



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Nutrición**

## **INFORME FINAL**

# **EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA VITAMINAS Y MINERALES EN ALIMENTOS FORTIFICADOS**

**(Adquisición N° 757-538-CO 06)**

### **Consultores:**

Héctor Araya L. (C. Principal)  
Manuel Ruz O.

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Santiago, 20 Abril, 2007

# EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA VITAMINAS Y MINERALES EN ALIMENTOS FORTIFICADOS

## Conceptos Generales

Nuestro organismo requiere de una serie de compuestos químicos para la mantención de su correcto funcionamiento, los que se obtienen principalmente a partir de los alimentos. Entre tales compuestos se encuentran las vitaminas y minerales, denominadas también micronutrientes, que cumplen roles importantes en procesos metabólicos y bioquímicos del organismo, como metabolismo óseo, producción de hormonas, transporte de oxígeno y metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, entre otros.

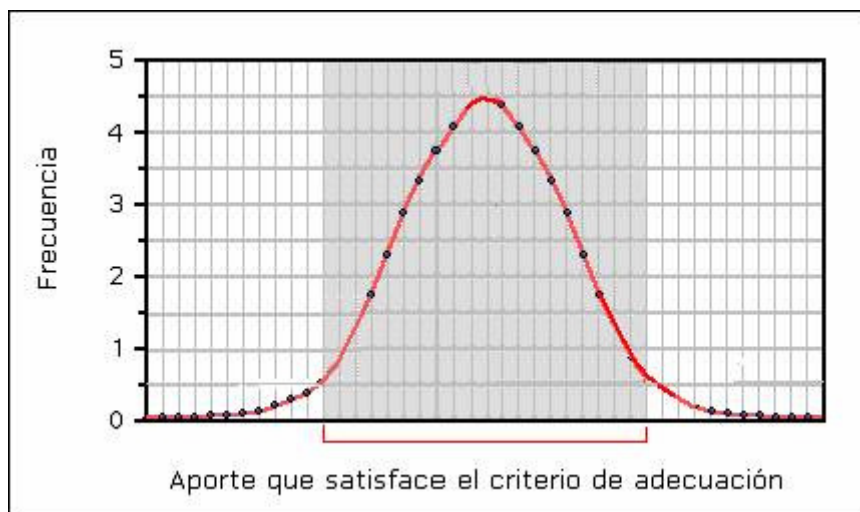
## Definición de las Necesidades

Para poder establecer patrones de referencia para la ingesta dietaria de nutrientes esenciales, se requiere definir en primer lugar el concepto de **Necesidad Nutricional (o de Nutrientes esenciales)**. Este se refiere al menor nivel de ingesta continuada que, por un criterio específico de adecuación, mantiene un nivel establecido de nutrición en un individuo.

Los criterios de adecuación utilizados para determinar las necesidades nutricionales se basan principalmente en marcadores bioquímicos para las funciones de los nutrientes, indicadores del nivel de almacenamiento de nutrientes en el organismo y la mantención del equilibrio nutricional.

Por otro lado, como las necesidades varían entre sujetos, y no es posible obtener datos individualizados, se habla de una distribución de las necesidades para cada nutriente. De esta manera se establece una curva de Distribución Normal (Figura 1).

Figura 1. Distribución normal de las necesidades de un nutriente.



En caso de carecer de datos específicos sobre la distribución de las necesidades, se asume un coeficiente de variación ( $CV = 100 \times DS/mediana$ ) entre 10 y 15%, valores que se sustentan en gran cantidad de datos sobre la variación de la tasa metabólica basal, en un CV de 12.5% estimado para las necesidades proteicas de adultos y la observación de que todas las características biológicas tienen un CV aproximado de 15%.

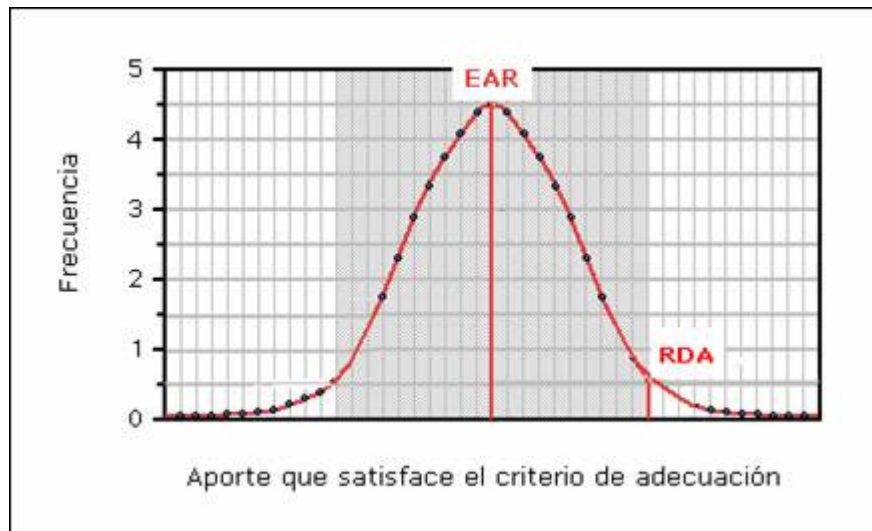
### Definición de las Recomendaciones

Habiendo determinado las necesidades, se establecen las recomendaciones de ingesta para la población. Las más usadas a nivel internacional son las DRIs (Dietary Reference Intakes) desarrolladas y publicadas por el Food and Nutrition Board of the US National Academy of Sciences.

Las DRIs son valores de referencia, estimaciones cuantitativas de la ingesta de los nutrientes, para ser usadas al planificar y elaborar dietas para personas aparentemente saludables. Estos valores incluyen los EAR (Estimated Average Requirement), las RDA (Recommended Dietary Allowances) y los UL (Tolerable Upper Intake Level).

**EAR (Estimated Average Requirement)**, o **requerimiento promedio estimado**, corresponde a la ingesta diaria estimada para cubrir las necesidades, conforme a lo definido por un indicador específico de adecuación, del 50% de los individuos aparentemente sanos en un grupo de edad, género o estado fisiológico. A este nivel de ingesta, la otra mitad del grupo especificado podría no cubrir las necesidades nutricionales (representa la mediana) por lo que no se consideran como recomendación de consumo, sino como punto de corte para la inadecuación de una dieta en términos de ingesta de nutrientes.

**RDA (Recommended Dietary Allowances)**, o **ingesta diaria recomendada**, se define como el nivel de ingesta diaria de un nutriente que atiende las necesidades del 97-98% de una población dada. Para la mayoría de los nutrientes, y considerando la hipótesis de distribución normal de las necesidades, la RDA puede ser calculada como  $RDA = EAR + 2 DS$  de las necesidades. Asumiendo un CV de 10 ó 15%,  $RDA = 1,2$  ó  $1,3 \times EAR$ .



Las RDAs son establecidas para varios grupos etáreos, género y estado fisiológico como mujeres embarazadas y nodrizas, con el fin de ser usada como nivel de ingesta recomendada para todos los individuos, aun cuando se pudieran exceder las necesidades individuales (que se desconocen).

En la práctica, la descripción de las necesidades y la definición de la EAR no siempre son posibles y, por lo tanto, muchas veces los nutrientes tienen estimaciones menos precisas para la ingesta recomendada. Dentro de los más utilizados está la **Ingesta Adecuada**.

**AI (Adequate Intakes) ó ingesta adecuada**, propuesta en vez de la RDA al no haber suficiente evidencia científica para calcular la EAR. El principal propósito de la AI es fijar metas de ingesta para determinados nutrientes y así reducir el riesgo de deficiencias en la población.

En términos de evaluación de los efectos adversos y la toxicidad, se utiliza el nivel de ingesta máxima tolerable.

**UL (Tolerable Upper Intake Level)**, o **nivel de ingesta máxima tolerable**, es el nivel máximo de la ingesta total diaria y crónica de un nutriente (proveniente de todas las fuentes, incluyendo alimentos, agua y suplementos nutricionales), con la menor probabilidad de riesgo de que se produzcan efectos adversos para la salud de la mayoría de los individuos de una población. El término "tolerable" representa un nivel de ingesta que puede ser fisiológicamente tolerada por los humanos. Al igual que las RDAs, los UL pueden ser definidos para diferentes grupos poblacionales en diferentes etapas de la vida, como por ejemplo, adultos, mujeres embarazadas, nodrizas, bebés y niños. El UL no es el nivel recomendado de ingesta, sino una estimación del nivel máximo para la ingesta regular y que no representa un riesgo considerable de efectos adversos para la salud.

El UL no se aplica en individuos que estén consumiendo nutrientes bajo supervisión médica, ó en individuos con cuadros clínicos de predisposición que los torne especialmente sensibles a uno ó más efectos adversos de aquel nutriente, es decir, a todos aquellos con predisposición genética, ciertos desordenes metabólicos ó diferentes etapas de una enfermedad.

Existen dos conceptos importantes que sirven como punto de partida en la derivación de las UL y que serán utilizados en varias oportunidades en el texto, estos se refieren a:

**NOAEL (No observed adverse effect level)**, definido como la máxima ingesta en que no se observan efectos adversos.

**LOAEL (Lowest observed adverse effect level)**, definido como la mínima ingesta en que se observan efectos adversos.

## Evaluación del Riesgo y Seguridad Alimentaria

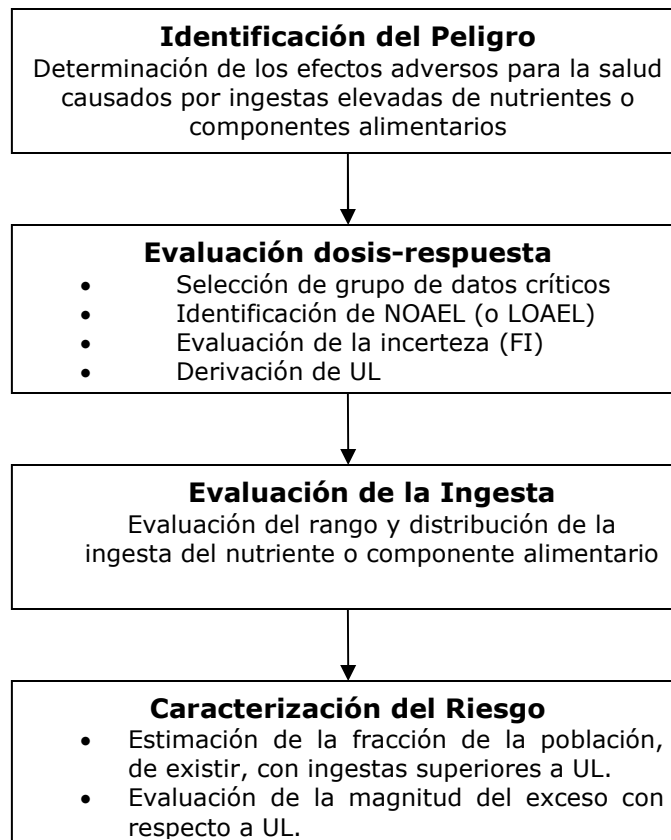
La evaluación del riesgo es un proceso científico que tiene por objetivo la caracterización de la naturaleza y posibilidad de daño resultante de la exposición humana a agentes del ambiente. La caracterización del riesgo contiene típicamente tanto información cuantitativa como cualitativa, incluida la discusión de la incertezas científicas.

