia si se ponen en contacto con la piel. Se ha señalado que el contacto casual con la vaina de la planta produce eritema y lesión macular prurítica, presumiblemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad inmediata (Anonymous, 1985) siendo la proteasa mucunaina su agente prurítico activo (Shell y Arthur, 1955).

En la literatura científica se han encontrado diversos estudios de toxicidad llevados a cabo en animales de experimentación con *Mucuna pruriens* (molida, extractos o semillas) y que a continuación se describen. Hay que señalar que estos estudios no han sido realizados de acuerdo con la normativa actual de buenas prácticas de laboratorios (BPL), ni bajo las directrices de la OCDE, por lo que sus resultados hay que interpretarlos con cierta cautela a la hora de definir medidas dirigidas a establecer una relación riesgo/beneficio en el uso de las semillas de *Mucuna pruriens*.

4.2.1 Estudios de toxicidad aguda

Shahaji y Parnu (2011) evalúan la toxicidad aguda oral de *Mucuna pruriens* usando un extracto etanólico de planta completa que tuvo un rendimiento por cesión del 17 % p/p en dicho extracto. El estudio se llevó a cabo en ratones Swiss albinos de ambos sexos; no hubo letalidad para una "dosis límite" de 2000 mg/kg p.c. en 0.5 ml de agua destilada. El extracto etanólico de la planta de *Mucuna pruriens* se consideró de baja peligrosidad con un valor de DL_{50} (dosis letal media) superior a 2 000 mg/kg p.c. conforme a las directrices de clasificación de la OCDE.

En otro estudio llevado a cabo por vía oral en ratones albinos (no especifica la estirpe) de ambos sexos con un extracto de hojas de *Mucuna pruriens* se obtuvo un valor de DL_{50} de 10000 mg/kg p.c. (Akindede y Busayo, 2011); en este estudio no se observaron signos de toxicidad ni tampoco hubo mortalidad, lo que indica que el extracto de hojas de *Mucuna pruriens* por vía oral es prácticamente no toxico.

Khan et al. (2013) describieron la toxicidad oral aguda de *Mucuna pruriens* en ratones machos (no se especifica la estirpe), utilizando dosis únicas orales de 10, 100, y 1000 mg/kg p.c. con un periodo de observación de hasta 24 horas después de la administración; en este estudio el valor de la DL_{50} sería superior a 1000 mg/kg p.c. dado que no existía mortalidad en los animales. *Mucuna pruriens* fue molida para obtener un polvo fino que se administraba por vía oral mediante una suspensión en caboximetilcelulosa al 0.5%.

Por otra parte, Igbinauwu y Anoh (2012) estudiaron la toxicidad oral aguda de los extractos de hojas *Mucuna pruriens* ratones albino (no se especifica el sexo ni la estirpe) a dosis únicas orales de 1000, 2000, 4000, 6000 y 8000 mg/kg p.c. y en ratas Wistar de ambos sexos a dosis orales de 6000 y

8000 mg/kg p.c. Ambas especies se mantienen durante 14 días de observación para posibles signos clínicos de cambios de comportamiento, toxicidad y mortalidad. Durante el periodo de observación de 14 días no existieron cambios en el comportamiento ni mortalidad a la dosis oral máxima de 8000 mg/kg p.c. para ambas especies animales. Este valor ratifica la que los extractos de *Mucuna pruriens* son prácticamente no tóxicos.

