

**VITAMIN AND MINERAL SAFETY, 3RD EDITION; COPYRIGHT 2014
FORWARD AND METHODOLOGY
COUNCIL FOR RESPONSIBLE NUTRITION and INTERNATIONAL ALLIANCE OF
DIETARY/FOOD SUPPLEMENT ASSOCIATIONS**

**SEGURIDAD DE LAS VITAMINAS Y LOS MINERALES, TERCERA EDICIÓN
CONCEJO DE NUTRICIÓN RESPONSABLE, COPYRIGHT 2014**

PRÓLOGO

En esta era en que nos preocupa no consumir suficientes nutrientes esenciales, por ejemplo, vitaminas y minerales, podríamos hacernos esta pregunta: ¿por qué es útil brindar asesoramiento sobre los niveles máximos de seguridad? Excepto por las calorías, que varios individuos de las sociedades occidentales consumen excesivamente hasta alcanzar incluso niveles tóxicos, los datos sobre la morbimortalidad no sugieren la existencia de una epidemia como consecuencia de los efectos secundarios de las vitaminas y los minerales. En realidad, para la mayoría de las personas, incluso en las sociedades que mantienen una alimentación saludable, la principal preocupación reside en una nutrición deficiente. Sin embargo, la popularidad y utilidad de las dos ediciones anteriores del libro "Seguridad de las vitaminas y los minerales", de John N. Hathcock, licenciado en medicina, para el Concejo de Nutrición Responsable (CRN) parecen corroborar la necesidad de obtener datos científicos que nos permitan determinar qué es demasiado. Organizaciones científicas y entidades de regulación por igual siguen citando los "niveles máximos de los suplementos" (ULS) del CRN, así como los estudios clave y los niveles de dosis que se usan para

determinar estos valores. Además, las presuposiciones, los modelos y los datos que usan las autoridades de regulación, incluidos el "nivel máximo de ingesta tolerable" (UL) del Comité de Alimentación y Nutrición del Instituto Estadounidense de Medicina (IOM), el UL del Comité Científico sobre Alimentación de la Comisión Europea (EC SCF) y el "nivel orientativo" (GL) del Grupo Especialista en Vitaminas y Minerales del Reino Unido (UK EVM), hacen de la presente edición del libro una fuente de confianza constante en el ámbito internacional.

Se ha argumentado que las poblaciones occidentales podrían estar ingiriendo una cantidad excesiva de vitaminas y minerales debido a que varios de nuestros alimentos básicos están fortificados, con frecuencia a niveles iguales o cercanos a los "valores de referencia de nutrientes" (NRV) o a las "raciones dietéticas recomendadas" (RDA). Si nos sumamos a uno o más de los abundantes grupos de productos personalizados o de diseño que adoran los deportistas, a la población más sensible, a los consumidores de la última tendencia o al impulso de las promociones de venta, los niveles de consumo de vitaminas y minerales pueden alcanzar niveles iguales a algunos de los valores máximos de ingesta tolerable que se proponen para subpoblaciones específicas. Si, a este consumo generalizado, les sumamos los productos multivitamínicos/minerales, parece confirmarse la necesidad de disponer de algunos análisis de riesgos confiables, apropiados y científicos para determinar la seguridad de los nutrientes.

Cuando hablamos sobre la toxicidad de las vitaminas y los minerales, es importante destacar que, desde la perspectiva de la seguridad, existen "niveles

máximos de ingesta tolerable" (UL) que, después de un análisis exhaustivo de los datos de seguridad subyacentes, intentan asignar un valor numérico a la cantidad máxima que una persona podría consumir sin manifestar efectos negativos, basándose exclusivamente en la ciencia pura. Los valores de RDA y NRV intentan delinear la cantidad mínima de un nutriente en particular que debería consumir una persona para alcanzar el beneficio previsto que aporta ese nutriente, es decir, lo suficiente... pero no demasiado.

Debido a la variabilidad asociada con la constante de los consumidores humanos, es decir, una ingesta que se ve afectada por el género, la edad, la sensibilidad idiosincrática, los compromisos fisiológicos, las dietas y una diversidad de otros factores mitigantes (relacionados con la alimentación y con el estilo de vida), las recomendaciones de una ingesta normal son complejas y no aportan una solución única que se adecue a todas las personas. Como consecuencia de esta incapacidad de brindar un valor cuantitativo y preciso de aquello que deberían consumir las personas para mantenerse saludables, el objetivo de este libro reside en ofrecer una referencia útil y verosímil sobre los niveles máximos. Es responsabilidad de las entidades nacionales o internacionales (en el caso del Codex) regular y fijar las normas necesarias para analizar los datos sobre seguridad y eficacia, y definir las recomendaciones de ingesta diaria de conformidad con las demandas de sus respectivas poblaciones.

La edición actual, la tercera, abarca las catorce vitaminas previamente analizadas, cuatro minerales y diez oligoelementos, pero examinados nuevamente con la incorporación de nuevas referencias apropiadas, según corresponda. En la

"Introducción", se describe la Metodología de Seguridad del CRN, los Análisis de Riesgos Científicos de Contenido Apropriado de Nutrientes, el Método de Límite Máximo Tolerable del FNB del IOM, los Valores UL y la Propuesta de Definición de Valores Máximos de Vitaminas y Minerales del SCF de la CE, las Evaluaciones de Riesgo del EVM del Reino Unido y el Abordaje a la Seguridad de los Suplementos del CRN, que son idénticos a los de la segunda edición, así como la comparación entre las metodologías de evaluación de riesgos basada en la ciencia y el abordaje a los límites máximos basados en la RDA. En la mayoría de los casos, hay un amplio rango de ingestas seguras entre las RDA (o NRV) y los niveles máximos; en consecuencia, los consumidores pueden alcanzar niveles incluidos en estos rangos sin preocuparse por los riesgos de seguridad. La nueva edición, que se está actualizando capítulo a capítulo, ofrece investigaciones y cálculos actualizados (según corresponda), pero sigue demostrando que la pregunta sobre la nutrición excesiva es un análisis muy diferente a la determinación de los niveles de deficiencia.