El desarrollo de una evaluación de riesgo resulta en la caracterización de las relaciones entre la exposición a un agente y la probabilidad que ocurran efectos adversos en la salud de la población expuesta. En el presente contexto, los agentes de interés son los nutrientes, y los componentes ambientales son los alimentos y fuentes no alimentarias como los suplementos nutricionales y preparaciones farmacológicas.

La evaluación del riesgo requiere que la información sea organizada de manera específica, no así el método mediante el cual se evaluó. Los evaluadores deben usar los métodos que a su juicio sean los más apropiados, explicando los criterios para dichos juicios, las incertezas en las estimaciones de los riesgos y, cuando sea apropiado, interpretaciones científicas alternativas para los datos disponibles.

### Etapas en el Proceso de Evaluación del Riesgo

Basada en el modelo propuesto por el National Research Council (NRC, 1983, 1994), la organización de la evaluación del riesgo se muestra en la siguiente figura:



*Etapa 1.* La identificación del peligro incluye la recolección, organización y evaluación de toda la información relativa a efectos adversos de un nutriente dado. Concluye con el resumen de la evidencia concerniente a la capacidad del nutriente de causar uno ó más tipos de efectos adversos para la salud de los seres humanos.

*Etapa 2.* La evaluación de la dosis-respuesta determina la relación entre la ingesta del nutriente (dosis) y el efecto adverso (en términos de incidencia y severidad). Este paso concluye con la estimación de un nivel máximo tolerable (UL), que identifica el nivel más alto de la ingesta diaria de nutrientes que es más probable de no traducirse en riesgo de efectos adversos para la salud de la mayoría de los individuos en la población. Se desarrollan diferentes UL para varios grupos etareos.

*Etapa 3.* La evaluación de la ingesta valora la distribución de la ingesta de nutrientes habitual (diaria) de los miembros de la población. En aquellos casos sin embargo, donde la UL haya sido derivada solo del uso de suplementos y no de nutrientes provenientes de los alimentos, la evaluación es dirigida sólo a la ingesta de suplementos (un ejemplo de esta situación es Magnesio).

*Etapa 4.* La caracterización del riesgo resume las conclusiones de los pasos 1 y 2 con el paso 3 para determinar el riesgo. Éste es generalmente expresado como la fracción de la población expuesta, de existir, cuya ingesta de nutrientes (paso 3) excede a la estimación de UL (pasos 1 y 2). De ser posible, la caracterización también cubre la magnitud de cualquier exceso. Las incertezas científicas asociadas tanto con el UL como con la ingesta estimada son descritas de manera que los administradores de la información entiendan el grado de confianza científica que pueden darle a la evaluación de riesgo.

### *Umbrales*

Los efectos adversos que pueden atribuirse a un nutriente casi siempre ocurren cuando la dosis umbral es excedida.

Los umbrales varían entre los individuos de una población general. Para cualquier efecto adverso, si la distribución de los umbrales en la población puede ser identificada cuantitativamente, sería posible establecer los UL al definir algún punto en la parte más baja de dicha curva de distribución que protegiera a una fracción específica de la población. El método de identificación de los umbrales descrito es diseñado para asegurar que la mayoría de los miembros de esta población específica sean protegidos, pero no está basado en un análisis de la distribución teórica de los umbrales. Al usar este modelo, sin embargo, hay una confianza considerable que el umbral, que se convierte en el UL para nutrientes ó componentes alimentarios, se acerca a la parte más baja de la distribución teórica y representa a los miembros más sensibles de la población.

## **Aplicación del Modelo de Evaluación del Riesgo en Nutrientes**

### *Características de los nutrientes.*

Los nutrientes consumidos en los niveles recomendados (RDAs) no presentan un riesgo potencial de efectos adversos para la salud de la población. Es claro, sin embargo, que la adición de nutrientes a la dieta a través del consumo elevado de alimentos fortificados, fuentes no alimentarias como suplementos, o ambos, (en algún punto) representa un riesgo potencial de efectos adversos para la salud. En otras palabras, mientras la ingesta aumente por sobre el UL, aumenta también el riesgo de efectos adversos.

Los efectos de los nutrientes a partir de alimentos fortificados o suplementos pueden diferir de aquellos ocurridos a partir de los constituyentes naturales de los alimentos por la forma química del nutriente, el tiempo de ingestión y la cantidad consumida en una sola dosis, la matriz cubierta por el alimento y la relación del nutriente con otros componentes de la dieta. Los requerimientos de nutrientes y el consumo de alimentos están relacionados con la masa corporal, la cual es, en última instancia, una medida indirecta del espacio en el cual los nutrientes son distribuidos y metabolizados. Esta relación entre consumo de alimentos y el espacio de distribución sustenta la homeostasis, que mantiene las concentraciones de nutrientes en estos espacios dentro de los rangos compatibles con la salud. Sin embargo, la ingesta excesiva de un solo nutriente a partir de suplementos o fortificaciones puede comprometer el mecanismo homeostático y producir un desbalance entre nutrientes, traduciéndose en un factor de riesgo potencial de efectos adversos.

### *Variabilidad en la sensibilidad.*

Los cambios fisiológicos y condiciones habituales asociadas con el crecimiento y la madurez que ocurren durante la vida pueden influenciar la sensibilidad a la toxicidad de un nutriente. Por ejemplo, la sensibilidad aumenta al disminuir la masa corporal magra y la tasa metabólica de nutrientes, lo mismo ocurre con la declinación de las funciones renales y hepáticas propias del envejecimiento; la sensibilidad también cambia en relación con la absorción ó síntesis intestinal de nutrientes; en el recién nacido, la sensibilidad es aumentada debido al rápido crecimiento cerebral y limitada habilidad de secretar o biotransformar tóxicos. Durante el embarazo, el incremento del total de líquido corporal y la filtración glomerular resulta en niveles sanguíneos de vitaminas hidrosolubles más bajos y, por lo tanto, en la reducción de la susceptibilidad a potenciales efectos adversos. Sin embargo, esto parece ser compensado en el feto al haber una transferencia placentaria activa, acumulación de ciertos nutrientes en el fluido amniótico y rápido desarrollo del cerebro. Dentro de los grupos etareos que pueden diferir en términos de necesidades nutricionales y sensibilidad toxicológica se encuentran: bebés, niños, ancianos y mujeres embarazadas y nodrizas.

Es importante también mencionar que este modelo no puede ser aplicado a individuos extremadamente vulnerables, que requieran de supervisión médica, ya que ingestas sobre UL pudieran ser más significativas en términos de toxicidad y efectos adversos (UL son desarrolladas para población sana).

### *Biodisponibilidad.*

En el contexto de toxicidad, la biodisponibilidad de un nutriente ingerido puede ser definida como su accesibilidad a procesos metabólicos y fisiológicos normales. La biodisponibilidad influye en los efectos beneficiosos de un nutriente a niveles fisiológicos de ingesta y también puede afectar la naturaleza y severidad de la toxicidad debido a ingestas excesivas. La concentración y forma química de un nutriente, la nutrición y salud de un individuo, y las pérdidas excretoras afectan la biodisponibilidad.

Algunos nutrientes pueden ser absorbidos más lentamente al ser parte de una comida que consumidos por sí solos. Las formas suplementarias de algunos nutrientes pueden requerir de consideraciones especiales si tienen mayor biodisponibilidad ya que, y por lo mismo, representan mayor riesgo de producir efectos adversos comparados con cantidades equivalentes de nutrientes en su forma natural (a partir de alimentos).

Datos sobre la biodisponibilidad para nutrientes específicos deben ser considerados e incorporados al proceso de evaluación del riesgo.

### *Interacción nutriente-nutriente.*

Una diversidad de efectos adversos para la salud puede ocurrir como resultado de la interacción entre nutrientes. Los riesgos potenciales de interacciones nutriente-nutriente adversas aumenta cuando hay un desbalance en la ingesta de dos o más nutrientes. La ingesta excesiva de un nutriente puede interferir en la absorción, excreción, transporte, almacenamiento, función y/o metabolismo de un segundo nutriente. Por lo mismo, las interacciones nutriente-nutriente deben ser consideradas ya sea como punto crítico para determinar los UL ó como evidencia científica para ULs basados en otros puntos de corte.

### *Otros factores relevantes que afectan la biodisponibilidad de nutrientes.*

En adición a las interacciones entre nutrientes, otras consideraciones tienen el potencial de influir en la biodisponibilidad de nutrientes, como el estado nutricional de un individuo y la forma de ingesta. Estos puntos están considerados en la evaluación del riesgo. Con respecto a la forma de ingesta, vitaminas liposolubles como la vitamina A son absorbidas más rápidamente cuando son parte de una comida alta en grasas. Por lo tanto, los ULs deben basarse en los nutrientes como parte de una dieta total, incluida la contribución del agua.

## **Etapas para el desarrollo del Nivel de Ingesta Máxima Tolerable (UL)**

### **1) Identificación del Peligro**

Basada en una revisión de la literatura científica, la etapa de identificación del peligro delinea los efectos adversos para la salud que se han definido como causados por un nutriente. Los principales tipos de datos usados como respaldo para identificar los peligros en humanos a partir de nutrientes son los siguientes:



Estudios Humanos. Proveen de la información más relevante para la identificación de los peligros y, cuando son de calidad y extensión suficientes, entregan el mayor peso. Sin embargo, el número de estudios clínicos controlados de toxicidad en humanos es muy limitado por razones éticas. Estudios observacionales que se enfocan en poblaciones bien definidas, con exposiciones claras a rangos de niveles de ingesta de nutrientes son útiles para establecer la relación entre exposición y efecto. Estos datos también son usados para desarrollar hipótesis que pueden guiar al conocimiento de asociaciones causales. En algunas ocasiones, una serie de reportes de caso, si muestran patrones de efectos claros y precisos, puede ser convincente en la interrogante de causalidad.

Datos animales. La mayoría de los datos disponibles usados en las evaluaciones de riesgo regulatorias proviene de experimentos en animales controlados en laboratorio. Estos estudios ofrecen varias ventajas sobre los estudios en humanos, como por ejemplo, todas las variables están controladas pudiendo reconocerse las relaciones, además que facilita la identificación de rangos completos de efectos tóxicos producidos por un químico, sobre un amplio espectro de exposiciones, y establecer las relaciones dosis-respuesta. Sin embargo, todas estas ventajas no siempre superan el hecho de que las diferencias entre especies en respuesta a sustancias químicas pueden, algunas veces, ser profundas, y cualquier extrapolación de datos animales para predecir respuestas humanas necesitan considerar esta posibilidad.

Dentro de los componentes de la identificación del peligro se encuentran:

- Evidencia de efectos adversos en humanos.
- Causalidad.
- Relevancia de los datos experimentales.
- Información sobre farmacocinética y metabolismo.
- Calidad y cantidad de la información en la base de datos.
- Identificación de las poblaciones más sensibles.