4.2.2 Estudios de toxicidad a dosis repetidas

Maxwell y Yusuf (2010) evaluaron la toxicidad oral a dosis repetida (28 días) en ratas Wistar (ambos sexos) de semillas de *Mucuna pruriens* el que estas se incluyen en la dieta en forma de harina (cruda y cocinada) a niveles del 10 %, 20 % y 50 %, equivalente a una ingesta de 2 g/día (10 mg/kg p.c./día), 4 g/día (20 mg/kg p.c./día), y 10 g/día (50 mg/kg p.c./día) de *Mucuna pruriens* respectivamente. Los resultados de este estudio que no cumple con normas BLP ni con las directrices de la OCDE, demuestran que existe un incremento significativo en las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, y fosfatasa alcalina) y bilirrubina sérica total y conjugada en los grupos tratados con dosis de 10, 20 y 50 mg/kg p.c./día [harina (cruda y cocinada)]. Tras el tratamiento de los animales, se observó que la semilla de *Mucuna pruriens* posee potencial hepatotóxico, efecto que se reduce pero no se neutraliza por la cocción de las semillas antes de la incorporación a la ración de alimento. Estos autores sugieren que no deben utilizarse semillas de *Mucuna pruriens* como alimento, y que en aquellas situaciones extremas que no pudiera evitarse el consumo solo se debe usar tras su cocinado e incluida en pequeños porcentajes en la dieta. En este estudio no se puede identificar un NOAEL basado en la modificación de las actividades enzimáticas hepáticas.

Un segundo estudio de toxicidad oral a dosis repetidas (28 días) (que no cumple con normas BLP ni con directrices de la OCDE) se llevó a cabo en ratas (no especifica la estirpe) de ambos sexos a las que se les administró un extracto de hojas de *Mucuna pruriens* a dosis 50, 100, 200 y 400 mg/kg p.c. (Akindede y Busayo, 2011). Durante el estudio únicamente se llevó a cabo un examen hematológico. A la dosis de 400 mg/kg p.c. existía un descenso significativo del número de plaquetas y a las dosis de 50 y 200 mg/kg p.c. un descenso significativo del número de neutrófilos. En este estudio no se puede identificar un NOAEL basado en el descenso significativo del número de plaquetas y de neutrófilos.

Recientemente Omeh et al. (2014) estudian la toxicidad oral a dosis repetida (28 días) de aceite de semillas de *Mucuna pruriens* comparado con el aceite de palma. Para ello se tratan ratas Wistar machos con dosis orales de 10 g de aceite de *Mucuna pruriens* incorporado en la dieta, obteniendo resultados similares a los descritos por Maxwell y Yusuf (2010), en los que existe un incremento estadísticamente significativo de las enzimas séricas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP). Se observa también un aumento de la bilirrubina total y conjugada sérica, proteínas totales, albumina, creatinina y urea que es estadísticamente significativo. El examen histopatológico de los órganos de las ratas revela la presencia de lesiones varias, atrofia tubular y edema medio de los órganos del grupo de ensayo. A partir de este ensayo no se puede identificar un NOAEL basado en la modificación de las enzimas hepáticas, bilirrubina,

proteínas totales, albumina, creatinina y urea, así como lesiones y se concluye que el aceite de *Mucuna pruriens* no es seguro.

Un estudio de toxicidad a dosis repetida de duración 12 semanas (3 meses) y a dosis orales de 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 100 mg/kg p.c. de *Mucuna pruriens* (extracto etanólico de semillas) se llevó a cabo en ratas Wistar diabéticas (inducidas por una dosis intravenosa de 120 mg de aloxano monohidrato/kg pc). En este estudio únicamente se observó como efecto adverso una reducción, dosis-dependiente, de los niveles de glucemia (Majekodunmi et al., 2011). Por otra parte, Igbinaduwa y Anoh (2012) en un estudio a dosis repetidas (30 días) (que no cumple con normas BPL ni directrices de la OCDE) demostraron que extractos de *Mucuna pruriens* en ratas Wistar, de ambos sexos, a los que se administra mediante sondaje gástrico dosis de 500, 2000, 6000 y 8000 mg/kg p.c./día se produce una disminución (no dependiente de la dosis) de los niveles de creatinina sérica, ni alteraciones en el comportamiento general de los animales y en el peso corporal (los signos de toxicidad se registraron cada 7 días hasta la finalización del experimento). Basados en los niveles de creatinina sérica no se puede identificar un NOAEL. Los valores de creatinina sérica no tienen un comportamiento que pudiera relacionarse con la dosis ni tampoco fueron estadísticamente significativos.