Metodología

Introducción

Las vitaminas y los minerales son esenciales para la vida y la salud. La ingesta suplementaria de diversos nutrientes ofrece beneficios claramente comprobables a varias personas, principalmente a aquellas comprendidas en grupos de edad o género específicos. Habitualmente, los suplementos dietéticos se usan para obtener esos beneficios, además de brindar una "garantía nutricional" a quienes no saben si consumen las cantidades recomendadas de vitaminas y minerales. En el caso de las personas que consumen suplementos para mantenerse saludables, es importante disponer de información sobre los niveles máximos de ingesta segura de esos nutrientes.

La evaluación de riesgos es el abordaje aceptable que se usa para analizar la seguridad de cualquier tipo de sustancia. Durante décadas, se han desarrollado metodologías de evaluación de riesgos, que han sido admitidas por el Instituto Estadounidense de Medicina (IOM), por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), por otras instituciones acreditadas y por una gran cantidad de gobiernos nacionales.

El primer paso en una evaluación de riesgos reside en decidir qué tipos de datos y qué fuentes son relevantes para la investigación. En el caso de las vitaminas y los minerales, se dispone de información proveniente de estudios con animales y seres humanos. En cada uno de estos conjuntos de datos, el tipo más confiable de

información son los criterios de valoración evidentes, en lugar de los marcadores bioquímicos indirectos. Esta fuente de datos presenta ventajas y desventajas. Los datos provenientes de animales tienen la ventaja de ofrecer conjuntos de datos bastante amplios y consistentes, pero la desventaja es que requieren una extrapolación muy incierta y problemática para su aplicación en seres humanos. Los datos provenientes de seres humanos generalmente aportan lo opuesto: su desventaja es que los tipos y volúmenes de datos sobre diversos nutrientes son bastante limitados, pero su ventaja reside en que prácticamente no se requiere extrapolación para tomar decisiones que sean relevantes para los seres humanos.

En general, las evaluaciones de riesgos de los compuestos no carcinógenos se pueden dividir en dos tipos principales: (1) aquellos que dependen de conceptos basados en la respuesta a una dosis liminar (el abordaje liminar) y (2) aquellos que generan cálculos de probabilidad (el abordaje de la dosis de referencia). Por lo general, la carcinogénesis se considera un evento no liminar y, en su mayoría, no se abordará en este documento. Las evaluaciones de riesgos que usan el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) o el nivel mínimo de efecto adverso observado (LOAEL) identifican ingestas que son inferiores (NOAEL) o apenas superiores (LOAEL) al umbral de los efectos adversos. Más adelante en este capítulo, se analizará la metodología cuantitativa de la evaluación de riesgos de los efectos desconocidos de los nutrientes con efectos adversos no observados en cualquier ingesta.

En los estudios sobre la seguridad de las vitaminas y los minerales basados en los datos obtenidos de animales, generalmente se aplica un abordaje liminar. Por el

contrario, en los estudios que analizan la seguridad de fármacos, pesticidas y productos químicos medioambientales, con frecuencia se aplica un abordaje de dosis de referencia (BDM) para identificar una ingesta que genere efectos adversos en cierto porcentaje específico (por lo general, un 10 por ciento) de la población. Este método genera una base de probabilidades para evaluar la seguridad de la sustancia sometida a prueba, pero requiere una base de datos amplia que incluya la administración de un rango de concentraciones de la sustancia de prueba (o bien, la exposición a ella) al menos hasta alcanzar los valores que generan efectos adversos en un 10 por ciento de la población. Esos datos casi nunca están disponibles para seres humanos, y no sería ético llevar a cabo experimentos para obtener esa información.

La tercera edición del libro *Seguridad de las vitaminas y los minerales* se basa casi exclusivamente en datos obtenidos de seres humanos. Esta metodología se fundamenta en la premisa, respaldada por la observación, de que, independientemente de lo amplio y consistente que sea el conjunto de datos obtenidos de animales, la extrapolación a los seres humanos conlleva un grado elevado de incertidumbre. Este documento nace de esa decisión y se basa casi totalmente en estudios que usan datos obtenidos de seres humanos únicamente.

Durante las últimas décadas, el nivel máximo de ingesta tolerable (UL) se ha admitido internacionalmente como el abordaje óptimo para las evaluaciones de seguridad de los nutrientes. Para ese fin, diversas organizaciones internacionales y entidades gubernamentales de varios países han desarrollado o aceptado las recomendaciones sobre los valores del UL. Estos valores de UL pueden expresarse

en términos de ingesta dietética total, cantidades suplementarias o ambas opciones. La Comisión del Codex Alimentarius aceptó los valores del UL como el único fundamento válido para los límites máximos regulatorios sobre la concentración de vitaminas y minerales incluida en suplementos; además, debido a la adopción de este abordaje por parte del Codex, varios gobiernos nacionales están procediendo de la misma forma. El UL asume un umbral para los efectos adversos, que se calcula a partir del NOAEL o del LOAEL.

