

# Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios - 2

## Miembros del Comité Científico

Manuel Barat Baviera, María Antonia Ferrús Pérez, Guillermina Font Pérez, Arturo Hardisson de la Torre, Antonio Herrera Marteache, Félix Lorente Toledano, Ascensión Marcos Sánchez, Amelia Marti del Moral, María Rosario Martín de Santos, M<sup>o</sup> Rosa Martínez Larrañaga, Antonio Martínez López, Emilio Martínez de Victoria Muñoz, Cristina Nerín de la Puerta, Gaspar Pérez Martínez, Catalina Picó Segura, Rosa María Pintó Solé, Antonio Pla Martínez, José Luis Ríos Cañavate, Jordi Salas Salvadó, Jesús Simal Gándara

## Secretario Técnico

Vicente Calderón Pascual

Número de referencia: AESAN-2013-004

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 20 de noviembre de 2013

## Grupo de Trabajo

Emilio Martínez de Victoria Muñoz (Coordinador)  
Amelia Marti del Moral  
M<sup>o</sup> Rosa Martínez Larrañaga  
Catalina Picó Segura  
José Luis Ríos Cañavate  
Ricardo López Rodríguez (AESAN)

## Resumen

En España los complementos alimenticios están regulados por el Real Decreto 1487/2009 que traspuso a la legislación española la Directiva 2002/46/CE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios. Sin embargo, actualmente sólo está regulado el uso de vitaminas y minerales por lo que el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) abordó en el informe aprobado en su sesión plenaria de 28 de noviembre de 2012 las condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios de cara a su inclusión en un nuevo anexo III del Real Decreto 1487/2009.

A la vista de algunas observaciones realizadas a las propuestas que evaluó el Comité en su anterior informe, se ha elaborado una nueva propuesta de la AESAN en la que se incrementan algunas cantidades máximas diarias o se incluyen sustancias relacionadas con las evaluadas anteriormente. Las ocho sustancias o grupos de sustancias propuestas por la AESAN son: aminoácidos ramificados, L-histidina, L-glutamina, ubiquinol, ácido linoleico y ácido alfa-linolénico, mioinositol, quercetina y rutina.

El Comité Científico ha valorado cada propuesta y ha concluido, en cada caso, si la presentada por la AESAN era aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio. En ningún caso, la evaluación realizada supone un aval de la eficacia de las sustancias y dosis valoradas.

## Palabras clave

Complementos alimenticios, aminoácidos, ubiquinol, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, mioinositol, quercetina, rutina.

## Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the use conditions for certain substances other than vitamins and minerals in food supplements - 2.

### Abstract

In Spain, food supplements are regulated by Royal Decree 1487/2009, which transposes into the Spanish law the Directive 2002/46/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. However, only the use of vitamins and minerals is currently regulated. Therefore the Scientific Committee of Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN), in its report approved on 28 November 2012, dealt with the conditions that certain substances other than vitamins, minerals and plants should meet to be used in food supplements, and in order to be included in a new annex III of Royal Decree 1487/2009.

In view of the observations made to the proposals already assessed by the Committee in its previous report, a new proposal has been elaborated by AESAN. This new proposal includes the increase of certain maximum daily quantities or substances related with those previously assessed. The eight substances or groups of substances proposed by AESAN are: Branched-chain amino acids, L-histidine, L-glutamine, ubiquinol, linoleic acid and alpha-linolenic acid, myo-inositol, quercetin and rutin.

The Scientific Committee has assessed each proposal and has stated, in each case, whether the proposal submitted by the AESAN is acceptable for its use as a food supplement, from a safety point of view. In no event is the assessment intended as a guarantee of the efficiency of the substances and the doses assessed.

### Key words

Food supplements, amino acids, ubiquinol, linoleic acid, alpha-linolenic acid, myo-inositol, quercetin, rutin.

## Introducción

El Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) abordó en el informe aprobado en su sesión plenaria de 28 de noviembre de 2012 las condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios.

El Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios sólo contempla actualmente a las vitaminas y minerales entre las sustancias autorizadas para la fabricación de los complementos alimenticios en España. La falta de regulación relativa a la fabricación en España de complementos alimenticios que contengan sustancias distintas de vitaminas y minerales impide su fabricación a nivel nacional, aunque no su comercialización a través de la autorización obtenida en otro Estado miembro y el correspondiente reconocimiento mutuo. Por ello, la AESAN hizo una primera propuesta relativa a determinadas sustancias distintas de vitaminas y minerales para ser utilizadas en la fabricación de complementos alimenticios y sus correspondientes cantidades máximas diarias de cara a su inclusión en un nuevo anexo III del Real Decreto 1487/2009.

A la vista de algunas observaciones realizadas a estas propuestas ya evaluadas por el Comité por algunas comunidades autónomas y sectores implicados, se ha elaborado una nueva propuesta de la AESAN en el que se incrementan algunas cantidades máximas diarias o se incluyen sustancias relacionadas con las evaluadas en el anterior informe.

Por todo ello, la Dirección Ejecutiva de la AESAN ha solicitado al Comité Científico que realice una valoración de una propuesta de autorización de la utilización de determinadas sustancias distintas de vitaminas y minerales en la fabricación de complementos alimenticios tanto en lo referido a las cantidades máximas diarias propuestas como en cuanto a la pertinencia de su autorización.

## Aminoácidos ramificados (L-isoleucina + L-leucina + L-valina)

### 1. Propuesta

La AESAN propone una cantidad máxima diaria de la suma de L-isoleucina, L-leucina y L-valina de 5,45 g. Dicha propuesta se basa en que la suma de las dosis máximas individuales, valoradas anteriormente para cada aminoácido por el Comité Científico de la AESAN en un informe anterior (AESAN, 2012), suman 5,45 g (isoleucina (1,5 g) + leucina (3 g) + valina (1,95 g) = 5,45 g).

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se destacaba que los estudios de toxicidad aguda y subaguda llevados a cabo en ratas usando aminoácidos de cadena ramificada (en la proporción 2,1:1:1,2 para L-leucina:L-isoleucina:L-valina) indicaban que la dosis media letal aguda es superior a 10 g de aminoácidos de cadena ramificada/kg p.c. (Okazaki et al., 1989), mientras que los estudios de toxicidad crónica, en ratas, indican que dosis de 2,5 g/kg p.c./día durante 3 meses o 1,25 g/kg p.c./día durante 1 año, no tenían efecto tóxico alguno (Okazaki et al., 1989). En humanos, la mayoría de los estudios de suplementación deportiva han usado dosis superiores a 5 g totales de aminoácidos de cadena ramificada, sin encontrar efectos tóxicos (Shimomura et al., 2004). Asimismo, no se han observado efectos perjudiciales para la salud tras administrar un total de 14,4 g de aminoácidos de

cadena ramificada, durante 30 días (DeLorenzo et al., 2003). Además, su uso por vía enteral, a dosis de 240 mg/kg p.c./día durante 6 meses, en pacientes con encefalopatía hepática, sepsis o politraumatismos, no produjo toxicidad o efecto adverso alguno (Baker, 2005).

No obstante, se ha observado una disminución de los contenidos de L-metionina y aminoácidos aromáticos en base a un estudio llevado a cabo con cinco personas a las que se administró una única dosis aguda de 5 g de aminoácidos de cadena ramificada (en las proporciones 1:2,3:1,2 para la L-isoleucina:L-leucina:L-valina). Además, se observó un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de insulina, sin que esto afecte a la glucemia o a los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (Zhang et al., 2011). Asimismo, el Comité Científico de la Agencia Noruega de Seguridad Alimentaria establece que los aminoácidos de cadena ramificada presentan un riesgo moderado produciéndose cambios en los biomarcadores, pero sin que haya efectos perjudiciales para la salud (VKM, 2011). Además, no establece un nivel máximo tolerable de ingesta, debido a que no existen estudios de toxicidad en humanos para sentar esas bases.

### 3. Conclusión

El Comité Científico evaluó recientemente una cantidad máxima diaria de 5 g para la suma de L-isoleucina, L-leucina y L-valina considerándola aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio no debiendo ser consumidos estos aminoácidos por mujeres embarazadas, niños, ni durante periodos prolongados de tiempo sin control médico. Señalaba además que, según distintos estudios, niveles de ingesta hasta tres veces superiores a las recomendaciones de consumo, en sujetos adultos sanos, son bien tolerados.