Khan et al. (2013) estudian la toxicidad a dosis repetida (90 días) de *Mucuna pruriens* en conejos machos (no se especifica la estirpe ni tampoco el cumplimiento de normas BPL y directrices de la OCDE) a una "dosis límite" de 70 mg/kg p.c. administrado oralmente (previo molido de *Mucuna pruriens* para forma un polvo) en suspensión en carboximetilcelulosa al 0,5%. Los resultados indican que no existen signos clínicos de toxicidad ni mortalidad. Tampoco existió variación en el peso corporal y los parámetros hematológicos. Basados en estos datos se puede identificar un NOEL de 70 mg/kg p.c./día.

4.2.3 Toxicidad en humanos

En la bibliografía no se dispone de valores de NOAEL para la L-dopa en humanos. En el hombre, se han evaluado los efectos clínicos de la *Mucuna pruriens* en la enfermedad del Parkinson (Katzenschlager et al., 2004); independientemente de náuseas en dos pacientes tratados con dosis de 30 g de *Mucuna pruriens*, no se observó ningún otro efecto adverso, ni tampoco se detectaron alteraciones en la bioquímica clínica ni en los parámetros hematológicos. Tampoco se detectó ningún efecto adverso sobre el sistema dopaminérgico periférico. Se ha estimado un valor estándar toxicológico de TD_{Lo} (lowest published toxic dose o toxic dose low) (dosis tóxica más baja publicada o dosis tóxica mínima) de L-Dopa oral en humanos de 4286 mg/kg p.c. (Cayman Chemical, 2015).

5. Evaluación del riesgo

5.1 Evaluación del riesgo por ingesta

En base a los valores de toxicidad oral aguda (DL₅₀) y de toxicidad a dosis repetidas se puede concluir que las semillas de *Mucuna pruriens* presentan una baja toxicidad.

El principal factor de riesgo por consumo oral de semillas de *Mucuna pruriens* se debe a su elevado contenido en L-Dopa (1,25-9,16 g/100g de semillas) (Ingle, 2003); dados sus efectos neurofarmacológicos, las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias y otros tipos de

movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, episodios psicóticos, alucinaciones, e ideas paranoicas, entre otros. Además en las semillas están presentes otras sustancias activas minoritarias como N,N-dimetiltriptamina, butofenina, indol-3-alquilaminas y otros alcaloides que son sustancias controladas en muchos países por sus efectos psicoactivos a dosis bajas.

Para estimar la cantidad de L-Dopa en las semillas se considera que su concentración se encuentra en el rango del 1.25% al 9.16 % materia seca (valor medio del 5%) y su peso entre 0,9-1,1 g. Así, cada semilla puede contener entre 12,5-91,6 mg de L-Dopa (valor medio 50 mg), concentración que presenta efectos farmacológicos. La dosificación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson varía entre 50-200 mg de L-Dopa administrada 3-4 veces al día (Brayfield, 2014).

La siguiente tabla muestra el contenido mínimo y máximo de L-dopa en las distintas partes que componen la planta de *Mucuna Pruriens*.

Tabla 1. Contenido de L-Dopa en las distintas partes de *Mucuna pruriens*

<i>Mucuna pruriens</i>	L-dopa (% mínimo)	L-dopa (% máximo)
Raíz	0,12	0,16
Tallo	0,19	0,31
Hojas	0,17	0,35
Semillas	1,25	9,16
Pericarpio	0,09	0,22

Fuente: Datos tomados de Ingle, 2003.

En el caso de las semillas y extrapolando sus contenidos a las dosis del ensayo clínico de diseño cruzado y a doble ciego llevado a cabo por Katzenschlager y colaboradores (2004), se demostró un perfil farmacológicamente activo por el polvo de semillas de *Mucuna pruriens* a las dosis del ensayo de 15 y 30 gramos (equivalente a 500 y 1000 mg de L-Dopa respectivamente). Es posible por ello obtener la ingesta calculada en número de semillas necesario para observar dichos efectos sin incrementar la gravedad de la discinesia ni otros efectos adversos a nivel del sistema dopaminérgico periférico. En la siguiente tabla 2 se expresa dicho cálculo en número de semillas.