El Instituto de Medicina, el Comité Científico sobre Alimentación de la Comisión Europea (EC SCF) y su sucesor, EFSA, el Grupo Especialista en Vitaminas y Minerales (EVM) del Reino Unido, grupos industriales y publicaciones con revisores externos han analizado y publicado evaluaciones de riesgos de uno o más minerales y vitaminas (incluidos oligoelementos). Los gobiernos de varios países, así como la CE, la Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN) y el Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Usos Dietéticos Especiales (CCNFSDU) han considerado e incluso siguen evaluando las estrategias de regulación para especificar los valores máximos u otras pautas sobre vitaminas y minerales en suplementos. Las pautas del Codex son reconocidas por la Organización Mundial de Comercio (WTO) como la opinión más fundamentada sobre seguridad de las vitaminas y los minerales; por lo tanto, son de especial interés para el comercio internacional. Las pautas del Codex representan un método aprobado por la Comisión del Codex Alimentarius, pero todavía no se han definido valores cuantitativos.

El método del UL, según la definición y la implementación del IOM, es una extensión de métodos cuantitativos anteriores usados en la evaluación de riesgos

de otras sustancias, como conservantes alimentarios y productos químicos medioambientales. Debido al carácter validante de las publicaciones del IOM, el método de evaluación de riesgos del UL de los nutrientes ha sido respaldado y adoptado globalmente por otras organizaciones, como el SCFy la EFSA de la CE, y el EVM del RU, con algunas modificaciones leves. Todos los métodos actuales que se basan en el UL hacen hincapié en el concepto de evaluación cuantitativa de riesgos en relación con el contenido apropiado de nutrientes, pero las diferencias en la selección y la interpretación de la bibliografía científica disponible sobre seguridad y la forma de abordar la incertidumbre han generado, en ocasiones, grandes discrepancias en los valores de diversos nutrientes. El método de evaluación de riesgos usado en este documento utiliza los elementos básicos de los métodos desarrollados por esas organizaciones. Sin embargo, la CNR hace hincapié en la evaluación directa de la ingesta de suplementos, en lugar de la ingesta total, siempre que sea posible.

Nivel de ingesta: definiciones y aplicaciones

En la bibliografía sobre la seguridad de las vitaminas y los minerales, se usan diversos tipos de niveles de ingesta. En esta sección, se revisan las definiciones y las diferencias entre dos de los tipos más comunes.

Nivel máximo de ingesta tolerable (UL)

En su informe sobre la evaluación de riesgos de los nutrientes, el IOM declara:

"El *nivel máximo de ingesta tolerable* (UL) es el valor más elevado de nutrientes diarios que probablemente no conlleve riesgos de causar efectos adversos para la salud en casi todas las personas de la población general".

En la mayoría de los nutrientes, el UL se aplica, según se define, a la ingesta total de nutrientes de todas las fuentes, incluidos los alimentos, los alimentos fortificados, el agua y los suplementos. En el caso de pocos nutrientes, los valores del UL se aplican únicamente a fuentes de suplementos. Por ejemplo, el UL del magnesio se basa en la cantidad necesaria para causar diarrea o evacuaciones líquidas inaceptables (véase el capítulo "Magnesio"). Este efecto es más probable cuando se consume magnesio en una única dosis en bolo; en consecuencia, el UL se aplica únicamente al magnesio consumido como suplemento de una dieta normal. Además, en ciertas ocasiones, las dosis en bolo de compuestos de magnesio se usan como un medicamento de venta sin receta (laxantes), y el UL podría usarse como un indicador de la dosis probablemente necesaria para comenzar a generar este efecto.

Debido a la interpretación que hace el IOM de esta definición, no definieron valores del UL para los nutrientes sin efectos adversos establecidos, como la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₁₂, la biotina, el ácido pantoténico y el cromo trivalente. Esta interpretación se basa en la premisa de que la comunicación de riesgos explicaría apropiadamente por qué no se definió un valor del UL para algunos nutrientes; en consecuencia, en estos ejemplos, un valor del UL no sería de utilidad. El SCF u la EFSA de la CE han llegado a conclusiones similares.

Sin haber definido el procedimiento ni haberle asignado un nombre, el EVM estableció niveles orientativos (GL) para los nutrientes que no revelan pruebas suficientes de efectos adversos con el objetivo de definir un nivel máximo de seguridad (SUL), el equivalente aproximado del UL. El EVM expresó menos confianza en los valores numéricos descritos como GL, en comparación con los valores caracterizados como SUL (equivalente al UL). Sin embargo, la interpretación y el uso propuesto del GL eran iguales a los del SUL (UL).

Uno de los principales problemas para definir un valor de UL reside en determinar el factor de incertidumbre (UF), o factor de seguridad, que se aplicará al NOAEL o LOAEL. En algunos casos, se concede crédito a cualquier indicio de riesgo si la ingesta fuera inferior al NOAEL reconocido. Este punto se ilustra detalladamente en la publicación de 2010 del IOM sobre la vitamina D, según se describe en el capítulo "Vitamina D" de este documento.

Ingesta máxima observada (HOI)

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron el nivel de ingesta máxima observada (HOI) para ofrecer pautas sobre los nutrientes que carecen de un UL definido por el IOM o el SCF/EFSA. La FAO y la OMS adoptaron la ingesta máxima observada (HOI) en virtud de la pauta y la definición siguientes:

"La *ingesta máxima observada* se obtiene únicamente cuando no se identifican efectos adversos para la salud. Es el nivel máximo de ingesta observada o administrada, según se informa en estudios de calidad aceptable".