A continuación se describe la evidencia sobre los efectos adversos en humanos y animales de experimentación del consumo excesivo de micronutrientes:

**Calcio.** En la actualidad, todos los datos que se tienen respecto a los efectos adversos por ingesta excesiva de calcio en humanos tienen relación con el uso de suplementos. De los numerosos efectos que se han conocido, 3 parecen ser los más importantes: formación de cálculos renales (nefrolitiasis), el síndrome de hipercalcemia (elevación de los niveles séricos de calcio) e insuficiencia renal con ó sin alcalosis (referida históricamente como el síndrome milk-alkali cuando se asocia a ulcera peptica) y la interacción de calcio con la absorción de otros minerales esenciales.

- Nefrolitiasis. Hay poca claridad sobre la relación entre exceso de calcio y formación de cálculos renales. Si bien se ha demostrado que la incidencia de esta enfermedad aumenta con el consumo de calcio, se reconoce que existirían otros factores dietarios asociados, entre los que se encuentran ingestas elevadas de oxalato, proteínas y fibras vegetales. Lo mismo ocurriría con el fósforo y el magnesio, al atenuar el efecto protector del calcio en el lumen intestinal (se une al oxalato).

- **Hipercalcemia e Insuficiencia Renal (Síndrome Milk-alkali).** El síndrome de hipercalcemia y consecuente insuficiencia renal, con o sin alcalosis, está asociado a una descompensación clínica y metabólica severa que afecta prácticamente a cada sistema orgánico. Si bien la falla renal puede ser reversible, su progresión puede resultar en el depósito de calcio en tejidos blandos, incluido el riñón, con potenciales consecuencias fatales. Por otra parte, estudios han demostrado que la mayoría de los casos de síndrome milk-alkali están relacionados a la ingesta elevada de calcio a partir de suplementos, sin presencia de otros factores de enfermedad renal.
- **Interacciones Calcio-minerales.** El calcio interactúa con el hierro, zinc, magnesio y fósforo. El calcio inhibe la absorción de hierro de manera dosis-dependiente y dosis-saturable. Lo mismo ocurre con el zinc, fósforo y magnesio.

**Fósforo.** La ingesta excesiva de fósforo, a partir de cualquier fuente, se expresa como hiperfosfatemia, y todos los efectos adversos se deben esencialmente a la elevación del fósforo inorgánico en los fluidos extracelulares. Entre los principales efectos que se han atribuido a la hiperfosfatemia se encuentran: ajustes en el sistema de control hormonal para regular la economización de calcio; calcificación ectópica (metastasis), particularmente del riñón; aumento de la porosidad en esqueleto de algunos animales modelos, y la posible acción reductora de la absorción del calcio en el quimo. De igual manera se ha reportado que ingestas elevadas de polifosfatos, como los encontrados en los aditivos, interfieren en la absorción de hierro, cobre y zinc en animales experimentales, lo que podría afectar también a humanos.

- **Ajustes en las hormonas reguladoras de calcio.** Niveles elevados de fósforo inorgánico reducen la pérdida urinaria de calcio, la síntesis renal de 1,25(OH) D, el calcio sérico ionizado, y conduce a un incremento en la liberación de PTH, efectos que pudieran afectar el metabolismo óseo y la relación Ca:P especialmente en lactantes y niños.
- **Calcificación metastásica.** Se reconoce como el efecto dañino más serio de la hiperfosfatemia. Concentraciones elevadas de fósforo en los fluidos extracelulares llevan a una saturación de fosfato de calcio (CaHPO<sub>4</sub>) que tiende a acumularse en las matrices de tejidos y produce la calcificación de estos. Cabe mencionar que esta situación cobra especial importancia en sujetos susceptibles, especialmente aquellos con algún grado de disfunción renal.
- **Porosidad esquelética.** Se han descrito lesiones en el esqueleto de conejos y bovinos producto de ingestas muy elevadas de fósforo

**Magnesio.** La intoxicación por magnesio no es un problema clínico común. De hecho, no se han observado efectos adversos de ingestas alimentarias de este nutriente. solamente se han demostrado al ingerir magnesio a partir de fuentes no alimentarias, especialmente sales usadas con propósitos farmacológicos. La primera manifestación de ingesta excesiva de magnesio es la diarrea, ya que estas sales tienen un efecto osmótico. Además se puede acompañar de otras manifestaciones gastrointestinales, como náusea y dolor abdominal.

Por otra parte, puede ocurrir hipermagnesemia, o elevación de los niveles séricos de magnesio. Cabe mencionar que la hipermagnesemia en sí no implica necesariamente una ingesta excesiva sino que se presenta como consecuencia de una función renal impar o ante la administración endovenosa de magnesio para el tratamiento de preeclampsia y eclampsia. Entre los efectos tóxicos potenciales más importantes de esta condición (hipermagnesemia) se encuentra una baja de la presión sanguínea –indirectamente proporcional al nivel de mg- al inhibir el flujo de calcio y la acción vasoconstrictora de norepinefrina y angiotensina II, que a la

larga se traduce en letargo, confusión y deterioro de la función renal. También pudieran desarrollarse cambios electrocardiográficos, como la prolongación de los intervalos PR y QT, taquicardia o bradicardia. En niveles por sobre los 6 mEq/L, puede ocurrir debilidad muscular e hiporeflexia, como resultado de la liberación disminuida de acetilcolina y transmisión impar en la conexión neuromuscular, y cercano a los 15 mEq/L bloqueo cardiaco completo.

**Hierro.** El hierro es un metal de transición activado que participa en reacciones redox. En salud, el hierro es llevado desde un tejido a otro mediante la transferrina, y almacenado en las células en forma de ferritina o hemosiderina. Estas proteínas mantienen el hierro en estado férrico y es protegido de participar en reacciones de oxido-reducción. Si el transporte ó mecanismo de almacenamiento se ven sobrepasados, el hierro libre será quelado inmediatamente por compuestos celulares, participando en reacciones redox que catalizan la formación de radicales libres ó la iniciación de peroxidación lipídica.

- Efectos agudos. Los vómitos y diarrea caracterizan las etapas iniciales de intoxicación por hierro. Con el pasar del tiempo, después de la intoxicación, se pueden ver involucrados al menos 5 sistemas: cardiovascular, sistema nervioso central, renal, hepático y hematológico. La severidad de la toxicidad por hierro esta relacionada con la cantidad de hierro elemental absorbido. Los síntomas ocurren con dosis entre 20 y 60 mg/kg, donde el primer punto esta asociado a irritación gastrointestinal y el segundo a toxicidad sistémica.
- Interacción hierro-zinc. Ingestas elevadas de suplementos de hierro han sido asociados con la reducción de la absorción de zinc, efecto que es mucho mas evidente en soluciones acuosas que en presencia de combinaciones de alimentos.
- Efectos gastrointestinales. Altas dosis de suplementos de hierro se asocian comúnmente con constipación y otros efectos gastrointestinales, incluido nauseas, vómitos y diarrea. Siendo efectos locales, la frecuencia y severidad va a estar determinada por la cantidad de hierro liberado en el estomago.
- Enfermedad Cardiovascular. Estudios han demostrado que existe una relación entre la prevalencia de enfermedad coronaria y el hierro corporal al comparar el número de casos en hombres versus el número de casos en mujeres pre y post menopausia. En el caso de los hombres, se describió que el riesgo de padecer un infarto al miocardio al mantener una concentración de hierro sérico sobre 200 ug/L aumenta en 2.2 comparado con concentraciones por debajo del mismo valor. Esta asociación se hace más fuerte cuando se acompaña de concentraciones altas de colesterol. Pese a todo lo anterior, aun no existe suficiente evidencia de que el hierro dietario puede ser causante directo de enfermedad coronaria por lo que sólo podría considerarse como factor de riesgo.
- Cáncer. Está establecido que el hierro aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular en individuos con hemocromatosis hereditaria y cirrosis. En el caso de otros canceres, la evidencia es menos cierta. Un estudio sobre la relación entre concentraciones de ferritina sérica y adenoma en el colon resultó determinante al establecer la asociación entre éstos independiente de otros factores de riesgo como género, consumo de tabaco y de alcohol.

**Zinc.** La toxicidad por zinc causa, de manera aguda, dolor epigástrico, pérdida del apetito, calambres abdominales, dolores de cabeza, diarrea, mareos y náusea. Estos efectos se desarrollan en dosis entre 50 y 150 mg/día de zinc suplementario. Dosis más altas, del orden de 250-450 mg de zinc tienen efecto emético. Dosis de 60 mg/d por 10 semanas disminuye la actividad de eritrocito superóxido dismutasa, lo cual se ha interpretado como una interferencia en la biodisponibilidad de cobre. Altas ingestas de zinc han mostrado reducir la absorción de hierro.

Otros efectos incluyen la reducción en la función inmune (estimulación del linfocito por fitohemaglutinina) y la disminución del colesterol de alta densidad (HDL).

**Cobre.** La toxicidad a largo plazo por cobre ha sido estudiada solo parcialmente en humanos, es una condición rara en poblaciones normales salvo que presenten algún defecto hereditario en la homeostasis de este mineral. La homeostasis del cobre se ve afectada por la interacción entre zinc, cobre, hierro y molibdeno.

- Efectos gastrointestinales. Existe información de estudios en humanos que indican afecciones gastrointestinales como dolor abdominal, calambres, náuseas, diarrea y vómitos a partir del consumo de bebidas o agua con alto contenido de cobre. Generalmente estos efectos ocurren al sobrepasar los 4.8 mg/d.
- Daño hepático. El daño hepático en humanos se observa casi exclusivamente en pacientes con enfermedad de Wilson y niños con cirrosis infantil india y toxicosis de cobre idiopática. Si bien estas enfermedades han sido asociadas a una ingesta elevada de cobre, se requiere de relaciones familiares y factores genéticos para la expresión de esta toxicidad.
- Otros efectos sistémicos. Existe poca evidencia que indique la aparición de otros efectos sistémicos ante la exposición crónica al cobre. De hecho, la información sobre los efectos del cobre en la reproducción y desarrollo en humanos es inadecuada, y la evidencia que asocia al cobre con el desarrollo de cáncer no es convincente.

**Yodo.** La mayoría de las personas son muy tolerantes a la ingesta excesiva de yodo a partir de los alimentos. Sin embargo, se ha asociado a tiroiditis, bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo, reacciones sensitivas, cáncer papilar tiroideo, y otras respuestas agudas en algunos individuos.

- Respuestas agudas. Entre los casos humanos de envenenamiento por yodo, hay reportes de ardor en la boca, garganta y estómago, dolor abdominal, fiebre, náusea, vómitos, diarrea, pulso débil, irritabilidad cardíaca, coma, cianosis, y otros síntomas. Todos estos son muy raros y sólo se atribuyen a la ingesta de grandes dosis.
- Hipotiroidismo y elevación de la hormona tiroide estimulante (TSH). Estudios han demostrado que en poblaciones con una ingesta elevada de yodo aumenta la prevalencia de disfunciones tiroideas (como por ejemplo, incremento en la concentración de TSH). Esto ocurriría a niveles de ingesta por sobre los 750 ug/día, en poblaciones que satisfagan el requerimiento de este nutriente.