Tabla 2. Equivalencia del contenido de L-dopa con el número de semillas de *Mucuna pruriens*

<i>Mucuna pruriens</i> (polvo de semillas)	Contenido L-dopa en % y en mg de semilla de peso de 1 gramo	500 mg de L-dopa	1 000 mg de L-dopa	1 500 mg de L-dopa	2 000 mg de L-Dopa
Semillas con contenido mínimo de L-dopa	1,25 % (L-dopa min.) 12,5mg L-dopa/semilla	40 semillas	80 semillas	120 semillas	160 semillas
Semillas con contenido máximo de L-dopa	9,16 % (L-dopa max.) 91,6 mg L-dopa/semilla	5,4 semillas	10,8 semillas	16,2 semillas	21,6 semillas

Fuente: Datos tomados de Ingle, 2003.

Actualmente la literatura científica y los sumarios de características de productos (SPC) (medica-

mentos de uso humano) que contienen L-dopa, establecen de 1500 a 2000 mg L-Dopa/persona/día como “dosis máxima diaria tolerable” para el tratamiento farmacológico crónico de la enfermedad de Parkinson, lo que se podría alcanzar con el consumo de 30-40 semillas que contuviesen un valor medio de 50 mg de L-Dopa por semilla. Esta cifra puede ser utilizada como referencia para el consumo de L-Dopa procedente de la ingestión de *Mucuna pruriens*; pero hay que tener en cuenta que pueden existir otras interacciones de naturaleza tóxica por el efecto de otros compuestos biológicamente activos presentes en las semillas o cuando *Mucuna pruriens* se consume en complementos o preparados alimenticios obtenidos a partir de la planta entera.

Todos los valores mencionados se refieren a personas adultas. No se ha establecido la seguridad y eficacia para la población pediátrica y no hay datos suficientes sobre el uso en niños y mujeres gestantes. Por lo que empleando el valor de “dosis máxima diaria tolerable” para el tratamiento farmacológico crónico de la enfermedad de Parkinson tratamiento neurofarmacológicos, referido en este caso a los niños y a un peso corporal de 30 kg/niño, daría lugar a un valor de “dosis máxima diaria tolerable” de 643 a 857 mg L-dopa/día. Esta extrapolación no tiene en cuenta, por falta de datos científicos, las posibles diferencias en el comportamiento toxicológico de la L-dopa por razones de edad y sexo. Aplicando el principio de máxima precaución estos valores deberían ser tenidos en cuenta para su consideración por los gestores del riesgo.

Para la toxicidad oral a dosis repetida (estudio de 90 días de duración en conejos) se ha podido identificar un NOEL de 70 mg/kg p.c./día (“dosis límite”). El principal factor de riesgo por ingestión oral de las semillas se debe a su elevado contenido en L-Dopa, dadas sus acciones farmacológicas a dosis bajas, además de otras sustancias psicoactivas minoritarias. Teniendo en cuenta el contenido de L-Dopa (1,2-9,16 %) por semilla y de otros principios psicoactivos, sería necesario ingerir una media de 30 semillas para alcanzar la “dosis máxima diaria tolerable” que presenta efectos neurofarmacológicos en adultos (1500 mg L-Dopa/persona/día) (considerando un peso de 70 kg), variando entre 16 y 120 semillas en función de la concentración de L-Dopa en las semillas.

Para niños no se conoce la “dosis máxima diaria tolerable” de L-Dopa/día. Tomando como referencia el valor estándar toxicológico de la TD_{Lo} para la L-Dopa oral en humanos de 4286 mg/kg se obtendría un margen de seguridad de 200 en el caso de adultos y de 85 en el caso de los niños, considerando para dicha dosis valores de ingesta media de 21.4 mg/L-Dopa/kg p.c. (adulto de 70 kg de peso, equivalente a 1500 mg/L-Dopa/persona/día) y 50 mg/L-Dopa/Kg p.c. (niño de 30 kg de peso), respectivamente. Lo que se considera sin riesgo para la ingesta continuada y/o repetida de semillas de *Mucuna pruriens* ya que supera en ambos casos un margen de seguridad de 30 (factor de variabilidad humana de 10 al que se aplica un factor de incertidumbre de 3, dado que se tiene en cuenta el efecto mínimo tóxico en el hombre).