De conformidad con estas pautas, una evaluación de riesgos integral de los nutrientes debe incluir la identificación de los valores del UL correspondientes a los nutrientes en los que se observaron efectos adversos y de los valores de HOI de los nutrientes en los que no se observaron efectos adversos. Los procedimientos para el UL y el HOI son idénticos: los dos se basan en la evaluación de riesgos. Si la evaluación de los datos revela un riesgo, se puede establecer un UL; si, por el contrario, no se observan riesgos en el análisis de los datos, se puede identificar un HOI como el nivel máximo de ingesta, con información apropiada para confirmar que no se presentan efectos adversos con ingestas en ese nivel.

En la edición previa de este documento, se definió el término *nivel de seguridad observado* (OSL) como un concepto equivalente al HOI. El término se sugirió a los comités de la FAO y la OMS, pero finalmente adoptaron la terminología HOI. Los conceptos básicos del HOI y del OSL son idénticos. Debido a la sanción del término HOI por parte de la FAO y la OMS, y la consecuente adopción en las pautas del Codex sobre análisis de riesgos de los nutrientes (Comisión del Codex Alimentarius de 2010), el CRN usará el término HOI en este documento.

Fuentes de los nutrientes

Para analizar la seguridad de un nutriente, se deben considerar todas las fuentes significativas de ingesta, pero ello es más importante para algunos nutrientes y no tanto para otros. La importancia relativa de cada fuente depende de varios factores, incluso la diferencia entre el valor del UL y la ingesta recomendada como ración dietética recomendada (RDA) o la ingesta típica de alimentos de consumo frecuente, además de la naturaleza aguda o crónica del efecto adverso que es la base del UL.

Por ejemplo, es difícil llegar a una ingesta igual al UL del calcio, pero se puede alcanzar a través del consumo uniforme de varias raciones (pero no en una sola ración) de productos lácteos. Es más, la ingesta excesiva de calcio durante breves períodos no genera toxicidad aguda, y se ha comprobado que la ingesta elevada y aguda no causa efectos adversos crónicos. Por lo tanto, una ingesta de calcio que supera transitoriamente el UL probablemente no cause daño. Además, el calcio es un *macromineral* necesario en cantidades relativamente abundantes (aproximadamente 1 g por día) y, por lo tanto, un suplemento que supere el UL (2000 mg) sería de un tamaño notable y muy voluminoso. En las evaluaciones de seguridad del calcio dietético, se consideran todas las fuentes; alimentos, alimentos fortificados y suplementos dietéticos. Además, el consumidor debe saber que algunos antiácidos de venta sin receta tienen carbonato de calcio como el principio activo, pero este compuesto no causa daños si se usa a corto plazo.

Contrario al calcio, el UL de la vitamina A (vitamina A preformada como retinol o uno de sus ésteres) se puede superar mediante ingestas uniformes de hígado u otros órganos animales. Incluso el retinol es un *micronutriente*, y el UL es de apenas 3 mg; en consecuencia, un comprimido o una cápsula de tamaño diminuto podría incluir una ingesta excesiva. Hay otro factor que debemos considerar: los efectos adversos de la vitamina A pueden ser crónicos (p. ej., defectos congénitos después de que una mujer embarazada consume una cantidad excesiva a una edad temprana crítica). En las evaluaciones sobre la seguridad de la vitamina A, se deben considerar todas las fuentes de retinol, pero la actividad de esta vitamina proveniente de ingestas elevadas de carotenos no parece generar concentraciones adversas. La seguridad de los betacarotenos en sí mismos se analizará por separado.

La vitamina B₁₂ no provoca efectos adversos conocidos, y la RDA y la ingesta de alimentos se ubican en el rango bajo de microgramos. Por el contrario, el HOI propuesto es de 2000 µg. Podría considerarse el valor del HOI en los suplementos únicamente, puesto que hay alimentos que aportan cantidades triviales en una evaluación de seguridad.

Metodologías para determinar los niveles de seguridad: una comparación

La metodología descrita en este documento y los valores cuantitativos identificados tienen como objetivo contribuir a la interpretación de los informes de efectos adversos, al desarrollo de un abordaje cuantitativo a los problemas de seguridad de los nutrientes y a la creación de políticas que ayuden a garantizar la

seguridad del consumidor sin aplicar restricciones inapropiadas o innecesarias que se basan en los conceptos actuales de "demanda de nutrientes" o la composición de la mayoría de los alimentos más comunes. Estos conceptos y análisis científicos son válidos con mínimos ajustes en cualquier país o población, como la determinación de niveles de ingesta de nutrientes relacionados con los patrones y la composición dietética específica de una nación o de una región. Los valores cuantitativos identificados para la mayoría de los nutrientes presentan márgenes de seguridad suficientes que demuestran que solamente se necesitarían ajustes mínimos. Específicamente, la definición del UL incluye la frase "casi todas las personas de la población general" y, por lo tanto, sería válido aplicar los valores del UL a las poblaciones con amplias diferencias en el peso corporal promedio.

Algunos gobiernos y organizaciones fundamentan sus recomendaciones de seguridad en la RDA de las vitaminas y los minerales. En las siguientes secciones, se revisan las restricciones que impone el uso de las RDA en los suplementos y la adecuación del abordaje por evaluación de riesgos.