- Bocio. El exceso de yodo puede producir el agrandamiento de la glándula tiroidea, principalmente debido a la estimulación de la TSH. Estudios han reportado que ingestas superiores a 18,000 ug/día de yodo aumentan el riesgo de padecer bocio.
- Cáncer papilar tiroideo. Es sabido que a estimulación crónica de la glándula tiroidea por parte de la TSH produce neoplasmas tiroideos, aunque falta evidencia experimental.
- Otros efectos adversos. Entre los efectos adversos que pudieran desencadenarse se encuentra la yodermia, una rara reacción alérgica consistente en erupciones acneiformes, salpullido prurítico rojo, y urticaria. En su forma más severa, la yodermia puede resultar en la muerte.

**Selenio.** El nivel de selenio dietario necesario para causar toxicidad crónica en animales está entre los 4-5 ug/g. En ganadería, la selenosis crónica (enfermedad alcali) se caracteriza por cirrosis, malformación de pezuñas, pérdida del pelo y emaciación. El mecanismo de toxicidad del selenio es desconocido, y los efectos tóxicos pueden ser modificados por la adaptación y ciertos factores dietarios.

En el caso de humanos, estudios han demostrado que entre los síntomas de toxicidad más comunes se encuentran la dermatitis, pérdida de pelo y uñas, y, en algunos casos, lesiones en el sistema nervioso y dientes.

**Manganeso.** La toxicidad por exposición ambiental al manganeso afecta, principalmente, el sistema nervioso central, descrito en mineros chilenos que, al estar expuestos a polvo con partículas del mineral, desarrollaron *locura mangánica*. Esta se manifiesta con insomnio, depresión y alucinaciones, seguida por anorexia, apatía, artralgias, astenia, dolor de cabeza, irritabilidad, letargo y debilidad de las extremidades inferiores. Si la exposición persiste, se podrían desarrollar temblores y síntomas como en la Enfermedad de Parkinson (incluida la rigidez), relativos a deposición de manganeso en el ganglio basal.

Pese a todo lo anterior, la toxicidad a partir de un incremento en la ingesta dietaria de manganeso aun no ha sido bien descrita en humanos sanos. No se han observado efectos adversos en personas con ingestas estimadas entre 13 y 20 mg/d, aunque los niveles sanguíneos pueden aumentar significativamente en relación con la actividad linfocito SOD manganeso dependiente. También se la indicado que ingestas elevadas de manganeso desde el agua estarían asociadas a déficit neuromotores similares a los de la enfermedad de Parkinson.

**Cromo.** El cromo trivalente, forma predominante en suplementación de alimentos, tiene una baja toxicidad oral, principalmente por ser absorbido de manera muy pobre. Por lo mismo, existe controversia sobre la inocuidad de estos suplementos. Reportes indican que concentraciones relativamente altas de cromo (III) picolinato y ácido picolínico funcionan como predictores de mutagenicidad en hamsters, y recientemente se estableció una posible relación con el aumento del estrés oxidativo y potencial daño al DNA en humanos. No ocurriría lo mismo con cloruro de cromo y con componentes quelantes de cromo.

La toxicidad del cromo difiere enormemente según su estado de valencia. La principal forma presente en los alimentos y suplementos es el cromo (III), que tiene un bajo nivel de toxicidad debido, particularmente, a su pobre absorción.

La información existente sobre efectos adversos por ingesta excesiva de cromo se describe a continuación:

- Falla renal crónica. La nefritis intersticial crónica en humanos ha sido atribuida a la ingesta de picolinato de cromo. Sin embargo, no hay evidencia de daño renal en animales expuestos por más de 2 años al mismo picolinato de cromo, además de cloruro de cromo, tricloruro de cromo y/o acetato de cromo.
- Genotoxicidad. El cromo (VI) está bien establecido como carcinógeno, mutagénico y clastógeno en humanos, esto no ocurre respecto a cromo (III). Sin embargo, existen algunos estudios que sugieren que el picolinato de cromo (III) y tripicolinato pueden causar daño al DNA a través de la generación de radicales hidróxilos. Estos estudios no son concluyentes.
- Efectos reproductivos. No hay estudios en humanos que sugieran que el cromo (III) es un tóxico reproductivo ó de desarrollo. Sin embargo, varios componentes de éste han sido estudiados en ratones y pueden producir reducción de la fertilidad, reducción del número de sitios de implantación y de fetos viables, y retardo de la madurez sexual. Ingestas de 1000 ug/día de cloruro de cromo en agua potable llevan a reducción significativas del peso y vesículas seminíferas de las ratas en estudio.

**Molibdeno.** El molibdeno parece tener baja toxicidad en humanos. Las formas más solubles del mineral tienen mayor toxicidad que sus formas insolubles.

La mayoría de los datos que se tienen sobre toxicidad por molibdeno provienen de animales. En animales monogástricos de laboratorio, el molibdeno ha sido asociado con detención del crecimiento o pérdida de peso, falla renal, anomalías en el esqueleto, infertilidad, anemia, diarrea, y daño tiroideo. La toxicidad en animales varía de acuerdo a la edad, especie, sexo, y duración de la exposición. Por todo lo anterior, es imposible determinar cuáles de estos efectos pueden ser relevantes en humanos.

**Vitamina A.** La hipervitaminosis A es el resultado de una ingesta excesiva crónica de vitamina A. La severidad de sus efectos adversos está determinada por la posología (dosis), y entre los más frecuentes se encuentran: dolor de cabeza severo, náusea, irritación cutánea, dolor articular, coma y la muerte. Así mismo, el 2001 se definieron 3 nuevos efectos adversos potenciales denominados como críticos: aumento del riesgo de defectos al nacer en hijos de mujeres en edad reproductiva, anomalías hepáticas, y reducción de la densidad mineral ósea que pudiera resultar en osteoporosis.

Por otra parte, la prescripción de retinoides también puede producir efectos colaterales similares a los de la hipervitaminosis A, aunque esta condición es mejor referida como toxicidad por retinoides (dosis dependiente y varía según estructura del retinoide).

Existe mucha información sobre los efectos adversos ante ingestas elevadas de vitamina A. La toxicidad aguda se caracteriza por náusea vómitos dolor de cabeza aumento de la presión en el fluido cerebro espinal, vértigo, visión borrosa, descoordinación muscular e inflamación de la fontanela en infantes. Estos efectos se desarrollan ante una única y gran dosis a corto plazo mayor o igual a 150,000 ug en adultos y proporcionalmente menor en niños. En cuanto a la hipervitaminosis A crónica, la clínica es variada y no específica, y puede incluir efectos en el sistema nervioso central, anomalías hepáticas, cambios en la piel y huesos, y otros efectos

adversos. La toxicidad crónica se asocia con una ingestión de dosis mayores o iguales a 30,000 ug/día por meses o años.

- Densidad mineral ósea. La ingesta excesiva crónica de vitamina A ha sido demostrada como causante de la pérdida mineral ósea en animales, lo que pudiera repetirse en humanos. Si bien los casos en humanos no están bien descritos, existe evidencia relativa a cambios en la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura de cadera ante una variación en la ingesta dietaria de vitamina A preformada pero que no ha sido del todo concluyente.
- Teratogenicidad. Existe preocupación por la posible teratogenicidad del ácido 13-cis-retinoico luego de la suplementación con altas dosis de vitamina A, y que se sustenta en numerosos estudios en animales experimentales que establecen claramente el potencial teratogénico de ingestas excesivas de vitamina A. El período crítico para la susceptibilidad parece ser el primer trimestre del embarazo y los primeros defectos de nacimiento asociados con el exceso de esta vitamina son aquellos derivados de las células de la cresta neural craneal, como malformaciones craneofaciales y anomalías en el sistema nervioso central (excepto defectos en el tubo neural), timo, y corazón. Al examinar esta información se sugiere una asociación dosis dependiente entre ingesta de vitamina A y el riesgo de defectos de nacimiento, donde el punto de corte sería la ingesta materna de 7,800 ug/día de vitamina A.
- Anormalidades hepáticas. Existe una fuerte asociación causal entre exceso de vitamina A y anomalías hepáticas tanto en humanos como en animales, debido principalmente a que el hígado es el principal sitio de almacenamiento y órgano blanco de la toxicidad por la vitamina A. El espectro de anomalías va desde niveles elevados de enzimas hepáticas (reversible) hasta fibrosis, cirrosis y algunas veces la muerte.
- Interacciones adversas. Se ha demostrado que la ingesta de alcohol realza la toxicidad por vitamina A, de hecho la hepatotoxicidad se ve potenciada por el uso de alcohol.

**Vitamina D.** La hipervitaminosis D, se caracteriza por un considerable aumento de la concentración plasmática de 25(OH)D, a niveles que pueden incluso llegar a 160-500 ng/ml. Los efectos adversos de esta hipervitaminosis son mediados principalmente vía hipercalcemia ante un aumento de la absorción intestinal de calcio dependiente de la vitamina D. Esta hipercalcemia da lugar a múltiples efectos debilitantes, como la pérdida del mecanismo de concentración urinario del túbulo renal y posterior polidipsia y poliuria. También puede disminuir la tasa de filtración glomerular, hipercalciuria, e incluso ingestas excesivas de vitamina D prolongadas pueden llevar a la calcificación metastásica de tejidos blandos, incluidos los riñones, vasos sanguíneos, corazón y pulmones. Por otra parte, anorexia, náusea y vómitos han sido observados en sujetos hipercalcémicos tratados con dosis entre 1.250 – 5.000 ug/día de vitamina D.

**Vitamina E.** No existe evidencia suficiente y apropiada que valide los efectos adversos de suplementos de vitamina E en humanos, pero sí hay datos de un incremento en la incidencia de efectos hemorrágicos en infantes prematuros que reciben suplementos de  $\alpha$ -tocoferol. Sin embargo, estos datos fallan en demostrar, de manera consistente, la relación causal entre ingesta excesiva de  $\alpha$ -tocoferol y efectos adversos en individuos normales y sanos.

Los efectos hemorrágicos vistos en animales experimentales ante la administración de grandes dosis de  $\alpha$ -tocoferol parecen ser el punto de corte para determinar la toxicidad, sin embargo, éstos pueden ser revertidos si se administran suplementos de vitamina K.

**Vitamina K.** No se han asociado efectos adversos en humanos ó animales con el consumo de vitamina K tanto de fuentes alimentarias como de suplementos. Existe un estudio que muestra una asociación entre la vitamina K administrada intramuscularmente y el cáncer en niños, particularmente leucemia, sin embargo no es concluyente.

**Vitamina B1 (Tiamina).** No hay reportes sobre efectos adversos a partir del exceso de vitamina B1 por consumo de alimentos ó suplementos, debido principalmente a la rápida declinación en la absorción y excreción urinaria de la vitamina por sobre los 5 mg.

**Vitamina B2 (Riboflavina).** La toxicidad a partir de una ingesta excesiva de riboflavina no se ha comprobado de manera experimental en humanos ni en animales. El tracto gastrointestinal humano podría ser capaz de absorber menos de 30 mg de riboflavina a partir de una sola dosis administrada oralmente. La solubilidad y absorción limitada de esta vitamina, como la encontrada en preparaciones multivitamínicas y de forma natural en algunos alimentos, y su fácil excreción (como ocurre con la mayoría de los compuestos hidrosolubles) normalmente no significan un riesgo para la salud. Sin embargo existe un reporte en el que se describe que un joven de 15 años sufrió de anafilaxis después de ingerir riboflavina en forma de píldoras ó bebida, y datos que insinúan la posibilidad teórica de que la vitamina B2 aumenta la fotosensibilidad a la radiación ultravioleta e incrementa las oxidaciones fotosensitizadas de compuestos celulares, como aminoácidos y proteínas, en infantes tratados por hiperbilirrubinemia, con consecuencias indeseables.