Basándonos en el NOEL disponible (70 mg/kg p.c./día, “dosis límite”) y teniendo en cuenta las consideraciones de exposición a las semillas de *Mucuna pruriens*, se alcanzaría un margen de seguridad para adultos de 3 y de 1 para los niños, lo que se considera bajo pues no llegarían a 100 (aplicados los factores de variabilidad individual de 10 y de diferencia de especies de 10). Este valor de NOEL se ha identificado a partir de una “dosis límite” y podría haber sido más alto si se hubiera realizado en un estudio de dosis-respuesta. Teniendo en cuenta que existe publicado un valor

estándar toxicológico de TD_{Lo} para la L-Dopa oral en el hombre, se considera oportuno tener en cuenta este valor para el cálculo del margen de seguridad de las semillas *Mucuna pruriens*, que da lugar tanto en adultos como en niños a un margen de seguridad superior a 30, lo que se considera un amplio margen.

Además del consumo de las semillas de *Mucuna pruriens*, en los últimos años se ha popularizado su uso en productos naturales basados en plantas medicinales, suplementos alimenticios y de medicina alternativa de venta en establecimientos y especialmente a través de Internet con indicaciones diversas (tratamiento alternativo a la enfermedad de Parkinson, depresión, suplementos dietéticos, energizantes, afrodisíaco, y digestivo, entre otros). Debido a la falta de estudios sobre su composición, efectividad y toxicidad, así como de regulación específica, existe un riesgo potencial en su consumo; por el que el consumidor puede estar expuesto a productos naturales distintos a los aquí referidos y al efecto aditivo de otros ingredientes activos.

5.2 Evaluación del riesgo por manipulación y uso de la semilla como producto de artesanía

La manipulación y el uso de las semillas de *Mucuna pruriens* como producto de artesanía puede originar prurito intenso y alergias de contacto, debido a la presencia de aminas biógenas tales como histamina y 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la composición de la semilla y en las vellosidades de las vainas. Estos efectos pueden ser más importantes en las personas con sensibilidad a *Mucuna pruriens*. Se ha señalado también que el contacto cutáneo casual con la vaina de la planta produce eritema y lesión macular prurítica siendo el causante la proteasa mucunaina (Hoe-Onyekwere, 2012)

Además, el desgaste de la cubierta de la semilla al contacto con la piel puede facilitar la absorción por vía dérmica de los compuestos biológicamente activos.

Hay que considerar también el riesgo ocasionado por la exposición accidental de las semillas vía inhalatoria o por ingestión por parte de los niños pequeños debido a sus reducidas dimensiones y sabor dulce, que pueden provocar la obstrucción total o parcial de las vías respiratorias o bien la oclusión en el tracto gastrointestinal. En el caso de las semillas de *Mucuna pruriens*, con dimensiones medias de 10-19 mm de longitud x 8-13 mm de ancho x 4-6.5 mm espesor este riesgo es existente.

Conclusiones

El Comité Científico de la AECOSAN, Sección Consumo, desde el punto de vista del uso de semillas de *Mucuna pruriens* en los productos de artesanía y el posible riesgo por ingestión accidental, eleva las siguientes conclusiones:

1. No es posible excluir el riesgo de prurito intenso y alergia de contacto por el uso de las semillas de *Mucuna pruriens* como producto de artesanía. Con los datos científicos disponibles, no es posible establecer un cálculo de este factor de riesgo para su valoración.
2. La ingestión de las semillas de *Mucuna pruriens* presenta baja toxicidad oral aguda (superior a 2000 mg/kg p.c en ratas), lo que indica baja peligrosidad.