Las limitaciones de los métodos basados en la RDA

Recientemente, algunos gobiernos han usado la RDA para definir los límites máximos de vitaminas y minerales en suplementos y han aplicado las normas que regulan el uso de fármacos a productos con cantidades de nutrientes superiores a la RDA. Si bien la RDA parece ser un marcador conveniente, surgen varios problemas al usar este valor de esa forma.

En primer lugar, los límites basados en la RDA carecen de validez científica para identificar la seguridad de los suplementos. La RDA no se define ni identifica para describir la seguridad ni para representar un límite de seguridad de una ingesta total o suplementaria. La evaluación de riesgos es el único abordaje científicamente válido para identificar los valores máximos de los suplementos. Por ejemplo, la Comisión del Codex Alimentarius declaró que los valores máximos de los nutrientes en los alimentos que se ofrecen en el comercio internacional deben basarse principalmente en la evaluación de riesgos.

En segundo lugar, la aplicación de límites basados en la RDA a los suplementos genera divergencias en los UL de las raciones entre distintos productos. Algunos países han aplicado normas sobre fármacos a los productos con cantidades de nutrientes superiores a las permitidas por la RDA. Estas normativas son mucho más estrictas que las reglamentaciones sobre alimentos convencionales. Algunas de ellas incluso contienen varios valores de RDA de ciertas vitaminas. Por ejemplo, las cantidades naturales de vitamina B₁₂ presentes en los alimentos convencionales, como el hígado y algunos mariscos, pueden aproximarse a los 100 µg por cada ración de 100 g. La RDA de esta vitamina en adultos generalmente se establece en aproximadamente 2 a 2,5 µg. Por lo tanto, estos alimentos comunes y convencionales podrían contener hasta 40 o 50 veces la RDA de la vitamina B₁₂. Debido a que la vitamina B₁₂ por vía oral no genera toxicidad en seres humanos, los límites máximos basados en la RDA no son de utilidad.

En tercer lugar, los valores de la RDA, o los valores equivalentes, como la ingesta de referencia de la población (PRI), se establecen sobre una base muy similar de un país a otro, puesto que representan el consenso de la opinión científica sobre las cantidades de nutrientes necesarias para garantizar el cumplimiento de las funciones fisiológicas esenciales y reconocidas. En consecuencia, los valores de la RDA se ajustan para evitar síntomas o indicios de deficiencia de los nutrientes clásicos o para cumplir con cierto nivel de almacenamiento de nutrientes que se considera aceptable. Si bien este abordaje podría ser apropiado para ayudar a las poblaciones desnutridas a identificar y alcanzar los niveles mínimos, los datos y la metodología que se usan para establecer las RDA o sus equivalentes no se pueden utilizar para determinar los niveles máximos de seguridad.

En cuarto lugar, no es posible establecer los límites basados en la RDA para los nutrientes sin definir primero los valores de la RDA. Por ejemplo, no se han definido las RDA de la luteína, el licopeno, el boro y muchas otras sustancias con valor nutritivo. Estas sustancias tienen efectos beneficiosos, pero la evidencia disponible no se considera apropiada para identificar la RDA. Una vez más, la evaluación de riesgos es la metodología apropiada para determinar los límites de seguridad de estos importantes nutrientes.

En quinto lugar, las normativas sobre fármacos no son apropiadas para los alimentos, para los cuales el Codex Alimentarius ha establecido una norma o pauta orientativa. El Codex es reconocido por la WTO como la presunta autoridad internacional sobre temas alimentarios, y los acuerdos de la WTO exigen que las medidas normativas que pudieran aplicarse no sean más restrictivas de lo

necesario para proteger la salud de los consumidores. La existencia de una pauta del Codex es evidencia directa de que las normativas sobre fármacos más restrictivas impondrían más restricciones que las necesarias.

Por último, los límites arbitrarios iguales o próximos a la RDA podrían excluir ciertos beneficios de algunos nutrientes. Actualmente, existen varios beneficios documentados de cantidades de nutrientes superiores a la RDA. Por ejemplo, en el año 2010 el IOM actualizó la RDA de la vitamina D, que se basó exclusivamente en los efectos óseos. Si bien se dispone de evidencias sólidas para respaldar otros efectos beneficiosos de esta vitamina, el IOM consideró que las pruebas no eran suficientes para fundamentar un valor de RDA. Varias de las otras funciones, como la actividad neuromuscular, requieren cantidades superiores de vitamina D, en comparación con los valores necesarios para lograr un efecto favorable sobre los huesos. En consecuencia, un límite máximo basado en la RDA podría excluir estas posibles ventajas adicionales. Al igual que el ácido fólico, se ha comprobado que la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂ contribuyen a controlar las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Todavía no se considera que este aminoácido sea un factor de riesgo de cardiopatías, pero hay cada vez más pruebas científicas que respaldan esta conclusión. Los suplementos con estas tres vitaminas ayudan a controlar las concentraciones plasmáticas de homocisteína y es probable que reduzcan el riesgo de padecer afecciones cardíacas.

Todos estos datos sugieren la adecuación de los límites basados en la RDA para los suplementos. Las etiquetas, pero no los límites, pueden abordar el uso apropiado al brindar información sobre el contenido del envase, indicar los

beneficios relacionados con la RDA y cualquier otro beneficio, además de hacer hincapié en los límites impuestos de forma segura, según se identifica en la evaluación de riesgos.