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de una cantidad máxima diaria de la suma de L-isoleucina, L-leucina y L-valina de 5,45 g es aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio manteniendo además la advertencia respecto a que no deben ser consumidos estos aminoácidos por mujeres embarazadas, niños, ni durante periodos prolongados de tiempo sin control médico.

### Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- Baker, H.D. (2005) Tolerance for branched-chain amino acids in experimental animals and humans. *Journal of Nutrition*, 135, pp: 1.585S-1.590S.
- DeLorenzo, A., Petroni, M.L., Masala, S., Melchiorri, G., Pietrantonio, M., Perriello, G. y Andreoli, A. (2003). Effect of acute and chronic branched-chain amino acids on energy metabolism and muscle performance. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, 16, pp: 291-297.
- Okazaki, S., Hatakeyama, K., Tamura, K., Tsufuhisa, S. y Shiotani, S. (1989). Acute and subacute toxicity study of BCAA in rats. *Clinical reports*, 23, pp: 1.843-1.862.
- Shimomura, Y., Murakami, T., Nakai, N., Nagasaki, M. y Harris, R.A. (2004). Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *Journal of Nutrition*, 134, pp: 1.583S-1.587S.
- VKM (2011). Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk categorisation of 30 amino acids and amino acid

compounds. Disponible en: [http://www.english.vkm.no/eway/default.aspx?pid=278&trg=Content\\_6444&Main\\_6359=6582:0:31,2557&6606=6597:4&Content\\_6444=6393:1899169::0:6597:24::0:0](http://www.english.vkm.no/eway/default.aspx?pid=278&trg=Content_6444&Main_6359=6582:0:31,2557&6606=6597:4&Content_6444=6393:1899169::0:6597:24::0:0) [acceso: 26-09-13].

Zhang, Y., Kobayashi, H., Matawari, K., Sato, J., Bajotto, G., Kitaura, Y. y Shimomura, Y. (2011). Efectos of branched-chain amino acids supplementation on plasma concentration of free amino acids, insulin and energy substrates in young men. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 57, pp: 114-117.

## L-histidina

### 1. Propuesta

La AESAN ha propuesto una cantidad máxima diaria de 1,12 g de L-histidina. La propuesta se basa en que el Reglamento (CE) N° 953/2009 (UE, 2009) incluye a la L-histidina entre las sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial. En Bélgica la L-histidina está autorizada en complementos alimenticios sin haberse establecido una cantidad máxima diaria (Bélgica, 1992). En Italia está autorizada en complementos alimenticios (propuesta legislativa) una cantidad máxima diaria de 1,12 g de L-histidina (Italia, 2012).

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se indicaba que en el caso de los estudios en animales, la administración de L-histidina por inyección intraperitoneal o intravenosa provoca cambios en el contenido de aminoácidos en el cerebro (Oishi et al., 1989) y de histamina (Schwartz et al., 1972), en ratas provoca una disminución en la actividad locomotora tras recibir una inyección intraperitoneal de L-histidina (250 mg/kg p.c.) (Dutra-Filho et al., 1989) y se ha observado un "comportamiento extraño" en ratas a las que se le había administrado L-histidina a la concentración de 400 a 800 mg/kg p.c. por vía intraperitoneal. Estos efectos no han sido señalados en ratas que a las que se les había suministrado L-histidina por vía oral.

Dietas de bajo contenido proteico enriquecidas con L-histidina, administradas a ratas, durante 3 a 4 semanas, provocan pérdidas significativas de peso al cabo de algunos días. Sin embargo, los efectos disminuyen cuando se añaden a la dieta cantidades crecientes de proteínas de calidad elevada (Benevenga y Steele, 1984).

En estudios en ratas alimentadas durante cortos periodos de tiempo (7 a 46 días), con entre 2 y 4 g/kg p.c./día de L-histidina se ha observado un retraso en el crecimiento, hepatomegalia e hipercolesterolemia (Solomon y Geison, 1978) (Harvey et al., 1981) (Ohmura et al., 1986) (Hitomi-Ohmura et al., 1992). Harvey et al. (1981) señalaron reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas de cobre y cinc y una disminución del contenido de cobre en hígado de ratas tras recibir, durante 46 días, dietas que contenían un 8 % de L-histidina (~4 g/kg p.c.).

Se estudió la toxicidad a largo plazo y la carcinogenicidad del monohidrato de L-histidina (HMHC) en 50 ratas macho y 50 ratas hembra (Ikezaki et al., 1996). A las ratas macho se les administraron dietas que contenían 0,47 y 0,96 g/kg p.c./día de HMHC durante 104 semanas; y a las hembras 0,56 y 1,1 g/kg p.c./día durante el mismo período de tiempo. No se observaron aumentos significativos en la aparición de tumores relacionados con el tratamiento cuando se comparó con controles apareados. Tampoco se mencionaron cambios neoplásicos ni en los grupos control ni en tratamiento. En las ratas macho que

recibieron 0,96 g of HMHC/kg p.c./día se observaron aumentos en el recuento de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina y hematocrito. No se observaron pruebas granuloma espermático en ratas macho que recibieron bien sea 1,6 g de HMHC/kg p.c./día durante 13 semanas o 0,97 g/kg p.c./día durante 104 semanas (Ikezaki et al., 1996).

Respecto a los efectos adversos en humanos se indicaba que no se han observado efectos adversos como consecuencia de la terapia con L-histidina (Pinals et al., 1977), aunque no está claro cuáles fueron los efectos adversos examinados.

De forma similar en un ensayo llevado a cabo por Blumenkrantz et al. (1975) no se mencionaron efectos adversos, aunque del informe tampoco se desprende cuáles se examinaron. Los estudios de los efectos de la L-histidina sobre la agudeza del gusto y el olfato han dado resultados contradictorios. Henkin et al. (1975) señalan una disminución de la agudeza en ambos sentidos en seis pacientes a los que administraron de 8 a 65 g de L-histidina/día, durante 24 días. A la vista del aumento en la excreción urinaria de cinc y de la disminución de su concentración sérica, los autores postulan que los efectos de la administración de L-histidina se deben a un estado deficitario de cinc. En otro estudio en el que se administró a ocho hombres sanos 4 g de L-histidina/día, durante 2 semanas no se mencionan efectos sobre la agudeza del olfato o el gusto (Schechter y Prakash, 1979). Lo mismo ocurrió en la administración de dosis orales de L-histidina, comprendidas entre 24 y 64 g/día, durante 4 semanas. Sin embargo, incluso a la dosis más baja (4 g/día) observaron efectos adversos tales como dolor de cabeza, debilidad, sopor y náusea, mientras que a las más elevadas (24 y 64 g/día) se informó de anorexia, sensación de dolor en los ojos y cambios en la agudeza visual en dos mujeres (Geliebter et al., 1981). En niños que recibían nutrición parenteral total se menciona un incremento del 70 % en la excreción urinaria de cinc cuando el fluido contiene 165 mg de L-histidina/kg p.c./día, frente a los 95 mg de L-histidina/kg p.c./día de los controles. A pesar de tratarse de una administración parenteral proporciona pruebas adicionales de que en los humanos una ingesta de L-histidina en exceso puede provocar interacciones L-histidina/cinc, cuyo resultado es un estado deficitario en cinc (Zlotkin, 1989).

En lo que respecta a la evaluación de la dosis-respuesta se concluía que los datos científicos disponibles no son adecuados para derivar un UL para la ingesta oral crónica de L-histidina de los complementos alimenticios.

### 3. Conclusión

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de la AESAN de una cantidad máxima diaria de 1,12 g de L-histidina es aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio.

### Referencias

AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.