3. El margen de seguridad para la ingesta, de las semillas *Mucuna pruriens*, tanto en forma accidental como continua y tanto en adultos como en niños, es superior a 30, lo que se considera un amplio margen de seguridad.
4. La ingesta accidental de semillas de *Mucuna pruriens* no presenta riesgo toxicológico por exposición aguda y crónica para adultos y niños por el uso en productos de artesanía. No obstante debido a la presencia de L-Dopa, y otras sustancias biológicamente activas que pueden tener a su vez una acción sinérgica, la ingesta voluntaria de semillas de *Mucuna pruriens* en condiciones no controladas y no evaluadas, constituye un “factor de peligro” a considerar para la salud de los consumidores.

Recomendaciones

Se recomienda que las autoridades reguladoras competentes tengan las siguientes consideraciones a la hora de adoptar las medidas de gestión de riesgos que estimen oportunas:

1. Por su forma, textura, color, reducidas dimensiones y sabor dulce, las semillas de *Mucuna pruriens* pueden ser ingeridas de forma accidental por los niños, ocasionando posibles problemas de oclusión respiratoria o digestiva, especialmente para los niños con edades inferiores a 3 años. Por tanto, en particular para los niños, el uso de la semilla de *Mucuna pruriens* como componente de los productos de artesanía puede suponer un riesgo para su salud, dada la probabilidad de una oclusión respiratoria o digestiva accidental lo que es razonablemente previsible. No obstante este tipo de riesgo está generalizado para otras semillas de leguminosas y productos de uso cotidiano en el ámbito doméstico y al alcance de los niños en una posible ingesta accidental. Por ello este tipo de productos de artesanía debería llevar un etiquetado con advertencias específicas que incluyan frases como “Mantener alejado del alcance de los niños” y/o “Este producto contiene partes que por sus reducidas dimensiones pueden ser ingeridas con riesgo de asfixia para los niños” u otras frases de tipo similar.
2. Los efectos resultantes de la actividad biológica de la semilla pueden llegar al consumidor final, bien a través de la venta del producto artesanal elaborado o de su comercialización en semillas distribuidas a granel. Cualquier medida en la gestión del riesgo que se adopte al respecto debe considerar la disponibilidad de la semilla en contextos diferentes a los mercados de artesanía.
3. Por los motivos expuestos este Comité Científico recomienda que si los datos cuantitativos por volumen de comercialización, ingestas con atención hospitalaria y/o alertas sanitarias por consumo voluntario de *Mucuna pruriens* fueran significativos, en dicho caso, debería evaluarse además el riesgo de su ingesta voluntaria destinada al consumo humano que incluyen a esta semilla como ingrediente principal; en particular debido a su actual comercialización por Internet, en aquellos supuestos en los que esta comercialización carezca de título jurídico que la ampare.

Referencias

- Adebowale Y.A., Adeyemi, A., Oshodi, A.A. (2005). Variability in the physicochemical, nutritional and antinutritional attributes of six *Mucuna* species. *Food Chemistry*. 89, pp: 37–48.