El método de la evaluación de riesgos

Según se indicó anteriormente, la evaluación de riesgos es el abordaje aceptable que se usa para analizar la seguridad de las sustancias. El IOM, la EFSA y muchas otras organizaciones e instituciones acreditadas han establecido y aceptado plenamente las metodologías de evaluación de riesgos. En las siguientes secciones, se abordan algunos de los desarrollos y las variaciones recientes implementadas en las metodologías de evaluación de riesgos.

Adecuación de los nutrientes: Una mejora apreciable del método de evaluación de riesgos es el concepto de métodos de contenido apropiado. Antes del advenimiento y la adopción generalizada del UL, se usaba el término *contenido apropiado de nutrientes* para describir la evaluación de riesgos de las vitaminas y los minerales. Esta terminología sugería que no todos los métodos de evaluación de riesgos eran apropiados para la tarea. Ciertos métodos de evaluación de riesgos usan el UF predeterminado (algunas veces, llamados factores de seguridad) que, si bien generalmente se consideran aceptables para identificar la ingesta segura de conservantes alimentarios y contaminantes medioambientales, son, en gran medida, inaceptables para la evaluación de riesgos de las vitaminas y los minerales. La aplicación de estos factores puede suponer la identificación de "límites de seguridad" que son inferiores a la ingesta recomendada de algunos

nutrientes para algunos grupos de edad o género. Por ejemplo, la ingesta diaria aceptable (ADI) y la dosis de referencia (RfD) que usa la Agencia de Protección Medioambiental de los EE. UU. incorpora valores de UF arbitrarios que calculan límites de seguridad del cinc inferiores a la RDA de algunas poblaciones. La dosis de referencia es un cálculo de probabilidad que, según se ha comprobado, no es útil para los datos de vitaminas y minerales en seres humanos.

Identificación de riesgos: La identificación de riesgos permite identificar los peligros relacionados con el consumo excesivo de una vitamina o un mineral; para ello, se usan las pautas y los procedimientos descritos en el método del UL. Preferentemente, el riesgo se determina a partir de datos obtenidos de seres humanos, pero es posible usar datos de animales si fuera necesario. Se debe considerar que los indicadores bioquímicos o de otro tipo representan un riesgo únicamente si son marcadores indirectos de afecciones patológicas. Si no se identifican riesgos, se pueden usar los pasos adicionales del método del UL para identificar un valor de HOI. Se deben aplicar los criterios de causalidad, incluso el grado de asociación, la uniformidad de la asociación, la especificidad de la asociación, la relación entre la dosis y la respuesta, la relación temporal, la verosimilitud biológica y la coherencia global. Si un nutriente tiene más de un solo efecto adverso, el riesgo que se presenta con la ingesta mínima es el *efecto crítico* correspondiente a esta evaluación de riesgos para definir un UL a través de los siguientes pasos. Si no se identifica un efecto crítico, los siguientes pasos permiten determinar un valor de HOI. La Comisión del Codex Alimentarius usa el término *riesgo* para hacer referencia a un componente químico o físico, aunque las publicaciones científicas a las que refiere usan el mismo término para referirse

a un efecto adverso inaceptable que se usa como fundamento de una pauta o norma para una política. Si se reconoce y tiene en cuenta esta diferencia en las definiciones, no debería suponer un problema.

Evaluación de la respuesta a la dosis: Este proceso identifica un NOAEL de datos obtenidos de seres humanos (de ser posible). De forma alternativa, si los datos son apropiados, pero no respaldan un NOAEL, podría establecerse un LOAEL. Se usan datos obtenidos de animales únicamente si no hay disponible información sobre seres humanos y también para contribuir a la búsqueda de un riesgo que pudiera identificarse en los datos obtenidos de seres humanos. Se analizan las incertidumbres de los datos, y se asigna un UF numérico. Esto se aplica a la base de datos general y a la información específica que se usa para establecer el NOAEL y el LOAEL. Debe aplicarse un criterio razonable para evitar elegir un UF que represente el peor caso posible sumamente improbable. Si se usa un LOAEL, el UF debe ser superior a la unidad (1,0) y debe ser apropiado para generar su conversión en un NOAEL. Si se identifican el NOAEL y LOAEL de datos obtenidos de animales, se asignan valores de UF apropiados a la extrapolación en valores UL para seres humanos. Si no se conocen efectos adversos, es posible usar estos procedimientos para identificar un HOI.

Obtención del UL a través de la evaluación de riesgos: El UL de una vitamina o un mineral se podría calcular a través de la evaluación de riesgos de la siguiente forma:

$$UL = NOAEL \div UF \text{ (o } UL = LOAEL \div UF).$$

Si el HOI se basa en datos escasos, es posible usar un procedimiento similar para ajustar la incertidumbre a ese valor; sin embargo, si el conjunto de datos total es amplio (p. ej., vitamina B₁₂), la ausencia de un efecto adverso en cualquier ingesta respalda el argumento de que no es necesario hacer una corrección debido a la incertidumbre (es decir, el UF debe ser igual a 1,0). Para abordar la incertidumbre en el caso de todos los nutrientes con conjuntos de datos extensos que incluyan varios estudios clínicos en los que se administre un rango de dosis, los datos se deben disponer en orden decreciente de ingesta y, a continuación, basta con seleccionar la tendencia descendente hasta la confianza en los datos para justificar la selección de un NOAEL o HOI con un UF igual a 1,0. En el capítulo sobre vitamina D, se brinda un ejemplo.

Metodología de la Comisión Europea

El Comité Científico sobre Alimentación (SCF) se constituyó en 1974 con el objetivo de brindar a la Comisión Europea asesoría científica sobre la seguridad de los alimentos. En 2002, después de la creación de la Autoridad Europea sobre Seguridad Alimentaria (EFSA), se transfirió el mandato. La EFSA brinda asesoría científica independiente y comunicación sobre los riesgos existentes y emergentes.