**Vitamina B3 (Niacina).** La toxicidad por niacina se ha estudiado en individuos en tratamiento con ácido nicotínico. Si bien en la mayoría de estos pacientes la tolerancia al ácido nicotínico se desarrolla con el uso continuado, se han podido observar efectos adversos secundarios. Entre los principales se destaca el enrojecimiento inducido por prostaglandina (efecto adverso "crítico" utilizado para establecer UL, y que involucra ardor, picazón y sensación de comezón en cara, brazos y pecho) y hepatotoxicidad, la que se evita con dosis no superiores a 3g/d. Por otro lado, la niacina también puede provocar resistencia a la insulina e incluso hiperglicemias en pacientes con disfunción en las células pancreáticas  $\beta$ , y la nicotinamida ha sido relacionada con la supervivencia celular, al ser un potente inhibidor de sirtuinas.

**Vitamina B6 (Piridoxina).** No existen evidencias experimentales de efectos adversos provocados por ingestas alimentarias de esta vitamina. La toxicidad por vitamina B6 se observa a partir de su uso farmacológico. Tratamientos extensos con piridoxina en dosis superiores a 2000 mg/d han sido asociados a un mayor riesgo de neuropatías sensoriales en extremidades y periférica.

**Ácido Pantoténico.** No se han reportado efectos adversos secundarios al sobreconsumo de ácido pantoténico en humanos. En forma aislada se observó que pacientes con ingestas por sobre los 15 mg/d desarrollaron síntomas de lupus eritematoso, náusea y molestias gastrointestinales.

En cuanto a evidencia en animales, la dosis oral tóxica para los ratones (LD50) se determinó en 10 g/kg, la que conduce a la muerte por falla respiratoria.



**Ácido Fólico.** No se han asociado efectos adversos al consumo de folato en cantidades que se encuentran normalmente en alimentos fortificados, pero si se ha descrito el riesgo de efectos neurológicos en individuos con deficiencia de vitamina B12 al suplementar con folatos, ya que precipitan y/o exacerban el daño típico de esta condición.

**Vitamina B12 (Cobalamina).** No se han asociado efectos adversos con la ingesta de vitamina B12, a partir de alimentos o suplementos, en individuos sanos. Sólo se tiene alguna evidencia sobre la intensificación de la carcinogénesis de ciertos químicos en animales, que se contrapone a los hallazgos de que la vitamina B12 inhibiría la inducción tumoral en hígado, colon y esofago en humanos.

**Biotina.** No se ha reportado toxicidad en humanos ni animales, incluso en aquellos sujetos que se les administran dosis orales de hasta 200 mg y dosis intravenosas de hasta 20 mg para tratar errores metabólicos dependientes de biotina y deficiencia de esta misma.

**Vitamina C.** Esta vitamina es generalmente inocua y bien tolerada. Pero pudiera provocar algunos efectos relativos a la dosis, como diarrea e hinchazón ante una ingesta simultánea superior a 3 g. En pacientes susceptibles, como aquellos con hemocromatosis, sickle cell disease, anemia sideroblástica ó que requieren de transfusiones frecuentes de glóbulos rojos, el uso prolongado de vitamina C pudiera aumentar el riesgo de sobrecarga de hierro.

Otros efectos pueden ser:

- Efectos Gastrointestinales. Entre los problemas gastrointestinales más comunes por ingesta elevada de vitamina C se encuentran náusea, calambres abdominales y diarrea. Estas consecuencias se atribuyen al efecto osmótico de la vitamina C no absorbida pasando por el intestino.
- Excreción de oxalato aumentada y formación de cálculos renales. Existe controversia sobre si la ingesta elevada de vitamina C puede aumentar significativamente la excreción urinaria de oxalato y, por lo tanto, realzar su potencial en la formación de cálculos renales de calcio y oxalato. Reportes apuntan hacia el hecho de que dosis de 1 g/d pueden aumentar la excreción de oxalato en sujetos con hiperoxaluria y facilitar la formación de cálculos renales de este tipo, y dosis de 3 g pueden causar hiperuricosuria pasajera. En el caso de sujetos sanos, no ocurriría lo mismo, atribuido principalmente a la limitada absorción de vitamina C en dosis mayores a 200 mg/día y a las limitadas cantidades de vitamina C metabolizada a oxalato en la orina, además de que la mayoría de los excedentes son excretados en la orina en forma de ácido ascórbico y no como sus productos de degradación.
- Efectos pro-oxidantes. Bajo ciertas condiciones, ascorbato puede actuar como pro-oxidante al reducir los iones de hierro y cobre, los que catalizan la producción de radicales hidroxilos vía química de Fenton. La poderosa naturaleza pro-oxidante del complejo ascorbato-hierro in vitro aumenta la preocupación ante el consumo de suplementos de vitamina C por parte de individuos con almacenes corporales importantes de hierro que pueden contribuir al daño oxidativo in vivo.

Cabe destacar que hay una serie de síntomas que han sido atribuidos erróneamente a la vitamina C, entre los que se incluyen: hipoglicemia, escorbuto por rebote, infertilidad, mutagénesis y destrucción de la vitamina B12.

## 2) Evaluación de Dosis-Respuesta

El proceso para la derivación de un UL involucra la selección de los datos, la identificación de los puntos de corte (NOAEL y/o LOAEL) y la evaluación de las incertezas.

### *Selección de la información e Identificación de los puntos de corte.*

El proceso de evaluación de la información resulta en la selección de los grupos de información más apropiada ó crítica para la derivación de un UL. Dicha selección incluye las siguientes consideraciones:

- Datos en humanos, cuando sean adecuados para evaluar los efectos adversos, son preferibles ante datos en animales, aunque los últimos pueden proveer de información de respaldo.
- En ausencia de datos en humanos, información de especies animales con respuestas biológicas similares a los humanos es la más valiosa. Datos sobre farmacocinética, metabolismo o mecánica pueden estar disponibles para ayudar en la identificación de especies animales relevantes.
- Preferir la vía de exposición que más se parezca a la vía de ingesta esperada en humanos. Esta consideración incluye el estado digestivo (alimentado o ayuno) de los sujetos o animales de experimentación. Cuando no sea posible, mencionar las diferencias en las vías de exposición dentro de las incertezas.
- El grupo de datos críticos define la relación dosis-respuesta entre la ingesta y la extensión de la respuesta tóxica conocida como la más relevante en humanos. Se considera la información de la biodisponibilidad y se realizan los ajustes en las expresiones de la dosis-respuesta para determinar si puede ser explicada alguna diferencia aparente.
- Los grupos de datos críticos documentan la vía de exposición y la magnitud y duración de la ingesta. Además, los grupos de datos críticos documentan el NOAEL (ó LOAEL).

### *Identificación de NOAEL (o LOAEL).*

Un nutriente puede producir más de un efecto tóxico (o punto de corte), aun dentro de la misma especie ó en estudios que utilicen las mismas o distintas duraciones de exposición. El punto de corte usado para establecer un UL es el efecto biológico adverso que exhibe el menor NOAEL (por ejemplo, el indicador de toxicidad de un nutriente más sensible). Ya que la selección de los factores de incerteza (FI) depende en parte de la seriedad de los efectos adversos, es posible que resulten UL más bajos al usar el punto de corte más serio (en vez del más sensible). Por lo mismo, es necesario evaluar varios puntos de corte de manera independiente y así determinar cual dirige al menor UL.

Para algunos nutrientes, como la vitamina K, arsénico, cromo y silicio, pudiera no existir información para desarrollar ULs. La falta de reportes sobre efectos adversos posteriores a la ingesta excesiva de un nutriente no significa que estos efectos no ocurran. Mientras aumenta la ingesta de cualquier nutriente, se alcanza un punto en el cual la ingesta comienza a convertirse en riesgo. Sobre este punto, la ingesta aumentada incrementa el riesgo de efectos adversos (figura 3).



Figura 3. Descripción teórica de los efectos de un nutriente sobre la salud como una función del nivel de ingesta.

Ya que los efectos adversos ocurren para cualquier nutriente a cierto nivel de ingesta, se debiera asumir que dichos efectos ocurren también en aquellos nutrientes a los que no se puede derivar un UL científicamente documentable. Hasta que un UL es definido o es desarrollada una alternativa para identificar los límites protectores, ingestas mayores a las RDA o AI deben ser revisadas con precaución.

### *Evaluación de la incerteza*

Aplicar un factor de incerteza (FI) a un NOAEL (o LOAEL) resulta en un valor para el UL derivado que es menor a la cifra de NOAEL derivado experimentalmente, a menos que FI es 1. Mientras más grande la incerteza, mayor el FI y menor el UL resultante. Esto es consistente con la meta última de la evaluación del riesgo: proveer de una estimación del nivel de ingesta que proteja la salud de prácticamente todos los miembros de una población sana.

Ya que los datos sobre ingesta de nutrientes disponibles no corresponden completamente a poblaciones humanas, los datos sobre la toxicidad de un nutriente pueden no estar sujetas a las mismas incertezas que los datos de agentes químicos no esenciales. Los FI resultantes para los nutrientes y componentes alimentarios son generalmente menores que los factores de 10

comúnmente aplicados a sustancias tóxicas no esenciales. Los FI son menores al haber datos de mejor calidad y cuando los efectos adversos son muy leves y reversibles.

En general, al determinar un FI, se deben considerar y combinar las siguientes fuentes potenciales de incerteza:

- Variación interindividual en la sensibilidad.
- Extrapolación de datos experimentales en animales a humanos.
- LOAEL en vez de NOAEL.
- NOAEL subcrónico para predecir NOAEL crónico.

### *Derivación de UL*

El UL es derivado al dividir el NOAEL (o LOAEL) por un FI que incorpore todas las incertezas relevantes (figura 4). Los ULs, expresados como cantidad por día, son derivados para varios grupos etareos usando bases de datos relevantes, NOAEL, LOAEL y FI. En caso de no existir información con respecto a NOAEL o LOAEL para los grupos considerados, se realizan extrapolaciones de datos de otros grupos etareos o de animales con el fin de conocer las diferencias en el tamaño corporal, fisiología, metabolismo, absorción y excreción de un nutriente. Generalmente, cualquier ajuste en los grupos etareos esta basado únicamente en el tamaño corporal, a menos que haya evidencia de diferencias en la farmacocinética, metabolismo o mecanismo de acción de un nutriente relacionadas con la edad.