- Bélgica (1992). Arrêté royal du 3 mars 1992 concernant la mise dans le commerce de nutriments et des denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés (Mon. 15.IV.1992).
- Benevenga, N.J. y Steele, R.D. (1984). Adverse effects of excessive consumption of amino acids. *Annual Review of Nutrition*, 4, pp: 157-181.
- Blumenkrantz, M.J., Shapiro, D.J., Swendseid, M.E. y Kopple, J.D. (1975). Histidine supplementation for treatment of anaemia of uraemia. *British Medical Journal*, 2, pp: 530-533.
- Dutra-Filho, C.S., Wannmacher, C.M., Pires, R.F., Gus, G., Kalil, A.M. y Wajner, M. (1989). Reduced locomotor activity of rats made histidinemic by injection of histidine. *Journal of Nutrition*, 119, pp: 1.223-1.227.
- Geliebter, A.A., Hashim, S.A. y Van Itallie, T.B. (1981). Oral L-histidine fails to reduce taste and smell acuity but induces anorexia and urinary zinc excretion. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, pp: 119-120.
- Harvey, P.W., Hunsaker, H.A. y Allen, K.G. (1981). Dietary L-histidine-induced hypercholesterolemia and hypocupremia in the rat. *Journal of Nutrition*, 111, pp: 639-647.
- Henkin, R.I., Patten, B.M., Re, P.K. y Bronzert, D.A. (1975). A syndrome of acute zinc loss. Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. *Archives of Neurology*, 32, pp: 745-751.
- Hitomi-Ohmura, E., Amano, N., Aoyama, Y. y Yoshida, A. (1992). The effect of a histidine excess diet on cholesterol synthesis and degradation in rats. *Lipids*, 27, pp: 755-760.
- Ikezaki, S., Nishikawa, A., Furukawa, F., Enami, T., Mitsui, M., Tanakamaru, Z., Kim, H.C., Lee, I.S., Imazawa, T. y Takahashi, M. (1996). Long-term toxicity/carcinogenicity study of L-histidine monohydrochloride in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 34, pp: 687-691.
- Italia (2012). Ministry of Labour, Health and Social Policies. Regulation of use of substances other than vitamins and minerals in food supplements.
- Ohmura, E., Aoyama, Y. y Yoshida, A. (1986). Changes in lipids in liver and serum of rats fed a histidine-excess diet or cholesterol-supplemented diets. *Lipids*, 21, pp: 748-753.
- Oishi, R., Furuno, K., Gomita, Y., Araki, Y. y Saeki, K. (1989). Effect of acute treatment of mice with L-histidine on the brain levels of amino acids. *Japanese Journal of Pharmacology*, 49, pp: 143-146.
- Pinals, R.S., Harris, E.D., Burnett, J.B. y Gerber, D.A. (1977). Treatment of rheumatoid arthritis with L-histidine: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Rheumatology*, 4, pp: 414-419.
- Schwartz, J.C., Lampart, C. y Rose, C. (1972). Histamine formation in rat brain in vivo: Effects of histidine loads. *Journal of Neurochemistry*, 19, pp: 801-810.
- Schechter, P.J. y Prakash, N.J. (1979). Failure of oral L-histidine to influence appetite or affect zinc metabolism in man: A double-blind study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32, pp: 1.011-1.014.
- Solomon, J.K. y Geison, R.L. (1978). Effect of excess dietary L-histidine on plasma cholesterol levels in weanling rats. *Journal of Nutrition*, 108, pp: 936-943.
- UE (2009). Reglamento (CE) N° 953/2009 de la Comisión, de 13 de octubre de 2009, sobre sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial. DO L 269 de 14 de octubre de 2009, pp: 9-19.
- Zlotkin, S.H. (1989). Nutrient interactions with total parenteral nutrition: Effect of histidine and cysteine intake on urinary zinc excretion. *The Journal of Pediatric*, 114, pp: 859-864.

## L-glutamina

### 1. Propuesta

La AESAN propone una cantidad diaria máxima de 5 g de L-glutamina. Esta propuesta se basa en que en Italia la L-glutamina está autorizada en complementos alimenticios (propuesta legislativa) sin haberse establecido una cantidad máxima diaria (Italia, 2012).

Asimismo, el Panel NDA (*Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies*) de EFSA (*European Food Safety Authority*) ha publicado dos informes (EFSA, 2009, 2011) sobre los beneficios solicitados para la glutamina, en los que las dosis propuestas oscilaban entre 50 y 900 mg/kg de peso corporal y día, o bien de 100 mg a 5 g por ración o por día.

## 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se indicaba que existían numerosos estudios sobre el uso de L-glutamina como complemento alimenticio, pero solo cuatro habían sido diseñados con el objetivo de evaluar su seguridad (Garlick, 2001). De estos estudios se concluía que la L-glutamina es segura en adultos y neonatos pero no se dispone de datos que permitan identificar uno o varios efectos adversos. Los estudios realizados no han permitido establecer un NOAEL para la L-glutamina (Garlick, 2001). Las dosis máximas empleadas en los escasos estudios realizados han sido 0,3 g/kg p.c. en una sola dosis oral o 0,57 g/kg p.c. por vía intravenosa, durante 30 días. Existe además un estudio que ha llegado a emplear entre 20-40 g/día, pero solo durante 24 horas. No obstante, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones: i) no hay estudios de ningún tipo sobre el uso de L-glutamina en sujetos sanos durante períodos largos de tiempo; ii) los estudios siempre se han hecho en pacientes muy controlados desde el punto de vista médico; iii) hay que considerar la susceptibilidad individual, ya que hay un estudio que demuestra intolerancia a la L-glutamina a dosis de 0,1-1,0 g/kg p.c./ día, en casos de su uso para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (Akobeng et al., 2000); iv) no hay datos de toxicidad en ancianos, en los que dosis altas de L-glutamina podrían dificultar el procesamiento hepático y renal, de una carga de nitrógeno aumentada; y v) la L-glutamina se metaboliza a glutamato y amoníaco, compuestos que tienen efectos neurológicos adversos, por lo que se deberían hacer estudios sobre sus posibles efectos psicológicos y sobre el comportamiento. Asimismo, el Comité Científico de la Agencia Noruega de Seguridad Alimentaria ha establecido que la L-glutamina presenta un riesgo bajo al no producirse cambios en los biomarcadores ni existir efectos perjudiciales para la salud (VKM, 2011).

## 3. Conclusión

El Comité Científico considera que no se han detectado efectos adversos tanto en los estudios de seguridad realizados con la L-glutamina como en su uso a dosis altas en nutrición clínica. Por tanto, y aunque no se ha evaluado la seguridad de la L-glutamina en sujetos sanos y en administraciones crónicas, este Comité Científico concluye que en función de la información disponible en la actualidad, y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de AESAN de una cantidad máxima diaria de 5 g de L-glutamina es aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio.

## Referencias

AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.

- Akobeng, A.K., Miller, V., Stanton, J., Elbradi, A.M. y Thomas, A.G. (2000). Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30, pp: 78-84.
- EFSA (2009). European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to glutamine and immune health (ID 733) and integrity of the intestinal lining and normal intestinal permeability (ID 1602) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061. *The EFSA Journal*, 7 (9), pp: 1.235.
- EFSA (2011). European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-glutamine and growth or maintenance of muscle mass (ID 719, 722, 3185), faster restoration of muscle glycogen stores after strenuous exercise (ID 434, 699, 701, 723, 1569), skeletal muscle tissue repair (ID 721), maintenance of normal neurological function (ID 662, 700), increased attention (ID 700, 1570), improvement of working memory (ID 700, 1570), maintenance of defence against pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 452), gut protein synthesis (ID 701), decreasing gut permeability (ID 701), and stimulating immunological responses (ID 1568) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061. *The EFSA Journal*, 9 (6), pp: 2.225.
- Garlick, P.J. (2001). Assessment of the safety of glutamine and other amino acids. *Journal of Nutrition*, 131, pp: 2.556S-2.561S.
- Italia (2012). Ministry of Labour, Health and Social Policies. Regulation of use of substances other than vitamins and minerals in food supplements.
- VKM (2011). Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk categorisation of 30 amino acids and amino acid compounds. Disponible en: [http://www.english.vkm.no/eway/default.aspx?pid=278&trg=Content\\_6444&Main\\_6359=6582:0:31,2557&6606=6597:4&Content\\_6444=6393:1899169::0:6597:24::0:0](http://www.english.vkm.no/eway/default.aspx?pid=278&trg=Content_6444&Main_6359=6582:0:31,2557&6606=6597:4&Content_6444=6393:1899169::0:6597:24::0:0) [acceso: 30-09-12].

## Ubiquinol

### 1. Propuesta

La AESAN propone una cantidad máxima diaria de 200 mg de ubiquinol. En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se destacaba que la ubiquinona (forma no reducida de la CoQ10) es transformada en ubiquinol en el enterocito, antes de ser liberada a la circulación linfática. Además, alrededor del 95 % de la CoQ10 circulante está en forma de ubiquinol. Por este motivo, en los últimos años se han comercializado gran cantidad de complementos dietéticos de CoQ10 reducida (ubiquinol). Asimismo, se ha podido comprobar que este compuesto reducido se absorbe mejor que la ubiquinona y tras su ingestión las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son superiores a las obtenidas tras la ingesta de ubiquinona a dosis semejantes, en cualquiera de sus formas galénicas y para dosis bajas, medias y altas. En el caso de dosis altas, la eficacia se incrementa si se administra la dosis partida en dos tomas (Bhagavan y Chopra, 2007).