El SCF y la EFSA han publicado los valores de UL de varias vitaminas y minerales, con una metodología similar a la desarrollada por el IOM, cuya primera publicación tuvo lugar en 1997. La Directiva de Suplementos Alimentarios de la CE exige la identificación de cantidades máximas para los suplementos a partir de evaluaciones de riesgo que, al menos de forma nominal, deriven de la ingesta total de todas las fuentes. La CE todavía no ha publicado un método para deducir los valores máximos de los suplementos (hasta septiembre de 2012). Sin embargo, el abordaje especificado en la directiva debería incluir los siguientes pasos.

Paso 1: El Paso 1 incluye lo siguiente: (1) Usar los valores de UL del SCF o de la EFSA identificados a través de un método de UL casi idéntico al desarrollado por el IOM y (2) considerar las ingestas de otras fuentes dietéticas.

Paso 2: Al aplicar el Paso 1, se deben tener en cuenta las ingestas de referencia de la población (presuntamente, la RDA o un valor equivalente), pero la CE todavía no ha publicado un método para identificar o aplicar este criterio (hasta

septiembre de 2012). Dos asociaciones de la industria han propuesto que se use la RDA, junto con los valores de UL y las ingestas de todas las fuentes de alimentos, para calcular un índice de seguridad de la población que permita clasificar los nutrientes en tres categorías con tres niveles diferentes de regulación y supervisión.

El CRN sugiere que podrían usarse las ingestas de referencia de la población referidas en el Paso 2 para garantizar que la evaluación de riesgos y la identificación de otras ingestas no sean excesivamente conservadoras, es decir, que no generen un UL y un valor máximo de suplemento inferiores a la RDA.

La propuesta de la CE parece indicar la necesidad de identificar los valores máximos para los suplementos y los alimentos fortificados como la diferencia entre el UL y la ingesta de otras fuentes. Es decir, el máximo del suplemento sería el UL menos la ingesta prevista de los alimentos convencionales. La CE todavía no ha propuesto cómo asignará la diferencia entre el UL y la ingesta no fortificada a las fracciones de suplementos y fortificación aumentada, ni a las variaciones en la ingesta prevista entre distintos países o patrones. Se ha informado que la CE está desarrollando un método que permitirá establecer los "valores máximos" dietéticos al aplicar las evaluaciones de riesgo diseñadas por la EFSA, pero no ha hecho lo mismo con los nutrientes. Estos valores, con su correspondiente análisis, se agregarán a las futuras ediciones cuando esté disponible esta información.

Metodología del EVM

Las evaluaciones de riesgo del informe del EVM sobre la seguridad de las vitaminas y los minerales se basan en el método de UL desarrollado por el IOM, pero asignan el término *nivel máximo de seguridad* (SUL) a los valores que derivan de este método. El EVM declaró que, para la mayoría de los nutrientes, las bases de datos no fueron suficientes para definir un SUL; por lo tanto, se identificó un nivel orientativo (GL). Sin embargo, el GL con frecuencia se deducía y usaba para evaluar la seguridad global y para analizar las opciones de políticas al igual que con un valor de SUL. A diferencia de las opiniones del CRN, el EVM usó datos obtenidos de animales para identificar algunos valores de SUL basándose totalmente en datos de animales de alta calidad, a pesar del grado considerable de incertidumbre inherente a la extrapolación cuantitativa de la información animal a los seres humanos.

En el caso de algunos nutrientes, el informe del EVM incluso recomienda la administración de riesgos para los suplementos. Podría ser posible usar un valor de seguridad que se base en los efectos de la ingesta suplementaria para identificar el contenido máximo de los productos comercializados y regulados como suplementos. De hecho, la mayoría de los valores de SUL y GL identificados por el EVM se basaron en la ingesta de suplementos. En estos casos, el EVM usa los datos de ingestas típicas de alimentos junto con el SUL o GL de los suplementos para calcular los valores de una ingesta total. Además, el EVM declara explícitamente que asume el consumo diario durante toda la vida adulta (desde los 16 años hasta la muerte), mientras que el IOM, el SCF y la EFSA no brindan información explícita sobre este tema en relación con todos los nutrientes.

Metodologías para determinar la seguridad de los suplementos: resumen

La premisa en que se basa este libro sugiere que el análisis de seguridad de los suplementos dietéticos se determina más eficientemente caso por caso a través de una evaluación de riesgos del contenido apropiado de nutrientes, pero no como múltiplos arbitrarios de la RDA. Las evaluaciones científicas que se usan para identificar los niveles de ingesta apropiados (las RDA o sus equivalentes) no son totalmente adecuadas para identificar los riesgos. Las evaluaciones de riesgos de contenido apropiado de nutrientes incorporan una metodología reconocida internacionalmente y se fundamentan en sólidos principios toxicológicos.

La evaluación de riesgos de contenido apropiado de nutrientes requiere un análisis de la seguridad para identificar un riesgo casualmente relacionado con una ingesta excesiva, analizar la relación entre la dosis y la respuesta correspondiente a un riesgo identificado, considerar la incertidumbre y, finalmente, deducir un nivel suplementario que no solo sea seguro sino que también incluya un margen razonable de seguridad.