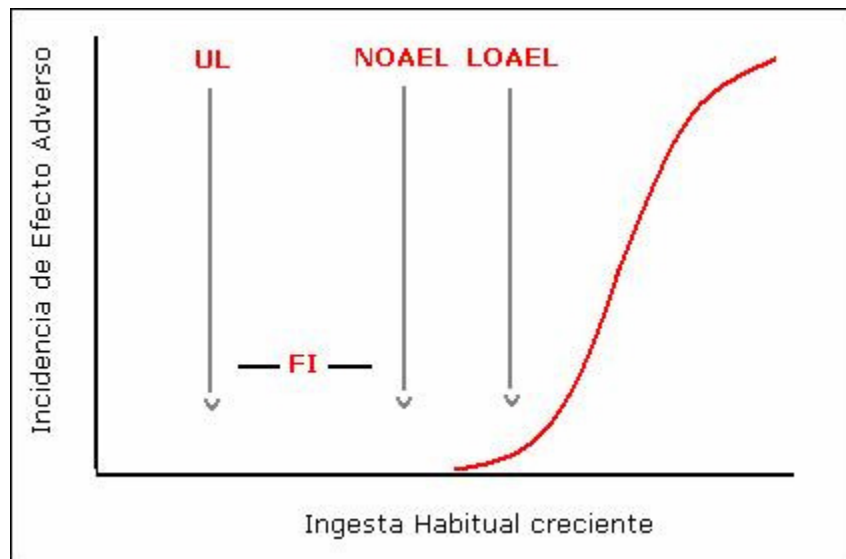


Figura 4. Descripción gráfica de los efectos adversos para la salud por ingesta excesiva de un nutriente (Curva dosis-respuesta).

La caracterización de un UL involucra el uso de criterios científicos para seleccionar el NOAEL (ó LOAEL) y FI apropiado. La evaluación del riesgo requiere consideraciones y discusiones explícitas sobre todas las decisiones tomadas, respecto de la información usada y las incertezas consideradas.

### 3) Evaluación de la Ingesta

Con el fin de evaluar el riesgo de efectos adversos, se requiere de información sobre los rangos de ingesta de nutrientes en la población general. Como se mencionó anteriormente, en caso de que el nivel de ingesta máximo tolerado (UL) se cubra sólo con el uso de suplementos y no refleje el consumo de alimentos propiamente tal, la evaluación es dirigida a la ingesta de suplementos.

### 4) Caracterización del Riesgo

La interrogante de si la ingesta de nutrientes crea un riesgo de efectos adversos requiere de la comparación del rango de ingesta de nutrientes (alimentos, suplementos y otras fuentes ó sólo suplementos, dependiendo de la base para el nivel de ingesta máximo tolerado) con el UL. La figura 5 ilustra la distribución de la ingesta crónica de nutrientes en una población; la fracción de la población que experimenta ingestas crónicas sobre el UL representa el grupo de riesgo potencial. En este sentido resulta necesario definir políticas para reducir estos riesgos, como ocurre en el ámbito de los aditivos alimentarios ó la regulación de pesticidas donde agencias reguladoras federales persiguen que la ingesta de los percentiles 90 ó 95 estén bajo el UL (ó la medida de riesgo equivalente). Si se consigue esta meta, la fracción de la población que se ubica sobre el UL probablemente la sobrepase de manera poco significativa, reduciendo sustancialmente el riesgo.

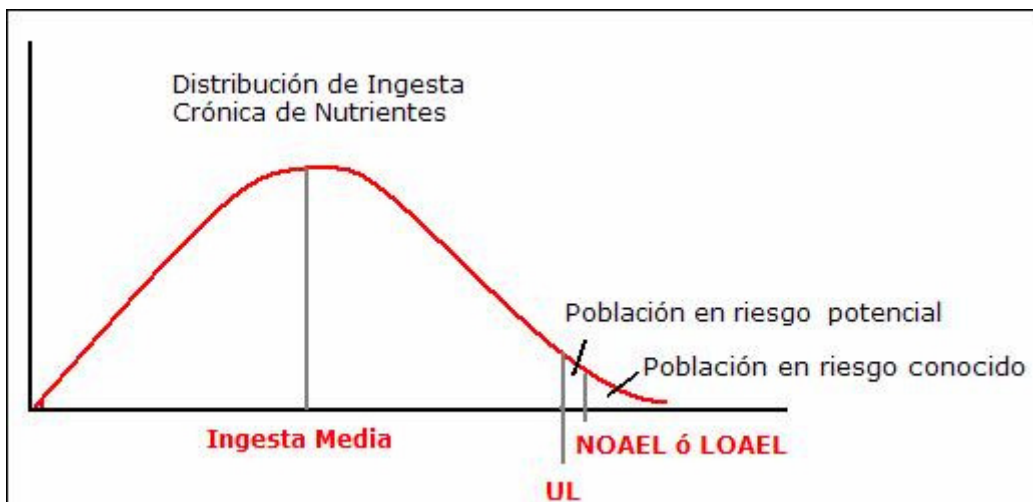


Figura 5. Ilustración de la población en riesgo a partir de la ingesta excesiva de nutrientes.

De este modo, la significancia del riesgo para una población que consume un nutriente en exceso con relación a UL esta determinada por:

- La fracción de la población que consume un nutriente en niveles superiores a UL de manera consistente.
- La seriedad de los efectos adversos asociados con el nutriente.
- La magnitud/extensión durante la cual el efecto es reversible si se reducen los niveles de ingesta bajo UL.
- La fracción de la población con ingesta por sobre el NOAEL, o incluso LOAEL, de manera consistente.

## Aplicación cuantitativa de la Evaluación de Riesgo

Los efectos adversos evidenciados con ingestas altas de vitaminas y minerales en los estudios de toxicidad demuestran que los nutrientes tienen diferentes umbrales de sensibilidad. Por esta razón, para definir los valores de fortificación que tendrían riesgos de toxicidad, se propone dividir a los nutrientes en tres categorías, de acuerdo a la probabilidad de riesgo:

### Categoría A.

Comprende a las vitaminas y minerales en las que no ha sido posible establecer valores de UL, debido a la falta de información acerca de los efectos adversos de su consumo. También se incluyen aquellos nutrientes en que existen valores de UL pero con un amplio margen de ingestas seguras y finalmente aquellos que no muestran efectos adversos críticos o de riesgo para la salud. Los nutrientes considerados en esta categoría son: tiamina, riboflavina, ácido pantoténico, biotina, vitamina B12, B-caroteno, vitamina C, vitamina B6, vitamina E y niacina.

### Categoría B.

Comprende a aquellos nutrientes con efectos adversos serios, aquellos con un margen estrecho de seguridad y con probabilidades de acercarse a los niveles de UL debido al perfil de consumo de los alimentos fortificados, especialmente en algunos grupos específicos de la población. En esta categoría se encuentran calcio, ácido fólico, magnesio, vitamina D, potasio, vitamina A, zinc, cobre, hierro, manganeso, selenio, yodo, flúor.

### Categoría C.

Aunque no es frecuente la fortificación en Chile con Colina, Cromo, Molibdeno y Vitamina K, algunos organismos internacionales sugieren fuertemente que no se fortifiquen los alimentos con estos nutrientes por falta de la información que pueda cuantificar los límites máximos tolerables para que existan efectos adversos. En estos nutrientes nuestra posición es que se debe realizar un análisis más detallado y profundo y que, en el intertanto, es necesario crear conciencia en este punto.

Los criterios expuestos se deben considerar en conjunto con el objetivo central de la fortificación voluntaria que es la de ofrecer al consumidor alimentos considerados buena fuente o altos en un determinado nutriente y que tienen como propósito fundamental mejorar el estado nutricional de la población y simultáneamente mejorar la comercialización de éstos. En Chile, un alimento es considerado **buena fuente** cuando alcanza niveles mínimos de 10% del cumplimiento de las DDR por porción de consumo habitual, cifra que considera el nutriente adicionado y el contenido en forma natural en el alimento y es denominado **alto en** un determinado nutriente, cuando alcanza niveles mínimos del 20%. Por otra parte, en Chile se considera que un alimento es fortificado cuando contiene 10% o más de nutrientes adicionados, en relación a la DDR.

Como un primer acercamiento a la evaluación del riesgo del consumo elevado de micronutrientes, se presentan en la Tabla 1 los valores de RDA y UL de los nutrientes más utilizados en la fortificación de los alimentos. Al comparar la relación UL/RDA se puede tener una idea preliminar acerca del margen de consumo seguro, entendido este como el rango entre lo suficiente para no presentar deficiencia y lo adecuado para no producir efectos adversos. A partir de esta información, se podría inferir que aquellos nutrientes que presentan menores diferencias entre las RDA y los UL, son los que potencialmente tendrían mayor riesgo de toxicidad.

Al realizar la comparación se evidencia un problema que disminuye su aplicabilidad práctica ya que al utilizar el procedimiento para cada grupo de edad y sexo se genera una número muy alto de valores de que contribuye a aumentar el problema enunciado.

Otro enfoque que es necesario tener en cuenta en la evaluación del riesgo del consumo elevado de nutrientes es el que se presenta en la Tabla 2. Este enfoque se sustenta en comparar la contribución de una porción de consumo de un determinado alimento en relación a la UL correspondiente a un grupo objetivo, en este caso se trata de tres grupos de diferentes edades. Se han seleccionado para este ejemplo alimentos fortificados suministrados en el Programa Nacional de Alimentación Complementaria y otros alimentos disponibles en el mercado, principalmente de consumo infantil. Si bien este procedimiento refleja adecuadamente cuánto representa lo que se consume con respecto al límite máximo, tampoco resulta práctico con fines normativos ya que la mayoría de los alimentos son consumido por distintos grupos de la población. En organismo oficiales tales como Codex Alimentarius, se ha utilizado el concepto de dosis diaria de referencia (DDR), el cual considera las ingestas recomendadas de la población desde 4 años hasta el adulto con las debidas ponderaciones. Así, es posible contar con un solo valor de referencia para la población, exceptuando obviamente lactantes, embarazadas y nodrizas; para estos grupos deben derivarse valores de referencia dadas sus características de mayor riesgo. En Chile se utilizan las cifras de DDR del Codex Alimentarius, las que se presentan en la Tabla 3.

En general los organismos internacionales y los expertos en el tema, no han establecido claramente valores que cumplan con este fin. Nos parece que el criterio desarrollado por la entidad Canadiense responsable de la fortificación de alimentos en dicho país (Health Canada), si bien presenta ciertos grados de ambigüedad, formula criterios de fácil aplicación y que se sustentan en modelos estadísticos fundamentados esencialmente en el número de habitantes que consume alimentos fortificados, este alcanza al 33% en el modelo propuesto. La misma cifra se alcanza en la población que los compraría por el hecho de estar fortificados. Tomando como fundamento el enfoque antes señalado, se podría recomendar para los nutrientes ubicados en la categoría A una fortificación que pueda alcanzar el 20% o más por porción de consumo. En cambio para aquellos nutrientes clasificados en la categoría B, el valor sugerido alcanzaría a una cifra superior al 10%, pero inferior al 20%. Es necesario volver a enfatizar que para aquellos nutrientes ubicados en el grupo C, no se recomienda, por el momento, su empleo en la fortificación de alimentos.