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se destacaba que tanto la seguridad de la ubiquinona como del ubiquinol ha sido estudiada por diferentes autores teniendo en cuenta que es una molécula que se encuentra de forma natural en nuestro organismo. Los estudios realizados con CoQ10, en cualquiera de sus formas se han basado en los métodos del Consejo para una Nutrición Responsable (CRN) (Hathcock, 2004) que incluye las características de la determinación de un valor UL del *US Food and Nutrition Board* (FNB) y también la modificación del nivel seguro observado (OSL) adoptado como la mayor ingesta observada (HOI) por la *FAO/OMS* (Organización de las Naciones

Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud). Puesto que los datos disponibles de distintos ensayos clínicos en humanos, aleatorizados y controlados por placebo, de suficiente tamaño y duración, no establecían efectos adversos se utilizó en lugar del NOAEL o el LOAEL para establecer el UL (NOAEL/UF), el OSL del CRN y el HOI de FAO/OMS. No se ha observado un patrón sistemático de efectos adversos con dosis relativamente altas en enfermos de Parkinson (2 400 mg, 1 200 mg y 600 mg). En otros estudios tampoco se han observado efectos con rangos de dosis entre 390-100 mg/día en individuos sanos y con distintas patologías (Hathcock y Shao, 2006). En algunos estudios se observó la aparición de náuseas, ardor de estómago, malestar gástrico o efectos relacionados a dosis de 600 mg en cardiopatas y 1 200 mg en Huntington y 120-180 mg en angina de pecho, en HFD e infartados y 60 mg en sujetos con oligospermia. Sin embargo, muchos de estos trastornos aparecían también en el grupo placebo no existiendo diferencias significativas. Los estudios de toxicidad en animales han permitido establecer una IDA de 12 mg/kg p.c./día. Tampoco se han encontrado efectos genotóxicos (Hidaka et al., 2008). La CoQ10 no presenta efectos agudos, subagudos, crónicos o reproductivos y del desarrollo a las dosis propuestas (Hosoe et al., 2007) (Hidaka et al., 2008). No se dispone de información suficiente sobre la seguridad del uso de la CoQ10 durante el embarazo y la lactancia.

### 3. Conclusión

El Comité Científico evaluó recientemente una cantidad máxima diaria de 200 mg para la coenzima Q10 o ubiquinona concluyendo que los estudios toxicológicos realizados no habían mostrado efectos adversos. Por ello, y considerando que se ha establecido el OSL en 1 200 mg/día, el Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de la AESAN de una cantidad máxima diaria de 200 mg de ubiquinol es aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio.

### Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- Bhagavan, H.N. y Chopra, R.K. (2007). Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*, 7, pp: 578-88.
- Hathcock, J. (2004). En libro: *Vitamin and Mineral Safety*. Council for Responsible Nutrition, Washington, DC.
- Hathcock, J.N. y Shao, A. (2006). Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45 (3), pp: 282-288.
- Hidaka, T., Fujii, K., Funahashi, I., Fukutomi, N. y Hosoe, K. (2008). Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Bio-Factors*, 32, pp: 199-208.
- Hosoe, K., Kitano, M., Kishida, H., Kubo, H., Fujii, K. y Kitahara, M. (2007). Study on safety and Bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47 (1), pp: 19-28.

### 1. Propuesta

La AESAN plantea una cantidad máxima diaria para el ácido alfa-linolénico de 2 g, con una relación ácido linoleico/ácido alfa-linolénico de un máximo de 5. El ácido linoleico se incluye entre las sustancias reguladas por el Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación (BOE, 2008). En él se establecen las cantidades y la proporción entre dichos ácidos grasos (no inferior a 5 ni superior a 15). En Bélgica y en Italia (propuesta legislativa) están autorizados en complementos alimenticios sin haberse establecido una cantidad máxima diaria (Bélgica, 1992) (Italia, 2012).

Asimismo, el Panel NDA de EFSA ha indicado que no existe una evidencia convincente (no hay suficientes estudios) de que una ingesta elevada de alfa-linolénico (ALA) tenga un efecto negativo para la salud. Según la Opinión de EFSA (2009a), el ALA es la forma más abundante de los ácidos grasos omega 3 en los alimentos. El valor de ingesta de referencia para ALA es de 2 g diarios (EFSA, 2009a). Dicho valor concuerda con las recomendaciones de ingesta de ALA basadas en consideraciones de salud cardiovascular y neurológica del 1 % del valor energético total de la dieta, que corresponderían a 2-3 g de ALA/día para ingestas de 1 800-2 700 kcal/día. Las ingestas medias de ALA en distintos países europeos se sitúan entre 0,7 y 2,3 g/día o 0,4-0,8 % del valor energético total de la dieta.

Según la Opinión de EFSA (2009b), las condiciones de uso apropiadas para la declaración "contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo" son que el alimento debe contener al menos un 15 % de la ingesta de referencia de 2 g de ALA/día ( $\geq 0,3$  g/100 g o 100 kcal) y el doble de esta cantidad es lo establecido para la declaración nutricional de "alto contenido en ácidos grasos omega 3".

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se destacaba que no existen datos acerca de los efectos adversos de un consumo elevado de ALA y de ácido linoleico (LA); la mayor parte de los datos hacían referencia a un consumo excesivo de EPA y DHA, que son biológicamente más potentes que su precursor, y que un exceso en su consumo en forma de suplementos puede aumentar la peroxidación lipídica y reducir la producción de citoquinas (Meydani, 2000) (Vedin et al., 2008). Sin embargo, el Comité de Expertos FAO/OMS (FAO, 2010) indicó que consumos elevados de dichos ácidos grasos n-3 no han tenido efectos adversos a corto/medio plazo en ensayos en humanos, y que algunos individuos en poblaciones con alto consumo de marisco, ingieren cantidades más altas sin aparentes efectos adversos. Estudios experimentales han mostrado que el riesgo de peroxidación de lípidos puede aumentar cuando el consumo de ácidos grasos poliinsaturados representa más del 11 % del valor energético total de la dieta, en especial cuando la ingesta de tocoferol es baja (Elmadfa y Kornsteiner, 2009). Por otra parte, algunos estudios han asociado el consumo de grandes cantidades de grasa, en particular de LA, con un mayor incremento a largo plazo en el riesgo de cáncer. En este sentido, los resultados de un metaanálisis no sugirieron la existencia de una relación directa entre el consumo de cantidades elevadas de ácido linoleico y cáncer, aunque, a partir de los datos de algunos estudios, no puede descartarse que exista un cierto incremento en el riesgo (Zock y Katan, 1998). El Panel NDA de EFSA destacó que no hay evidencia consistente de que la ingesta de ALA, ni de cualquiera de los ácidos grasos poliinsaturados n-6

tenga efectos perjudiciales sobre la salud (por ejemplo, en la promoción de las enfermedades relacionadas con la dieta) proponiendo además no establecer un UL (niveles máximos tolerables de ingesta diaria) ni para el ALA, ni para el total o cualquiera de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 (EFSA, 2010).

### 3. Conclusión

El Comité Científico evaluó recientemente que una cantidad máxima de 1 g/día de ALA, con una relación LA/ALA de un máximo de 5 podía aceptarse, en base a que no había suficientes evidencias científicas que relacionen un elevado consumo de ALA con el desarrollo de efectos adversos; no entró en considerar cantidades superiores pero, asimismo, compartió la opinión emitida por el Panel NDA de EFSA en el sentido de no establecer niveles máximos de ingesta total ni para el ácido alfa-linolénico, ni para el total o cualquiera de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 (EFSA, 2010). Sin embargo, teniendo en cuenta el ámbito de la solicitud (niveles máximos en relación con la formulación de complementos alimenticios), el Comité Científico de la AESAN consideró razonablemente fundamentado establecer unos límites prudentes que estén dentro de los valores de ingesta de referencia de 2 g/día para el ALA que han sido establecidos por EFSA. De igual forma y aunque no hay un consenso establecido sobre cuál debe ser la relación óptima entre los ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3, consideró adecuado mantener la relación entre los valores de ingesta de referencia establecidos por EFSA para ambos ácidos grasos (relación de 5, que corresponde a 10 g/día para el LA y 2 g/día para el ALA).