En la identificación de un riesgo relacionado con el consumo excesivo de un nutriente, se debe proceder con precaución para distinguir entre los efectos que conllevan un riesgo genuino y aquellos que son meramente una molestia. Por ejemplo, una persona podría manifestar un leve malestar gastrointestinal si toma un suplemento en ayunas. Esto no debe considerarse equivalente al riesgo de una consecuencia grave, como la toxicidad hepática. Además, la irritación en la piel que puede producir el ácido nicotínico es verdaderamente una molestia, pero no

genera patologías conocidas. Sin embargo, el IOM, el SCF o la EFSA de la CE y el EVM usaron esta irritación como efecto crítico para establecer el UL o valores equivalentes. (Para obtener más información, véase el capítulo "Niacina").

Evaluación de seguridad directa de la ingesta de suplementos

Si se dispone de datos apropiados sobre la ingesta de suplementos de una vitamina o un mineral específicos, es posible determinar la seguridad mediante la evaluación de los riesgos directamente en función de esa información, según se ilustra en el informe del EVM. Si se identifica una relación entre la dosis y la respuesta de la ingesta suplementaria a partir de datos sólidos y se la analiza de forma conservadora, no se requiere un factor adicional de incertidumbre (es decir, el UF implícito es igual a 1,0). En el caso de algunos nutrientes, los datos del NOAEL o HOI se relacionan con el uso de *cantidades suplementarias* de la vitamina o del mineral, más allá de las cantidades que aporta la dieta; en consecuencia, esos datos no requieren una consideración adicional de las cantidades que aporta el consumo de alimentos convencionales.

Las ingestas previstas de la mayoría de los nutrientes que provienen de alimentos convencionales no invalidan este abordaje por dos motivos principales: (1) la ingesta es frecuentemente reducida en comparación con el UL o HOI (p. ej., en el caso de la vitamina B₁₂) o (2) se dispone de pruebas fidedignas sobre la seguridad de las cantidades suplementarias del nutriente consumido en alimentos convencionales (p. ej., en el caso del selenio). Estas consideraciones se tienen en cuenta en cada una de las secciones de los nutrientes específicos.

Método indirecto o diferencial de seguridad de los suplementos

Si no se dispone de datos apropiados sobre las ingestas suplementarias de una vitamina o de un mineral, es posible usar un procedimiento *diferencial*, similar al identificado por la CE. El método diferencial implica lo siguiente:

- Determinar el UL u HOI de la ingesta total de todas las fuentes.
- Identificar las ingestas típicas de los alimentos convencionales a partir de encuestas sobre la ingesta apropiada de alimentos y tablas de composición de los alimentos. Aquí deben tenerse en cuenta los alimentos fortificados. Existe una gran controversia en torno a la selección y la administración de los datos sobre las ingestas. ¿Qué fuente de datos es apropiada? ¿Qué percentil de la ingesta debe considerarse?
- Calcular el UL de los suplementos como una diferencia. Este método todavía no logra resolver el debate sobre cómo asignar esta diferencia entre la complementación y la fortificación, y sobre cómo dar cuenta de esa diferencia en la composición y los patrones dietéticos.

Características de la metodología de seguridad del CRN

El abordaje del CRN, según se describió anteriormente, incorpora los elementos básicos de los métodos desarrollados por el IOM y por la FAO/OMS. En el caso de algunos nutrientes, los métodos del CRN y EVM son los mismos; en otros, las dos

entidades usan abordajes diferentes. Los puntos de partida principales del CRN respecto de los tres abordajes incluyen lo siguiente.

- El CRN concede prevalencia a los datos sobre los efectos de las ingestas *suplementarias*, en lugar de las ingestas totales; por lo tanto, se elimina la necesidad de corregir la ingesta que aportan los alimentos convencionales.
- La CRN concede mayor prevalencia al uso de datos obtenidos de seres humanos, en lugar de los datos de animales; en consecuencia, se evitan las incertidumbres que conlleva la extrapolación entre las dos especies.
- El CRN concede mayor prevalencia a los datos obtenidos de estudios clínicos en seres humanos, si hubiera, pero también usa datos epidemiológicos.
- El CRN concede mayor prevalencia a identificar los valores del NOAEL, en lugar de los LOAEL; por lo tanto, elimina la incertidumbre relacionada con la extrapolación descendente a partir del LOAEL.
- El CRN considera únicamente los efectos que representan un verdadero riesgo (es decir, un riesgo perjudicial para la salud), en lugar de efectos molestos.
- El CRN usa preferencialmente evidencia directa de efectos adversos, si hubiera, en lugar de marcadores bioquímicos u otros indicadores indirectos.
- El CRN utiliza el historial de datos usados, si fuera necesario, para identificar un HOI o UL cuando no se han identificado efectos adversos de un nutriente en seres humanos. Este abordaje depende de la experiencia previa en humanos si es coherente con la evidencia científica que respalda que algunos nutrientes incluyen una indicación de un orden elevado de seguridad.
- El CRN selecciona de forma conservadora los valores del NOAEL en seres humanos que permiten justificar la selección de un UF igual a 1,0; por lo tanto, se elimina la necesidad de seleccionar un valor numérico específico.

- El CRN reconoce que el uso de suplementos es una elección independiente del consumidor y no impone una mayor ingesta sobre quienes no los usan. Esto es opuesto a los programas de fortificación de alimentos que le exigen al consumidor verificar detalladamente las etiquetas de los productos para poder obtener o evitar una mayor ingesta de nutrientes.

Referencias

Codex Alimentarius Commission. 2010. *Procedural Manual of the Codex Alimentarius Commission*. 19th ed. Rome: World Health Organization.