- Akindede, A.J., Busayo, F.I., (2011). Effects of the hydroethanolic extract of *Mucuna pruriens* (L.) DC (Fabaceae) on haematological profile in normal and haloperidol treated rats. *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine* 21(2), pp: 93-98.
- Agbafor, K.N., Nwachukwu, N., (2011). Phytochemical Analysis and Antioxidant Property of Leaf Extracts of *Vitex doniana* and *Mucuna pruriens*. *Biochemistry Research International*, Article ID 459839, doi:10.1155/2011/459839, pp: 1-4.
- Anonymous., (1985). *Mucuna pruriens*-associated pruritus-New Jersey. *The Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR). Rep. 48, pp: 732-734.
- Benedetti, C.M., (2012). Producción artesanal Indígena y comercialización: entre los “Buenitos” y los “Barateros”, Maguaré, 26 (1), ISSN-e 0120-3045, pp: 229-262.
- Berlinger, C., Yuncosa, N., Pérez, T., (2008). Evaluación de cinco leguminosas en barbecho mejorado para el control de malezas en la planicie del río Motatán, Estado Trujillo, Venezuela. *Agronomía. Tropical*. (Maracay) 58(2), pp: 117-123.
- Bhat, R., Sridhar, K.R., Seena, S., (2008). Nutritional quality evaluation of velvet bean seeds (*Mucuna pruriens*) exposed to gamma irradiation. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 59(4), pp: 261-278.
- Brayfield, A. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference*. Editado por A. Brayfield. 37ª edición. Londres: *Pharmaceutical Press*.
- Brunner, B., Beaver, J. y Flores, L., (2011). Hoja Informativa de MUCUNA, Proyecto de Agricultura Orgánica Z-NRCS-007, Departamento de Cultivos y Ciencias Agroambientales, Estación Experimental Agrícola de Lajas, Recinto Universitario de Mayagüez (RUM) de la Universidad de Puerto Rico.
- Cayman Chemical. (2015). Safety Data Sheet L-DOPA according to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 1272/2008 (rev: 03/09/2015).
- Damodaran M , Ramaswamy R., (1937). Isolation of L-dopa from the seeds of *Mucuna pruriens*. *Biochemical Journal* 31(12), pp: 2149–2152.
- Donati, D., Lampariello, L.R., Pagani, R., Guerranti, R., Cinci, G., Marinello, E., (2005). Antidiabetic oligocyclitols in seeds of *Mucuna pruriens*. *Phytotherapy Research* 19, pp: 1057-1060.
- EMA, European Medicines Agency, (2014). Inventory of herbal substances for assessment. EMA/HMPC/494079/2007, 22 July 2014 (Last update: July 2014).
- EFSA, European Food Safety Authority, (2012). Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal* 2012; 10(5), doi:10.2903/j.efsa.2012.2663. pp: 2663
- Ezeja Maxwell, I., Ohmed Yusuf, H., (2010). Toxicological studies of *Mucuna pruriens* seeds in albino rats using liver function tests. *International Journal of Current Research* 5, pp: 056-060.
- FAO/WHO, Food and Agriculture Organisation / World Health Organisation, (1985). Energy and protein requirements. Report of the Joint Expert Consultation, WHO Technical Report Series 724. Geneva.
- Gallegos, J.R., (1999). La artesanía, un modelo social y tecnológico para los indígenas. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad, Xochimilco, México. *Política y cultura* 12, pp: 223-241
- Hoe-Onyekwere, N.S., Ogueli, G.I., Cortelazzo, A., Cerutti, H., Cito, A., Aguiyi, J.C., Guerranti, R. (2012). Effects of *Mucuna pruriens* protease inhibitors on *Echis carinatus* venom. *Phytotherapy Research* 26 (12), pp:1913-1919.
- Igbinaduwa, P.O., Anoh, O.O., (2012). Phytochemical and toxicological studies of *Mucuna pruriens* leaves. *Journal of Pharmacy and Bioresources* 9(2), pp:62-66.
- Infante, M.E., Pérez, A.M., Simao, M.R., Manda, F., Baquete, E.F., Fernandes, A.M., Cliff, J., (1990). Outbreak of acute toxic psychosis attributed to *Mucuna pruriens*. *The Lancet*, 336 (8723): 1129.
- Ingle, P.K., (2003). L-dopa Bearing plants. *Natural Product Radiance* 2(3), pp: 126-133
- Jabadhas, A.W., (1980). Ethnobotanical studies on some hill tribes of South India. Ph.D. Thesis, Madras University, Madras, India.