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de una cantidad máxima de 2 g/día de ALA, con una relación LA/ALA de un máximo de 5 presentada por la AESAN, es aceptable desde el punto de vista de la seguridad en su uso como ingrediente en complementos alimenticios, claramente dirigidos a consumidores bien informados de las cantidades de ingesta recomendada o de referencia (que pueden provenir de complementos alimenticios o de alimentos habituales). El Comité considera que la ingesta diaria de 2 g de ALA como complemento alimenticio, adicionado a la cantidad de ALA ingerido como ingrediente alimentario, puede suponer una ingesta de dicho ácido graso normalmente por encima del valor de ingesta de referencia (2 g) o en el margen superior de las recomendaciones de ingesta de ALA basadas en consideraciones de salud cardiovascular y neurológica (1 % del valor energético total de la dieta, es decir 2-3 g de ALA/día para ingestas de 1 800-2 700 kcal/día). Por otra parte, los ácidos grasos poliinsaturados son susceptibles de oxidación, por tanto debe asegurarse la estabilidad del producto final.

### Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- Bélgica (1992). Arrêté royal du 3 mars 1992 concernant la mise dans le commerce de nutriments et de denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés (Mon. 15. IV.1992).
- BOE (2008). Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. BOE 131 de 30 de mayo de 2008, pp: 25.121-25.137.

- EFSA (2009a). European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to labelling reference intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *The EFSA Journal*, 1.176, pp: 1-11.
- EFSA (2009b). European Food Safety Authority. Opinion on the substantiation of health claims related to alpha-linolenic acid and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 493) and maintenance of normal blood pressure (ID 625) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal*, 7 (9), pp: 1.252.
- EFSA (2010). European Food Safety Authority. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *The EFSA Journal*, 8 (3): 1.461, pp: 107.
- Elmadfa, I. y Kornsteiner, M. (2009). Fats and fatty acid requirements for adults. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 55, pp: 56-75.
- FAO (2010). Food and Agriculture Organization. Fats and fatty acids in human nutrition. En libro: *Report of an expert consultation*. FAO Food and nutrition, paper 91, Rome.
- Italia (2012). Ministry of Labour, Health and Social Policies. Regulation of use of substances other than vitamins and minerals in food supplements.
- Meydani, M. (2000). Omega-3 fatty acids alter soluble markers of endothelial function in coronary heart disease patients. *Nutrition Reviews*, 58, pp: 56-59.
- Vedin, I., Cederholm, T., Freund Levi, Y., Basun, H., Garlind, A., Faxen, I.G., Jonhagen, M.E., Vessby, B., Wahlund, L.O. y Palmblad, J. (2008). Effects of docosahexaenoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87, pp: 1.616-1.622.
- Zock, P.L. y Katan, M.B. (1998). Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68, pp: 142-153.

## Mioinositol

### 1. Propuesta

La AESAN ha propuesto una cantidad máxima diaria para el mioinositol de 2 g. Dicha propuesta se basa en la existencia de una autorización en Italia de 2 g/día sin que se establezca una forma de inositol concreta (Italia, 2012). El Reglamento (CE) Nº 953/2009 (UE, 2009) incluye al inositol entre las sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial no estableciendo además una diferenciación en cuanto a su forma. Asimismo, el mioinositol fue la forma recomendada en 2003 por el Comité Científico de la Alimentación Humana para su utilización en los preparados para lactantes y preparados de continuación (SCF, 2003).

### 2. Seguridad

Los inositoles son compuestos ubicuos, carbohidratos cíclicos con una estructura básica anillo de seis carbonos. Actualmente se conocen nueve isómeros, de los cuales el mioinositol es el isómero más abundante, fórmula molecular  $C_6H_{12}O_6$ . El mioinositol es un constituyente celular principalmente del sistema nervioso central (SNC), que está presente comúnmente en la dieta. En la dieta, un 56 % está unido a los lípidos (Clements y Reynertson, 1977). En el hombre, todo el mioinositol ingerido se absorbe en el tracto gastrointestinal (99,8 %). En los mamíferos el mioinositol está presente como derivados fosforilados, diversos fosfatos de inositol y en forma libre. Los fosfatos de inositol (tales como tetra-, penta-, hexa-fosfatos) son interconvertibles fisiológicamente en fosfatos menos fosforilados y están presentes en un rango de 0,01-1,0 mM en la mayoría de las células.

Anderson (1914) presentó la estructura molecular del mioinositol hexafosfato, también denominado ácido fítico, estructura que ha sido confirmada con técnicas analíticas actuales (Johnson y Tate, 1969) (Barrientos y Murthy, 1996).

El fitato, la sal del ácido fítico (hexafosfato de inositol) y el mioinositol se encuentran ampliamente distribuidos en las plantas, son formas de almacenamiento de fósforo y minerales, alrededor de un 75 % del fósforo total esta presente principalmente en los granos o semillas (Clements y Darnell, 1980) (Raboy, 2003). Otras partes de las plantas, tales como las raíces y tubérculos son bajos en fitatos (alrededor de un 0,1 % del total) (Phillippy et al., 2003). Además de fitato, otros fosfatos de inositol como inositol penta-fosfatos e inositol tetra-fosfatos, mioinositol están también presentes en las semillas, pero en una menor proporción (alrededor de un 15 %). Durante la germinación de las semillas, el fitato se hidroliza (Tabekhia y Luh, 1980) (Beal y Mehta, 1985), y el fosfato con minerales tales como calcio y magnesio se hacen disponibles para la germinación y el desarrollo de la semilla, lo que demuestra el papel que aporta en el metabolismo de la planta.

En el hombre, el mioinositol está presente como derivados fosforilados, diversos fosfatos de inositol y en forma libre. La biosíntesis del inositol se inicia con los compuestos fosfatidil-inositol, fosfatidil-inositol fosfato y fosfatidil-inositol bifosfato unidos a la membrana, estos se degradan por la fosfolipasa C para formar diacilglicerol e inositol-fosfatos. La subsiguiente degradación enzimática produce una gran variedad de mono-, bi-, tri-, tetra-fosfatos de inositol, dependiendo del sustrato específico y de la enzima implicada, y finalmente se forma inositol, el cual es reciclado como un componente del precursor original fosfatidil-inositol (Colodny et al., 1998).

El almacenamiento endoplasmico de calcio es estimulado por inositol. Inositol trifosfato se libera de la membrana celular y entra en el citoplasma hasta alcanzar el retículo endoplasmico. Este inositol libera el calcio secuestrado, lo cual media la liberación de neurotransmisores en respuesta a la depolarización. Se considera al mioinositol como el principal osmoregulador del SNC. Teóricamente, un imbalance de la concentración de inositol potencialmente afecta al desarrollo y función de numerosos receptores (colinérgico, adrenérgico, serotoninérgico, glutaminérgico, histaminérgico).

Existe evidencia que las fitasas presentes en las plantas degradan a nivel gastrointestinal, en el hombre, el fitato formándose fosfatos de inositol menos fosforilados, predominantemente trifosfato y penta-fosfato de inositol, y finalmente mioinositol. Bajo condiciones normales la ingesta dietaria de inositol es solamente 1 g/día.

El mioinositol se encuentra en bajas concentraciones en plasma, a diferencia de la alta concentración existente en el sistema nervioso central y periférico, concentración adjudicada a un transporte activo intracelular del mioinositol (Palmano et al., 1977). En el hombre la hidrólisis principal del fitato ocurre en el intestino grueso por fitasas microbianas. Diferentes fitasas muestran diferentes especificidades para hidrolizar los grupos de fosfato a partir del fitato. En el hombre, la degradación del fitato mejora la absorción intestinal de minerales y elementos-traza. Aplicando la concentración de fosfato inorgánico libre y de mioinositol como un marcador de la hidrólisis de fitato, se confirma que el fitato se degrada más intensamente en animales alimentados con una dieta libre de fitasa que con una dieta con fitasas activas (Schlemmer et al., 2001).

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se indicaba que existen

estudios en animales sobre los efectos del mioinositol sobre el metabolismo lipídico (Yagi y Kotaki, 1969) (Shepherd y Taylor, 1974) (Okazaki et al., 2006), sobre el cáncer de pulmón (Estensen et al., 2004) (Witschi et al., 2004), sobre neuropatía (Nakamura et al., 1997) y sobre la catarata diabética (Beyer-Mears et al., 1989), cuando se incorpora en la dieta de 0,2 a 3 %. En estos estudios no se observaron efectos adversos.