El establecer cifras máximas estrictas de fortificación de los nutrientes clasificados en la categoría B, trasciende los objetivos, duración y magnitud del presente estudio. Es relevante señalar que los valores sugeridos, que en algunos casos son inferiores a los observados en la fortificación de alimentos de consumo habitual en Chile y consumidos por la población de niños que es la más sensible al problema expuesto, constituye una llamada de atención para que todos los sectores involucrados, en conjunto puedan tomar las decisiones más racionales que tengan un menor riesgo de



toxicidad por la ingesta de micronutrientes En el caso de la situación Chilena se ha detectado una tendencia creciente a fortificar los mas variados alimentos, por lo que hemos considerado de utilidad realizar un ejercicio que aplique las cifras sugeridas. Para esto se presenta en Tabla 4 cuatro la contribución de una porción de consumo respecto a la DDR. En esta misma Tabla, se incluyen también los valores de un indicador denominado **Fracción de Riesgo Mínima**, propuesto por los autores del informe. Este indicador expresa la relación entre las cantidades del nutriente en la porción de consumo y las cantidades del mismo nutriente calculadas de acuerdo a la UL de niños de 4 a 8 años. Un valor de 1,0 o más significa que con una porción de consumo del alimento se alcanza o sobrepasa la UL, valores inferiores a 1 indican una menor probabilidad de riesgo de efectos adversos y un valor de cero significa una cifra completamente inocua. El concepto de riesgo mínimo se justifica porque se está evaluando un solo alimento y no se considera la cantidad del nutriente que se adiciona para compensar las pérdidas por almacenamiento.

Del análisis de los resultados de la Tabla 4 surgen hechos interesantes que se pueden sintetizar en:

-) de los 17 alimentos estudiados que se dirigen al consumo de grupos vulnerables de la población, 6 de ellos presenta valores más altos de los límites sugeridos en uno o mas nutrientes de la categoría A, los corresponden principalmente a vitamina C y vitamina E.

-) de los 17 alimentos estudiados que se dirigen al consumo de grupos vulnerables de la población, 13 de ellos presenta valores más altos de los límites sugeridos en uno o mas nutrientes de la categoría B, principalmente corresponden a vitamina D, calcio, hierro y magnesio

-) los valores del índice Fracción de riesgo mínimo 33 nutrientes en los 17 alimentos estudiados muestran un valor superior a 0,1. Los valores mayores corresponden a magnesio y los más frecuentes a zinc, ácido fólico, vitamina A, calcio y niacina.

Un hecho importante a destacar es que la mayor parte de los nutrientes que sobrepasan frecuentemente los valores sugeridos son los denominados nutrientes críticos, los cuales son los deficitarios en la dieta de las población Chilena.

Sobredosificación:

En los alimentos es inevitable que por la naturaleza química de los nutrientes se produzca una disminución debido a los procesos de manejo postcosecha, comerciales, transporte, almacenamiento y preparación culinaria de los alimentos. Las vitaminas son una amplia diversidad de compuestos con diferente estructura química que se encuentran en pequeñas cantidades en los alimentos, generalmente combinadas con otros compuestos o bien integradas a la estructura físico-química de la matriz de los alimentos. En el caso de la fortificación el nutriente se adiciona al alimento en forma aislada y es posible asumir que su estabilidad va a ser menor que la que se encuentra naturalmente.

En los procesos aplicados al alimento durante la cadena alimentaria uno de los principales objetivos es la de mantener el valor nutricional del alimento evitando las pérdidas que pueda experimentar por la oxidación o reacción con otros constituyentes del alimento.

El estudio de la estabilidad de los nutrientes se realiza frecuentemente utilizando modelos experimentales que aseguren el control adecuado de las variables. Sin embargo, este mismo hecho es un inconveniente cuando se extrapolan los resultados

al alimento por su complejidad físico-química y los diferentes compuestos presentes, hecho que hace necesario interpretar cuidadosamente la información experimental. Otro aspecto importante a considerar es la forma química en que se encuentra la vitamina lo que hace distinta la respuesta ante un mismo agente. Por ejemplo el ácido fólico es bastante más estable a la oxidación que el ácido tetrahidrofólico que se encuentra naturalmente. Las condiciones ambientales en que se encuentra el alimento como el pH, luz, temperatura influyen sobre los niveles de micronutrientes, por ejemplo el caso de la riboflavina es paradigmático por su sensibilidad a la luz. La conjunción de microminerales con vitaminas puede producir una alteración de estas últimas.

A continuación se presentan ejemplos de nutrientes y cómo son afectados por las condiciones ambientales:

Vitamina C. Se altera por la presencia de oxígeno, luz y temperatura

Carotenoides Oxígeno, calor y luz

Vitamina B12 Oxidaciones

Ac. Fólico Luz y calor

Piridoxina Luz

Ribflavina Luz y temperatura

Tiamina Oxidación, luz, calor

Vitamina E Oxidación

Vitamina A Luz, calor

Vitamina D Luz y calor

Vitamina K Luz

Existe acuerdo entonces en que las pérdidas de vitaminas en los alimentos, especialmente las hidrosolubles, durante el almacenamiento aumenta con la cantidad de agua que contengan, la temperatura del recinto y en algunos casos la luminosidad. También es importante la presencia de minerales de transición por su capacidad para recibir o entregar electrones, en especial si se encuentran en alimentos con ácidos grasos poliinsaturados. Estas condiciones pueden ser frecuentes en la cadena alimentaria de la producción de los alimentos fortificados y especialmente en el tiempo que demore su almacenamiento.

La fortificación de los alimentos está regulada y sujeta a controles que evalúen lo declarado por el fabricante; si los valores son inferiores a lo declarado se pueden aplicar sanciones en dinero y desde luego pérdida de credibilidad por parte de la empresa. Por estas razones, la empresa adiciona niveles de nutrientes superiores a los declarados, como es variable estas pérdidas de acuerdo al nutriente considerado, en Chile se ha establecido un valor adicional de 40% para las vitaminas y de un 25% (Reglamento Sanitario de los Alimentos) para los minerales. Estos valores acrecentarían los niveles de nutrientes cuando el alimento se consume en forma reciente posterior a su elaboración, hecho que es necesario considerar cuando se establecen los criterios para definir los valores máximos de fortificación en aquellos nutrientes que en niveles altos presenten riesgos para la salud. Por esta razón hace necesario apoyar valores máximos de fortificación ya que es probable que puedan

consumirse en un corto tiempo después de su elaboración lo que incrementa los niveles de fortificación en forma considerable

## CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

Del análisis efectuado fundamentado en las normativas nacionales e internacionales sobre fortificación de los alimentos, en la metodología de evaluación de riesgos y en el conocimiento vigente sobre efectos adversos de las vitaminas y minerales, se concluye que la fortificación a nivel nacional debe tomar en cuenta las categorías de riesgo de vitaminas y minerales. Para el caso de los nutrientes incluidos en la categoría A, la fortificación debe tener un mínimo de 10% de las DDR por porción de consumo y en aquellos casos en que no se ha establecido valores para UL no sería necesario postular un valor máximo. En los nutrientes de esta categoría en que existan UL, se debe obtener un 10% de las DDR como valor mínimo y se sugiere no sobrepasar un valor de 30 % de los valores de la UL, considerando que a pesar que los efectos adversos no son críticos para gran parte de la población se corre el riesgo que se manifiesten en las personas más sensibles de la población.

En los nutrientes contemplados en el grupo B, nuestra posición es que se establezca un sólo valor correspondiente al 10% o más de las DDR, pero inferior al 20%, debido a los serios efectos adversos que pueden ocurrir en la población y/o a los escasos márgenes de seguridad entre la ingesta recomendada y los UL.

Otro criterio que será necesario profundizar su estudio y aplicabilidad es el indicador Fracción de Riesgo Mínimo, cuya potencialidad radica en que puede establecer probabilidades de riesgo una vez que se analice considerando todos los alimentos fortificados y el porcentaje de la población que los consume.

## Referencias:

1. Institute of Medicine. 1977 Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C.
2. Institute of Medicine. 1978. Dietary Reference Intakes: Folate, Other B Vitamins, and Choline. National Academy Press, Washington, D.C.
3. Institute of Medicine. 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. National Academy Press, Washington, D.C.
4. Institute of Medicine. 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington, DC.
5. Institute of Medicine. 2003. Dietary Reference Intakes. Guiding Principles for Nutrition Labelling and Fortification. National Academy Press, Washington, D.C.
6. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2006. Selección de Alimentos: Uso del etiquetado nutricional para una Alimentación Saludable. Manual de consulta para profesionales de la Salud. Santiago.
7. Health Canada. 2005. Addition of vitamins and minerals to foods, 2005. Health Canada's proposed policy and implementation plans. Ottawa.
8. Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B., Cousins RJ. 2005. Modern Nutrition in health and disease. 10<sup>th</sup> edition. Lippincott, Williams & Wilkins.

TABLA 1.

(por incompatibilidad de formato la Tabla 1 se adjunta en un archivo aparte)

(pag 28 y 29)



**Tabla 2.- Aporte por porción de consumo en relación a valores de UL  
Ejemplos de algunos de algunos alimentos fortificados.**

Alimento *	Porción de consumo (g o mL)	Fortificado en	Cantidad/porción de consumo	UL	%UL cubierto por porción
Leche Purita Fortificada (1)	20 g	Vitamina C mg	14	400	3,5
		Hierro mg	2	40	5
		Cobre mg	0,1	1000	< 1
		Zinc mg	1	7	14
Leche Purita Cereal (1)	20 g	Vitamina A ugER	93	600	15,5
		Vitamina C mg	10	400	2,5
		Vitamina D ug	1,24	50	2,5
		Vitamina E mgET	2	200	1
		Vitamina B1 mg	0,07	ND**	
		Vitamina B2 mg	0,1	ND	
		Niacina mgEN	0,9	10	9
		Vitamina B6 mg	0,12	30	0,4
		Ac. Fólico ug	24	300	8
		Vitamina B12 ug	0,3	ND	
		Calcio mg	180	2500	7,2
		Fósforo mg	120	3000	4
		Magnesio mg	18	65	27,7
		Hierro mg	1,24	40	3,1
		Cobre mg	0,3	1000	0,03
		Zinc mg	1,2	7	17
Mi Sopita (1)	50 g	Vitamina A ugER	163	600	27
		Vitamina C mg	17,5	400	4,4
		Vitamina D ug	2,2	25	8,8
		Vitamina E mgET	2	200	1
		Vitamina B1 mg	0,07	ND	
		Vitamina B2 mg	0,08	ND	
		Niacina mgEN	0,9	10	9
		Vitamina B6 mg	0,07	30	0,2
		Ac. Fólico ug	20	300	6,7
		Vitamina B12 ug	0,75	ND	
		Calcio mg	200	2500	8
		Fósforo mg	160	3000	5,3
		Magnesio mg	36	65	55,4
		Hierro mg	2,5	40	6,25
Zinc mg	2	5	40		
Bebida Láctea Años Dorados (2)	25 g	Vitamina A ugER	200	3000	6,7
		Vitamina C mg	45	2000	2,25
		Vitamina D ug	4	50	8
		Vitamina E mgET	8	1000	0,8
		Vitamina B1 mg	0,2	ND	
		Vitamina B2 mg	0,4	ND	
		Niacina mgEN	2,5	35	7,1
		Vitamina B6 mg	0,4	100	0,4
		Ac. Fólico ug	100	1000	10
		Vitamina B12 ug	0,7	ND	
		Calcio mg	250	2500	10
		Fósforo mg	200	4000	5
		Magnesio mg	75	350	21,4
		Hierro mg	1,4	45	3,1
Zinc mg	3	40	7,5		