- Khan, R.A., Arif, M., Sherwani, B., Ahmed, M., (2013). Acute and sub chronic toxicity of *Mucuna pruriens*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Myristica fragrans* and their effects on hematological parameters. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 7(8), pp: 641-647.
- Katzenschlager, R., Evans, A., Manson, A., Patsalos, P.N., Ratnaraj, N., Watt, H., Timmermann, L., Vad der Giesen, R., Lees, A.J., (2004). *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. 2004. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, pp: 1672-1677.
- Majekodunmi, S.O., Oyagbemi, A.A., Umukoro, S., Odeku, O.A., (2011). Evaluation of the anti-diabetic properties of *Mucuna pruriens* seed extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 4(8), pp: 632-636.
- Manyam, B.V., Dhanasekaran, M., Hare, T.A., (2004a). Effect of antiparkinson drug HP-200 (*Mucuna pruriens*) on the central monoaminergic neurotransmitters. *Phytotherapy Research* 18, pp: 97-101.
- Manyam, B.V., Dhanasekaran, M., Hare, T.A., (2004b). Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phytotherapy Research* 18, pp: 706-712.
- Maxwell, E., Yusuf, O., (2010). Toxicological studies of *Mucuna pruriens* seeds in albino rats using liver function tests. *International Journal of Current Research* 5, pp: 56-60.
- Mwatseteza, J.F., Torto, N. (2010). Profiling volatile compounds from *Mucuna* beans by solid phase microextraction and gas chromatography-high resolution time of flight mass spectrometry. *Food Chemistry* 119, pp: 386-390.
- Misra, L., Wagner, H., (2004). Extraction of bioactive principle from *Mucuna pruriens* seeds. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 44, pp: 56-60.
- Misra L, Wagner H., (2004). Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* sedes. *Phytochemistry* 65(18), pp: 2565-2567.
- Omohimi, C.I, Sobukola, O.P, Sarafadeen, K.O.and Sanni, L.O., (2014). Effect of Thermo-extrusion Process Parameters on Selected Quality. Attributes of Meat Analogue from *Mucuna* Bean Seed Flour. *Nigerian Institute of Food Science and Technology* 32 (1), pp: 21-30.
- Omeh, Y.N., Akachukwu, d., Njoku, O.U., (2014). Physicochemical properties of *Mucuna pruriens* seed oil (MPSO), and the toxicological effects of a MPSO-based diet. *African Journals Online (AJOL)*, *Biokemistri* 26(3), pp: 88-93.
- Onweluzo, J., Eilitta, M., (2003). Surveying *Mucuna*'s utilization as a food in Enugu and Kogi States of Nigeria. *Journal of Tropical and subtropical agroecosystems* 1, pp: 213-225
- Rathi, S.S., Grover, J.K., Vats, V., (2002). The effect of *Momordica charantia* and *Mucuna pruriens* in experimental diabetes and their effect on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Phytotherapy Research* 16, 236-243.
- Reginald, N.P., Nwankwoala & Georgewill, O.A., (2010). The extract of *Mucuna pruriens* possesses histamine activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 3(1), pp: 29-31.
- Shahaji, P.S., Parnu, S.A., (2011). Acute oral toxicity of *Mucuna pruriens* in Swiss albino mice. *International Research Journal of Pharmacy* 2(5), pp: 162-163.
- Sharma, M.L., Chandhoke, N., Ray Ghatak, B.J., Jamwal, K.S., Gupta, O.P., Singh, G.B., (1978). Pharmacological screening of Indian medicinal plants. *Indian Journal of Experimental Biology* 16, pp: 228-235.
- Shelly, W.B., Arthur, R.P., (1985). Studies on cowhage (*Mucuna pruriens*) and its pruritogenic protease mucunain. *Archives of Dermatology* 72, pp: 399-406.
- Shukla, K.K., Mahdi, A.A., Ahmad, M.K., Jaiswar, S.P., Shankwar, S.N., Tiwari, S.C., (2010). *Mucuna pruriens* reduces stress and improves the quality of semen in infertile men. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 7(1), pp: 137-144.
- Soares, a.M., Ticli, F.K., Marcussi, S., Lourenco, M.V., Januario, A.H., Sampaio, S.V., Giglio, J.R., Lomonte, B., Pereira, P.S., (2005). Medicinal plants with inhibitory properties against snake venoms. *Current Medicinal Chemistry* 12(22), pp: 2625-2641.
- Yadav, S.K., Prakash, J., Chouhan, S., Singh, S.P., (2013). *Mucuna pruriens* seed extract reduces oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in paraquat-induced Parkinsonian mouse model. *Neurochemistry International* 62(8), pp: 1039-1047.