Asimismo, en lo que respecta a los estudios en humanos se indicaba que se han realizado ensayos de suplementación con respecto a la neuropatía diabética (Agostini et al., 2006), trastornos del estado de ánimo, depresión (Levine, 1977) (Levine et al., 1995) (Cohen et al., 1997), la retinopatía premadura específica (Friedman et al., 2000) o en la prevención del cáncer de pulmón (Lam et al., 2006). En estos estudios no se observaron efectos adversos. En dos ensayos realizados por Lam et al. (2006), se evaluó el efecto del mioinositol administrado en dosis crecientes desde 12 hasta 30 g/día, a 16 sujetos durante 1 mes. Los efectos adversos observados únicamente fueron trastornos gastrointestinales leves. La dosis máxima diaria sin efectos adversos se pudo determinar en 18 g/día. En un segundo ensayo se evaluó los efectos del mioinositol en 10 sujetos a una dosis de 18 g/día durante 3 meses, no observándose efectos adversos.

### 3. Conclusión

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, la propuesta de una cantidad máxima diaria de mioinositol de 2 g presentada por la AESAN, es aceptable desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complemento alimenticio.

### Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- Agostini, R., Rossi, F. y Pajalich, R. (2006). Myoinositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 10, pp: 247-250.
- Anderson, R.J. (1914). A contribution to the chemistry of phytin. *Journal of Biological Chemistry*, 17, pp: 171-190.
- Barrientos, L.G. y Murthy, P.P.N. (1996). Conformational studies of myo-inositol phosphates. *Carbohydrate Research*, 296, pp: 39-54.
- Beal, L. y Mehta, T. (1985). Zn and phytate distribution in peas. Influence of heat treatment, germination, pH, substrate, and phosphorous on pea phytate and phytase. *Journal of Food Science*, 50, pp: 96-100.
- Beyer-Mears, A., Bucci, F.A.Jr., Del Val, M. y Cruz, E. (1989). Dietary myo-inositol effect on sugar cataractogenesis. *Pharmacology*, 39, pp: 59-68.
- Clements, R.S. y Reynertson, R. (1977). Mioinositol metabolism in diabetes mellitus: effect of insulin treatment. *Diabetes*, 26, pp: 215.
- Clements, R.S. y Darnell, B. (1980). Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33, pp: 1.954-1.967.
- Cohen, H., Kotler, M., Kaplan, Z., et al. (1997). Inositol has behavioral effects with adaptation after chronic administration. *Journal of Neural Transmission*, 104, pp: 299-305.
- Colodny, L., Ronald, L. y Hoffman, M.D. (1998). Inositol-clinical applications for exogenous use. *Alternative Medicine Review*, 3 (6), pp: 432-447.

- Estensen, R.D., Jordan, M.M., Wiedmann, T.S., Galbraith, A.R., Steele, V.E. y Wattenberg, L.W. (2004). Effect of chemopreventive agents on separate stages of progression of benzo[alpha]pyrene induced lung tumors in A/J mice. *Carcinogenesis*, 25, pp: 197-201.
- Friedman, C.A., McVey, J., Borne, M.J., James, M., May, W.L., Temple, D.M., Robbins, K.K., Miller, C.J. y Rawson, J.E. (2000). Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 37, pp: 79-86.
- Italia (2012). Elenco sostanze ad effetto nutritivo o fisiológico impiegabili negli integratori alimentari. Disponible en: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_4\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf) [acceso: 26-09-13].
- Johnson, L.F. y Tate, M.E. (1969). Structure of phytic acids. *Canadian Journal of Chemistry*, 47, pp: 63-73.
- Lam, S., McWilliams, A., LeRiche, J., MacAulay, C., Wattenberg, L. y Szabo, E. (2006). A phase I study of myo-inositol for lung cancer chemoprevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, pp: 1.526-1.531.
- Levine, J. (1977). Controlled trials of inositol in psychiatry. *European Neuropsychopharmacology*, 7, pp: 147-155.
- Levine, J., Barak, Y., Gonzalves, M., et al. (1995). Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 152, pp: 792-794.
- Nakamura, J., Koh, N., Sakakibara, F., Hamada, Y., Wakao, T., Sasaki, H., Mori, K., Nakashima, E., Naruse, K. y Hotta, N. (1997). Diabetic neuropathy in sucrose-fed Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats: effect of an aldose reductase inhibitor, TAT. *Life Sciences*, 60, pp: 1.847-1.857.
- Okazaki, Y., Setoguchi, T. y Katayama, T. (2006). Effects of dietary myo-inositol, D-chiro-inositol and L-chiro-inositol on hepatic lipids with reference to the hepatic myo-inositol status in rats fed on 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70, pp: 2.766-2.770.
- Palmano, K.P., Whitting, P.H. y Hawthorne, J.N. (1977). Free and lipid myo-inositol in tissues from rats with acute and less severe streptozotocin-induced diabetes. *The Biochemical Journal*, 167, pp: 229.
- Phillippy, B.Q., Bland, J.M. y Evens, T.J. (2003). Ion chromatography of phytate in roots and tubers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, pp: 350-353.
- Raboy, V. (2003). Myo-Inositol-1,2,3,4,5,6-hexakisphosphates. *Phytochemistry*, 64, pp: 1.033-1.043.
- SCF (2003). Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. SCF/CS/NUT/IF/65 Final.
- Schlemmer, U., Jany, K.D., Berk, A., Schulz, E. y Rechkemmer, G. (2001). Degradation of phytate in the gut of pigs- Pathway of gastro-intestinal inositol phosphate hydrolysis and enzymes involved. *Archives of Animal Nutrition*, 55, pp: 255-280.
- Shepherd, N.D. y Taylor, T.G. (1974). Proceedings: The lipotropic action of myo-inositol. *Proceedings of the Nutrition Society*, 33, pp: 64A-65A.
- Tabekhia, M.M. y Luh, B.S. (1980). Effect of germination, cooking, and canning on phosphorous and phytate retention in dry beans. *Journal of Food Science*, 45, pp: 406-408.
- UE (2009). Reglamento (CE) N° 953/2009 de la Comisión, de 13 de octubre de 2009, sobre sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial. DO L 269 de 14 de octubre de 2009, pp: 9-19.
- Witschi, H., Espiritu, I., Ly, M. y Uyeminami, D. (2004). The effects of dietary myoinositol on lung tumor development in tobacco smoke-exposed mice. *Inhalation Toxicology*, 16, pp: 195-201.
- Yagi, K. y Kotaki, A. (1969). The effect of massive doses of myo-inositol on hepatic phospholipid metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 165, pp: 710-725.

### 1. Propuesta

La AESAN ha propuesto una cantidad máxima diaria de quercetina de 300 mg con la advertencia “no recomendado en mujeres embarazadas”. Dicha propuesta se basa en la existencia de una autorización en Italia, para su uso en complementos alimenticios en una cantidad máxima diaria de 300 mg (Italia, 2012). Asimismo, se propone una cantidad máxima diaria para la suma de quercetina y rutina de 600 mg con un máximo de quercetina de 300 mg.