Alimento	Porción de consumo	Fortificado en	Cantidad/porción de consumo	UL	%UL cubierto por porción
Crema Años Dorados (2)	50 g	Vitamina A ugER	240	3000	8.0
		Vitamina C mg	30	2000	1.5
		Vitamina D ug	8	50	16.0
		Vitamina E mgET	16	1000	1.6
		Vitamina B1	0.35	ND	
		Vitamina B2	0.40	ND	
		Niacina mgEN	4.5	35	12.9
		Vitamina B6 mg	1	100	1.0
		Ac. Fólico ug	100	1000	10.0
		Vitamina B12	1.4	ND	
		Calcio mg	400	2500	16.0
		Fósforo mg	400	4000	10.0
		Magnesio mg	150	350	42.9
		Hierro mg	4.2	45	9.3
Zinc mg	3.0	40	7.5		
Cereales Estrellitas (3)	40 g	Vitamina B12 ug	0,3	ND	
		Calcio mg	107	2500	4,3
		Fosforo mg	45	3000	1,5
		Hierro mg	4	40	10
		Zinc mg	2,5	12	20,8
Cereal Chocapic (3)	40 g	Vitamina B12 ug	0,3	ND	
		Calcio mg	93	2500	3,7
		Fosforo mg	45	3000	1,5
		Hierro mg	4	40	10
Super Kapo Nurisha (3)	200 mL	Vitamina A ugER	140	900	15,6
		Vitamina C mg	60	650	9,2
		Vitamina D ug	1,2	50	2,4
		Vitamina E mgET	5,2	300	1,7
		Vitamina B2 mg	0,4	ND	
		Niacina mgEN	2,6	15	17,3
		Vitamina B6 mg	0,5	40	1,25
		Ac. Fólico ug	50	400	12,5
		Vitamina B12 ug	1	ND	
		Calcio mg	120	2500	4,8
		Hierro mg	2,2	40	5,5
		Zinc mg	2,2	12	18,3

\*Para determinar los UL:

(1): Se consideró como población objetivo a los menores de 3 años.

(2): Se consideró como población objetivo a los mayores de 19 años.

(3): Se consideró como población objetivo a los mayores de 4 años.

\*\* ND= No Determinado

Fuente: Dietary Reference Intakes (DRI). Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, 2004.



**Tabla 3**

**Dosis diaria de referencia (DDR) para adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años de edad, utilizados en el etiquetado nutricional de alimentos en Chile**

	<b>DDR (por día)</b>
ENERGIA (kcal)	2300
PROTEINAS (g)	50
VITAMINA A (ug ER <sup>1</sup> )	800
VITAMINA D (ug <sup>2</sup> )	5
VITAMINA E* (mg ET <sup>3</sup> )	20
VITAMINA K* (ug)	80
VITAMINA C (mg)	60
TIAMINA (mg)	1,4
RIBOFLAVINA (mg)	1,6
NIACINA (mg EN <sup>4</sup> )	18
VITAMINA B <sub>6</sub> (mg)	2
FOLACINA (ug)	200
VITAMINA B <sub>12</sub>	1
BIOTINA* (mg)	0,30
AC. PANTOTENICO* (mg)	10
CALCIO (mg)	800
FOSFORO (mg)	800
MAGNESIO (mg)	300
HIERRO (mg)	14
ZINC (mg)	15
IODO (ug)	150
COBRE* (mg)	2,0
SELENIO* (ug)	70

- 1 ER = Equivalentes de retinol
- 2 Expresado como ug de colecalciferol
- 3 ET = Equivalentes de alfa tocoferol
- 4 EN = Equivalentes de niacina

Ref. Directrices del Codex sobre etiquetado nutricional. Rev. 1 (1983),  
excepto en aquellos nutrientes que muestran el asterisco

\* Valores RDI, obtenidos de la FDA

**Tabla 4.- Aporte por porción en relación a la DDR y valor de Fracción de Riesgo Mínimo Ejemplos de algunos de algunos alimentos fortificados.**

Alimento	Porción de consumo (g o mL)	Fortificado en	Cantidad/porción de consumo		% DDR cubierto por porción	Fracción de Riesgo Mínimo*
Leche Purita Fortificada	20 g	Vitamina C mg	14		23	0.02
		Hierro mg	2		14	0.05
		Cobre mg	0,1		5	0.03
		Zinc mg	1		7	0.08
Leche Purita Cereal	20 g	Vitamina A ugER	93		12	0.10
		Vitamina C mg	10		17	0.02
		Vitamina D ug	1,24		25	0.02
		Vitamina E mgET	2		10	0.01
		Vitamina B1 mg	0,07		5	0
		Vitamina B2 mg	0,1		6	0
		Niacina mgEN	0,9		5	0.06
		Vitamina B6 mg	0,12		5	0.01
		Ac. Fólico ug	24		12	0.06
		Vitamina B12 ug	0,3		30	0
		Calcio mg	180		23	0.07
		Fósforo mg	120		15	0.04
		Magnesio mg	18		6	0.16
		Hierro mg	1,24		9	0.03
		Cobre mg	0,3		15	0.10
		Zinc mg	1,2		8	0.10
Mi Sopita	50 g	Vitamina A ugER	163		20	0.18
		Vitamina C mg	17,5		29	0.03
		Vitamina D ug	2,2		44	0.04
		Vitamina E mgET	2		10	0.01
		Vitamina B1 mg	0,07		5	0
		Vitamina B2 mg	0,08		5	0
		Niacina mgEN	0,9		5	0.06
		Vitamina B6 mg	0,07		4	0.01
		Ac. Fólico ug	20		10	0.05
		Vitamina B12 ug	0,75		75	0
		Calcio mg	200		25	0.08
		Fósforo mg	160		20	0.05
		Magnesio mg	36		12	0.33
		Hierro mg	2,5		18	0.06
Zinc mg	2		13	0.17		
Bebida Láctea Años Dorados	25 g	Vitamina A ugER	200		25	0.22
		Vitamina C mg	45		75	0.07
		Vitamina D ug	4		80	0.08
		Vitamina E mgET	8		40	0.03
		Vitamina B1 mg	0,2		14	0
		Vitamina B2 mg	0,4		25	0
		Niacina mgEN	2,5		14	0.17
		Vitamina B6 mg	0,4		20	0.01
		Ac. Fólico ug	100		50	0.25
		Vitamina B12 ug	0,7		70	0
		Calcio mg	250		31	0.10
		Fósforo mg	200		25	0.07
		Magnesio mg	75		25	0.68
		Hierro mg	1,4		10	0.04
Zinc mg	3		20	0.25		

Alimento	Porción de consumo	Fortificado en	Cantidad/porción de consumo		%DDR cubierto por porción	Fracción de riesgo mínimo*
Crema Años Dorados	50 g	Vitamina A ugER	240		30	0.27
		Vitamina C mg	30		50	0.05
		Vitamina D ug	8		160	0.16
		Vitamina EmgET	16		80	0.05
		Vitamina B1	0.35		25	0
		Vitamina B2	0.40		25	0
		Niacina mgEN	4.5		25	0.30
		Vitamina B6 mg	1		50	0.03
		Ac. Fólico ug	100		50	0.25
		Vitamina B12	1.4		140	0
		Calcio mg	400		50	0.16
		Fósforo mg	400		50	0.13
		Magnesio mg	150		50	1.0
		Hierro mg	4.2		30	0.11
Zinc mg	3.0		30	0.25		
Leche Huesitos	200 mL	Calcio mg	320		40	0.13
Leche Calo Extra Calcio	20 g	Vitamina A ugER	96.2		12	0.11
		Vitamina C mg	15		25	0.02
		Vitamina D ug	0,8		16	0.02
		Calcio mg	400		50	0.16
		Fósforo mg	194		24	0.06
		Magnesio mg	22		7	0.20
		Hierro mg	3		21	0.08
		Zinc mg	0.8		5	0.07
Leche Svelty Extra Calcio	20 g	Vitamina A ugER	90		11	0.10
		Vitamina C mg	14.4		24	0.02
		Vitamina D ug	1.2		24	0.02
		Calcio mg	400		50	0.16
		Fósforo mg	200		25	0.07
		Magnesio mg	48		16	0.44
		Hierro mg	3.4		24	0.09
		Zinc mg	2.0		13	0.17
Yogurt Descremado	175 g	Calcio mg	432		54	0.17
Cereales Estrellitas	40 g	Vitamina B12 ug	0,3		30	0
		Calcio mg	107		13	0.04
		Fosforo mg	45		6	0.02
		Hierro mg	4		29	0.10
		Zinc mg	2,5		17	0.21
Cereales Chocapic	40 g	Vitamina B12 ug	0,3		30	0
		Calcio mg	93		12	0.04
		Fosforo mg	45		6	0.02
		Hierro mg	4		29	0.10
		Zinc mg	2,5		17	0.21
Cereales Multi Cheerios	40 g	Vitamina C mg	17		28	0.03
		Vitamina B12 ug	0,3		30	0
		Calcio mg	233		29	0.09
		Fosforo mg	67		8	0.02
		Hierro mg	3,9		28	0.10
		Zinc mg	2,5		17	0.21

Alimento	Porción de consumo	Fortificado en	Cantidad/porción de consumo		% DDR cubierto por porción	Fración de riesgo mínimo*
Super Kapo Nurisha	200 mL	Vitamina A ugER	140		18	0.16
		Vitamina C mg	60		100	0.09
		Vitamina D ug	1,2		24	0.02
		Vitamina E mgET	5,2		26	0.02
		Vitamina B2 mg	0,4		25	0
		Niacina mgEN	2,6		14	0.17
		Vitamina B6 mg	0,5		25	0.01
		Ac. Fólico ug	50		25	0.13
		Vitamina B12 ug	1		100	0
		Calcio mg	120		15	0.05
		Hierro mg	2,2		16	0.06
		Zinc mg	2,2		15	0.18
Zuko Nutrition	200 mL	Vitamina C mg	15		25	0.02
		Hierro mg	2,1		15	0.05
		Zinc mg	2,25		15	0.19
Jugos Andina Forte	200 mL	Vitamina C mg	16,5		7	0.03
		Vitamina E mgET	1,4		7	0.01
		Zinc mg	0,5		3	0.04
Jugo Andina Ca+D	200 mL	Calcio	280 mg		35	0.12
		Vitamina D	2,5 ug		50	0.05
Jugo Ades Light	200 mL	Vitamina A	96 mg		12	0.11
		Vitamina C	30 mg		50	0.05
		Vitamina E	1,2 mgET		6	0.01
		Vitamina B6	0,24 mg		12	0.01
		Ac. Fólico	24 mg		12	0.06
		Vitamina B12	0,12 mg		12	0
		Calcio	96 mg		12	0.04
		Hierro	2,24 mg		16	0.06

\* Fracción de Riesgo Mínimo= Aporte por porción de consumo en relación al valor de UL del Grupo de 4-8 años. Los valores fluctúan entre 0 y 1.

En los casos donde no se ha definido el valor de UL el riesgo mínimo se considera = 0

En los casos donde el aporte exceda a la cifra de UL, se considera =1.

Fuente: Dietary Reference Intakes (DRI). Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, 2004.