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se indicaba que JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) no pudo pronunciarse acerca de la seguridad de este compuesto debido a la ausencia de estudios toxicológicos suficientes (JECFA, 1977). Sin embargo, posteriormente la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1999) clasificó este flavonoide en el grupo de las sustancias sin efecto carcinógeno para el hombre (Grupo 3) aunque sí lo relacionó con algunos casos de carcinogenicidad en animales, efectos tóxicos que se han observado cuando se emplean cantidades elevadas de este flavonoide (Kylesova, 2011). La administración de este compuesto incrementó la incidencia de tumores intestinales y de vejiga urinaria en un estudio realizado en ratas, resultados que no pudieron ser confirmados en estudios posteriores. Igualmente indica que, en ratas macho la quercetina puede producir un incremento, bajo pero significativo, de la incidencia de adenomas en los túbulos renales (JECFA, 1977). En ensayos *in vitro* se ha apreciado un efecto mutagénico en el test de Ames y en linfocitos humanos. Sin embargo, son numerosos los ensayos realizados *in vivo*, con diferentes especies animales, en los que no se apreció este efecto. Como ocurre con otros compuestos con potente actividad antioxidante el Comité consideró que, en determinadas condiciones de uso, la quercetina puede inducir un efecto prooxidante, ampliamente referenciado en la literatura científica. Asimismo, consideró probable que parte de la actividad mutagénica detectada *in vitro* fuera consecuencia de esa actividad prooxidante que quedaría contrarrestada *in vivo* por la actuación de sistemas naturales de defensa antioxidante, por la transformación metabólica de la quercetina a derivados que no presentan esas actividades (metilación), por la baja biodisponibilidad de la genina libre o por la elevada afinidad de la quercetina y sus derivados por las proteínas séricas (albúmina), que se considera un mecanismo de detoxificación. La quercetina tampoco ha mostrado efectos negativos sobre el desarrollo y la reproducción de los animales tratados. Sin embargo, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1999) relató la posibilidad de un retraso en el crecimiento fetal de ratas tratadas por vía oral con quercetina. Sin embargo, otros estudios han descrito que la ingestión excesiva de quercetina puede ser un factor de riesgo carcinogénico ocasional, especialmente a nivel intestinal (Matsukawa et al., 2002) o renal, en este caso específicamente asociado a ratas machos, pero no hembras (NTP, 1992). En el año 2000, Middleton et al. revisaron la actividad de los flavonoides a diferentes niveles y recopilaron el posible efecto negativo (*in vitro*) de quercetina sobre el ADN, consecuencia de su actuación como prooxidante, que genera con frecuencia aberraciones cromosómicas. Sin embargo, estos efectos no se han relacionado con dosis farmacológicas estándar del flavonoide.

Aunque el principal objetivo de la mayoría de los ensayos clínicos realizados ha sido la demostración de su eficacia en la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades en el hombre, los resultados indicaron

una tolerabilidad muy buena y la ausencia de efectos adversos destacables en el hombre (Okamoto, 2005) (Harwood et al., 2007). Otros estudios sobre la potencial genotoxicidad *in vivo* han utilizado dosis de 2 g/kg (peso corporal en rata *Wistar*, equivalente a 140 g en hombre adulto) y no se ha manifestado ningún efecto dañino en ADN, ni tampoco se apreciaron metabolitos activos en hígado o médula ósea (Utesch et al., 2008).

El Comité también indicó que la complementación de la dieta con cantidades comprendidas entre 360 y 1 000 mg/día, durante 28 días, no había mostrado efectos perjudiciales y tras la administración de dosis de 760 mg/día, durante 3 meses, tampoco se apreciaron efectos adversos (Kiesewetter et al., 2000). Askari et al. (2012, 2013) han realizado diversos estudios con atletas a los que se le ha suplementado la dieta con quercetina con el fin de observar su efecto sobre su rendimiento físico y sus efectos en diferentes aspectos de su salud. Entre ellos destaca un ensayo clínico doble ciego utilizando 500 mg de quercetina durante 8 semanas. Independientemente de los resultados específicos, se ha podido observar que no existen efectos indeseables o colaterales a su empleo.

Kiesewetter et al. (2000) emplean una dosis de 760 mg/día, y tras dividir por un factor de seguridad de 10, AFSSA (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*) estimó una dosis máxima diaria en forma de complemento alimenticio de 75 mg de quercetina (AFSSA, 2008). No existen estudios científicos que garanticen la seguridad de su consumo en forma de complementos por mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ni por niños.

En los alimentos se encuentran cantidades variables de quercetina, entre 284-486 mg de quercetina/kg (cebolla), 10-25 mg/kg (té negro) o 21-72 mg/kg (manzana) (Baková y Kolesárová, 2012), aunque existen algunas plantas alimenticias y/o medicinales que superan esas cantidades, como alcaparra (*Capparis spinosa*) con 1 800 mg/kg o apio de montaña (*Levisticum officinale*) con 1 700 mg/kg, ejemplos de especies vegetales con un alto contenido en quercetina (Justesen y Knuthsen, 2001). Quercetina es un compuesto de muy baja biodisponibilidad, siendo apenas el 4 % de lo ingerido, sin embargo la quercetina presente en el vegetal es más fácilmente utilizada por el organismo (Reinboth et al., 2010).

### 3. Conclusión

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, no existe actualmente información suficiente para avalar la seguridad de la propuesta de la AESAN de incrementar la cantidad máxima diaria a 300 mg de quercetina. Faltan estudios recientes específicos de mutagenicidad y, si bien existen artículos en los que se analiza la carencia de toxicidad, éstos se han realizado en poblaciones diferentes a las que suelen ir destinados, corresponden a animales de experimentación (no siempre extrapolable al hombre) o bien se han realizado *in vitro*. De los datos experimentales *in vivo*, se describió una nefropatía crónica, dosis-dependiente con una incidencia creciente de adenomas de las células tubulares en rata macho tras 104 semanas de tratamiento con altas dosis de quercetina (NTP, 1992), lo que desaconseja de momento la aprobación del incremento de dosis solicitado.

En lo que respecta a la cantidad máxima diaria para la suma de quercetina y rutina de 600 mg, con un máximo de quercetina de 300 mg, el Comité Científico concluye que, aunque hay estudios que aportan cierto nivel de inocuidad, no hay información suficiente para evaluar la seguridad de la cantidad máxima diaria propuesta, no justificándose por tanto su ampliación.

## Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- AFSSA (2008). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un Project d'arrêté relatif a l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et des plantes et preparations de plantes dans la fabrication de complements alimentaires. Afssa. Saisine no 2007-SA-0231.
- Askari, G., Ghiasvand, R., Feizi, A., Ghanadian, S.M. y Karimian, J. (2012). The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *Journal of Research in Medical Sciences*, 17, pp: 637-641.
- Askari, G., Ghiasvand, R., Paknahad, Z., Karimian, J., Rabiee, K., Sharifirad, G. y Feizi, A. (2013). The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes. *International Journal of Preventive Medicine*, 4, pp: 21-26.
- Baková, Z. y Kolesárová, A. (2012). Bioflavonoid quercetin-food sources, bioavailability, absorption and effect on animal cells. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 2 (2), pp: 426-433.
- Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J.F., Flamm, G.W., Williams, G.M. y Lines, T.C. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food and Chemical Toxicology*, 45 (11), pp: 2.179-2.205.
- IARC (1999). International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/volume73.pdf> [acceso: 2-10-13].
- Italia (2012). Elenco sostanze ad effetto nutritivo o fisiológico impiegabili negli integratori alimentari. Disponible en: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_4\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf) [acceso: 2-10-13].
- JECFA (1977). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of Certain Food Additives, in: Proc. Of 21st JECFA Session, April, 18-27, 1977 Geneva, Swits. WHO Technical Report Series, 167. WHO, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) & Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Justesen, U. y Knuthsen, P. (2001). Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chemistry*, 73 (2), pp: 245-250.
- Kiesewetter, H., Koscielny, J., Kalus, U., Vix, J.M., Peil, H., Petrini, O., van Toor, B.S. y de Mey, C. (2000). Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung*, 50 (2), pp: 109-117.
- Kylesova, Z. (2011). Toxicological aspects of the use of phenolic compounds in disease prevention. *Interdisciplinary Toxicology*, 4 (4), pp: 173-183.
- Matsukawa, Y., Nishino, H., Yoshida, M., Sugihara, H., Katsura, K., Takamatsu, T., Okuzumi, J., Matsumoto, K., Sato-Nishimori, F. y Sakai, T. (2002). Quercetin enhances tumorigenicity induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in the duodenum of mice. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 6 (4), pp: 235-239.
- Middleton, E.Jr., Kandaswami, C. y Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Review*, 52 (4), pp. 673-751.
- NTP (1992). National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of quercetin (CAS No. 117-39-5) in F344 rats (feed studies). *National Toxicology Program Technical Report Series*, 409, pp: 1-171.
- Okamoto, T. (2005). Safety of quercetin for clinical application (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 16 (2), pp: 275-278.
- Reinboth, M., Wolfram, S., Abraham, G., Ungemach, F.R. y Cermak, R. (2010). Oral bioavailability of quercetin from different quercetin glycosides in dogs. *British Journal of Nutrition*, 104, pp: 198-203.
- Utesch, D., Feige, K., Dasenbrock, J., Broschard, T.H., Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B. y Lines, T.C. (2008). *Mutation Research*, 654, pp: 38-44.

### 1. Propuesta

La AESAN ha propuesto una cantidad máxima diaria de rutina de 600 mg con la advertencia "no recomendado en mujeres embarazadas". Dicha propuesta ha sido consultada con la industria.

Asimismo, se propone una cantidad máxima diaria para la suma de quercetina y rutina de 600 mg con un máximo de quercetina de 300 mg.

### 2. Seguridad

En el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012 (AESAN, 2012) se indicaba que algunos estudios indican que la administración de rutina puede inducir un efecto mutagénico (Yu et al., 1986). Sin embargo, en estudios posteriores realizados *in vitro*, solo se apreció efecto citotóxico a dosis muy elevadas (800  $\mu$ M) y tras un periodo largo de exposición (72 y 96 horas) lo que podría estar relacionado con la manifestación de una actividad prooxidante debida a la transformación metabólica de quercetina (Marcarini et al., 2011). La evaluación de la carcinogenicidad en hámster, tras la administración de rutina a una concentración del 10 % de la dieta, durante 735 días, resultó negativa (Morino et al., 1982).

El Comité también indicó que existen muy pocos ensayos que validen la ausencia de genotoxicidad de la rutina (Hardigree y Epler, 1978). Diferentes ensayos *in vitro* han demostrado poco efecto de rutina, aunque en algunos casos a las concentraciones más altas se han observado efectos genotóxicos en células hepáticas HTC, produciendo daño primario en el ADN exclusivamente de clase I (810  $\mu$ M, tras 24 horas de tratamiento). Sin embargo, la baja biodisponibilidad del flavonoide y su alto grado de metabolización, hace que estas concentraciones no se alcancen a nivel tisular *in vivo* (Cristina-Marcari et al., 2011). Rutina es metabolizada en el tracto gastrointestinal dando lugar a isoquercitrina (glucósido de quercetina) y quercetina. Estos compuestos se absorben principalmente en el intestino delgado, siendo la biodisponibilidad de isoquercitrina mejor. Los máximos plasmáticos de este compuesto no alcanzan concentraciones superiores a 1  $\mu$ mol/litro, lo que está muy lejos de las concentraciones potencialmente genotóxicas (Reinboth et al., 2010).

Se ha comprobado que dosificaciones muy elevadas de rutina (2 x 1 250 mg/kg p.c.), administradas por vía intraperitoneal, pueden inducir un leve daño en el ADN en células de médula ósea de ratones *Swiss-Webster*, no obstante, no parece probable que un consumo moderado de este flavonoide en forma de complemento por vía oral, pueda tener efectos clastogénicos en el hombre, debido a la baja biodisponibilidad ya comentada (Da Silva et al., 2002).

En cuanto a la toxicidad crónica, en ratas, la administración de un 1 % de rutina en la dieta durante 400 días no indujo efectos negativos en las funciones fisiológicas, ni afectación a los órganos de los animales tratados (Wilson et al., 1947). Según AFSSA, los estudios de toxicidad realizados en animales *in vivo* no han mostrado efectos negativos, estableciéndose una  $DL_{50}$  por vía oral de entre 9,11 y 17,00 g/kg p.c. (AFSSA, 2008). Aunque no referido directamente a rutina, sino a un derivado de la misma, isoquercitrina, producto de su hidrólisis enzimática parcial por pérdida de la ramnosa terminal, se comprobó que la suplementación de la dieta de ratas *Wistar* con concentraciones del 0,2; 1 y 5 % de isoquercitrina, durante 13 semanas, originó algunas alteraciones en los animales macho tratados con la concentración más elevada (5 %), no evidenciándose ningún efecto en las hembras. Se observó una leve inhibición de la ga-

nancia ponderal, probablemente relacionada con una disminución de la trigliceridemia y una disminución en los glóbulos rojos, concentración de hemoglobina e índice hematocrito. Se estableció un NOAEL para el derivado de la hidrólisis enzimática de rutina de 539 mg/kg p.c./día (1 % de la dieta) en ratas Wistar macho y de 3 227 mg/kg p.c./día (5 % de la dieta) en hembras (Hasumura et al., 2004).

Se destacó que no existían ensayos clínicos dirigidos a establecer la seguridad de la utilización por vía oral de la rutina, sin embargo, de los estudios realizados en humanos para verificar la eficacia en la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades se desprende que dosis superiores a 500 mg/día no inducía efectos adversos ni en los parámetros sanguíneos ni en la función hepática (Boyle et al., 2000).

### 3. Conclusión

El Comité Científico evaluó recientemente una cantidad máxima diaria de 150 mg de rutina concluyendo que son muy escasos los estudios científicos disponibles que garanticen la seguridad del rutósido en el hombre. No obstante, teniendo en cuenta su presencia en numerosos alimentos, su baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral y considerando que es fuente de quercetina, el Comité Científico estimó que la cantidad diaria de 150 mg de rutina, equivalentes a 75 mg de quercetina, no parece probable que pueda ejercer efectos tóxicos en el hombre. De acuerdo con AFSSA, el Comité indicó que en el caso de la utilización de una mezcla de ambas sustancias, la ingesta total de quercetina y rutina, debía ser equivalente a una ingesta menor o igual a los 75 mg referidos a quercetina. Debido a la inexistencia de estudios científicos que garanticen la seguridad de su utilización en grupos especiales de población, de acuerdo con la propuesta de AESAN, se desaconsejó su utilización en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

El Comité Científico concluye que, en función de la información disponible en la actualidad y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el informe del Comité Científico de 28 de noviembre de 2012, no hay información suficiente para evaluar la seguridad de la cantidad máxima diaria propuesta de 600 mg de rutina.

En lo que respecta a la cantidad máxima diaria para la suma de quercetina y rutina de 600 mg, con un máximo de quercetina de 300 mg, el Comité Científico concluye que, aunque hay estudios que aportan cierto nivel de inocuidad, no hay información suficiente para evaluar la seguridad de la cantidad máxima diaria propuesta, no justificándose por tanto su ampliación.

### Referencias

- AESAN (2012). Agencia española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-246.
- AFSSA (2008). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Saisine n°2007-SA-0231 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. Maisons-Alfort, le 8 septembre 2008.
- Boyle, S.P., Dobson, V.L., Duthie, S.J., Hinselwood, D.C., Kyle, J.A. y Collins, A.R. (2000). Bioavailability and efficiency of rutin as an antioxidant: a human supplementation study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54, pp: 774-782.

- Cristina-Marcari, J., Ferreira, T.M.S., Cabral, L.R., Regina, R.L., Beatriz, H.C.C. y Sérgio, M.M. (2011). Investigation of cytotoxic, apoptosis-inducing, genotoxic and protective effects of the flavonoid rutin in HTC hepatic cells. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63 (5), pp: 459-465.
- Da Silva, J., Herrmann, S.M., Heuser, V., Peres, W., Possa, C., Marroni, N., González-Gallego, J. y Erdtmann, B. (2002). Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (7), pp: 941-947.
- Hardigree, A.A. y Epler, J.L. (1978). Comparative mutagenesis of plant flavonoids in microbial systems. *Mutation Research*, 58 (2-3), pp: 231-239.
- Hasumura, M., Yasuhara, K., Tamura, T., Imai, T., Mitsumori, K. y Hirose, M. (2004). Evaluation of the toxicity of enzymatically decomposed rutin with 13-weeks dietary administration to Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 42 (3), pp: 439-444.
- Marcari, C.J., Ferreira Tsuboy, M.S., Cabral, L.R., Ribeiro, L., Hoffmann-Campo, C. y Mantovani, M. (2011). Investigation of cytotoxic, apoptosis-inducing, genotoxic and protective effects of the flavonoid rutin in HTC hepatic cells. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63 (5), pp: 459-465.
- Morino, K., Matsukara, N., Kawachi, T., Ohgaki, H., Sugimura, T. y Hirano, I. (1982). Carcinogenicity test of quercetin and rutin in golden hamsters by oral administration. *Carcinogenesis*, 3 (1), pp: 93-97.
- Reinboth, M., Wolfram, S., Abraham, G., Ungemach, F.R. y Cermak, R. (2010). Oral bioavailability of quercetin from different quercetin glycosides in dogs. *British Journal of Nutrition*, 104, pp: 198-203.
- Wilson, R.H., Mortarotti, T.G. y Doxtader, E.K. (1947). Toxicity studies on rutin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 64, pp: 324-327.
- Yu, C.B., Swaminathan, B., Butler, L.G. y Pratt, D.E. (1986). Isolation and identification of rutin as the major mutagenic of red wine. *Mutation Research*, 170 (3), pp: 103-113.