

**UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA**

## **E. U. de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación:**

Grado en Enfermería

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Tipo de Trabajo:**

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

### **Título**

Complementos alimenticios de arroz de levadura roja: eficacia y seguridad.

**Estudiante:** Elena Barros Gurdiel

**Tutor:** María Jesús Peña Egido

Salamanca, mayo 2018

## ÍNDICE

RESUMEN: .....	3
ABREVIATURAS:.....	4
1. INTRODUCCIÓN: .....	1
1.1. ARROZ FERMENTADO CON LEVADURA ROJA: .....	1
1.1.1. COMPOSICIÓN: .....	3
2. OBJETIVOS: .....	5
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS:.....	6
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:.....	6
4.1. EFICACIA: .....	6
Comparación con otras estatinas.....	8
Prevención secundaria:.....	9
Declaración de propiedades saludables:.....	10
Guías cardiovasculares (ESC-EAS):.....	10
4.1.1. VARIABILIDAD EN EL CONTENIDO DE MONACOLINAS: .....	11
4.2. SEGURIDAD: .....	13
4.2.1. CITRININA: .....	17
5. ASPECTOS LEGALES:.....	18
CONCLUSIONES: .....	19
BIBLIOGRAFÍA: .....	20

**RESUMEN:**

El arroz de levadura roja o la levadura roja de arroz es un producto tradicional originario de China, utilizado tanto con fines alimenticios como con fines terapéuticos. Actualmente, se comercializa y se consume en numerosos países como complemento alimenticio por sus efectos sobre los lípidos plasmáticos.

Este trabajo es en una revisión bibliográfica en la cual se han analizado numerosos documentos, ensayos y metaanálisis relevantes sobre el ALR con el objetivo de valorar su eficacia y su seguridad.

El ALR es efectivo reduciendo el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, aunque sus efectos sobre el colesterol HDL son muy leves o inexistentes. Estos efectos se obtienen consumiendo una dosis diaria del producto de 10mg.

Aunque la incidencia de efectos secundarios por su consumo es menor que por el consumo de estatinas, su perfil de seguridad es muy similar. Es por esto por lo que debería ser considerado como un medicamento en lugar de como un complemento alimenticio.

## **ABREVIATURAS:**

ALR: arroz de levadura roja.

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A

HDL-C: colesterol- HDL

LDL-C: colesterol- LDL

TG: triglicéridos.

EC: enfermedad coronaria.

DT2: Diabetes Mellitus tipo 2.

ECA: ensayos controlados aleatorizados.

CCSPS: China Coronary Secondary Prevention Study

XZK: Xuezhikang

ANSES: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, alimentation, environnement, travail  
(Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria, alimentación, medioambiente y trabajo).

EFSA: European Food Safety Authority (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria).

ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).

EAS: European Atherosclerosis Society (Sociedad Europea de Aterosclerosis).

EACPR: European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation  
(Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular).

UE: Unión Europea.

ECJ: European Court of Justice (Corte de Justicia Europea).

## **1. INTRODUCCIÓN:**

Los complementos alimenticios son productos que se administran con el fin de complementar la dieta y que son fuentes concentradas de nutrientes u otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico. Estos se comercializan en diferentes presentaciones como cápsulas, tabletas, píldoras, bolsitas de polvos o ampollas, entre otras, y deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias.<sup>1</sup>

Los complementos alimenticios pueden contener vitaminas, minerales u otras sustancias. Un consumo excesivo puede suponer un riesgo y en el caso de embarazadas, lactantes, niños, ancianos y enfermos solo deberían consumirse si hay razones para ello, ya que la seguridad de estos productos es evaluada con adultos en una situación fisiológica normal.<sup>1</sup>

En el Real Decreto 130/2018, por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009, relativo a los complementos alimenticios, se recogen por primera vez otras sustancias que pueden utilizarse en su fabricación, diferentes a vitaminas y minerales.<sup>2</sup> Aunque el comité científico de la AECOSAN había valorado la utilización de la levadura roja como complemento alimenticio<sup>3</sup> no se incluye entre estas sustancias.

Estos productos nunca sustituyen a los medicamentos. Solo se deben usar como complemento de la dieta, pero no la pueden reemplazar y no son necesarios en caso de seguir una dieta variada y equilibrada.<sup>1</sup>

### **1.1. ARROZ FERMENTADO CON LEVADURA ROJA:**

El arroz de levadura roja (ALR) es un arroz producto de la fermentación del mismo mediante el uso de diferentes especies del género *Monascus*, de las cuales la más utilizada es *Monascus Purpureus*. De forma general se suele emplear la denominación “arroz de levadura roja” o “levadura roja de arroz”. Estos términos son taxonómicamente incorrectos.<sup>4</sup>

Durante el proceso de fermentación, el hongo se va reproduciendo, de forma asexual, sobre los granos de arroz mediante la constitución de filamentos y geminación de conidios lo cuales forman un micelio, que al inicio es blanco pero que luego va modificando su color debido a una serie de pigmentos que se liberan durante dicho proceso y que son los que le dan esa coloración tan característica al arroz.<sup>5</sup>

El procedimiento habitual para la obtención del ALR consiste en:<sup>5</sup>

1. Lavar el arroz
2. Empaparlo en agua destilada durante 24h
3. Eliminar el agua (escurrido)
4. Esterilización
5. Inoculación con las esporas de la cepa de *Monascus*
6. Fermentación llevada a cabo a una temperatura de 25-30°C

Este tipo de arroz tiene una larga tradición en los países del este de Asia e Indonesia (su uso aparece documentado por primera vez en China, conocido como “Ang Khak” o “Hong Qu”, concretamente en la dinastía Tang, 800 a.C.). Se ha utilizado tradicionalmente como un producto básico de la alimentación de la población oriental. En Japón se le llama “beni-koji” y normalmente se usa como colorante alimenticio. En lugares como China, Taiwán, Okinawa y Filipinas se utiliza como producto para conservar la carne y el pescado, como colorante alimenticio, condimento, saborizante e incluso para la elaboración de vinos y diferentes licores.<sup>6</sup>

Antiguamente se utilizaba también con fines medicinales y aparece, de hecho, en libros de medicina china de hace más de 2.000 años (farmacopea China, dinastía Ming). Su uso principalmente se debía a sus efectos beneficiosos para tratar problemas digestivos o circulatorios y para fortalecer el corazón.<sup>7</sup>

El arroz es y ha sido siempre un pilar fundamental en la alimentación de la población asiática. El ALR también se ha consumido en estos países durante siglos, principalmente en las provincias orientales y del centro de China y sigue siendo un alimento básico hoy en día. Con el tiempo se ha observado la existencia de una relación inversa entre el consumo de ALR y la incidencia de enfermedades cardiovasculares. En las regiones del norte la incidencia era más elevada en comparación con las del sur de China y las regiones con la menor mortalidad por enfermedades cardiovasculares, se encuentran a lo largo de la costa sureste del país (donde es habitual la ingesta de ALR). Por ello, se ha planteado la hipótesis de si un consumo continuado de arroz de levadura roja podría dar lugar, parcialmente, a esa reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares en los lugares de China donde se consume este tipo de arroz.<sup>8</sup>

Su uso se empezó a generalizar desde la segunda Guerra Mundial en países occidentales como Francia, Italia, Noruega y Estados Unidos como complemento de

la dieta.<sup>9</sup> En la actualidad el ALR se comercializa como suplemento alimenticio por sus efectos sobre los lípidos plasmáticos.

### **1.1.1. COMPOSICIÓN:**

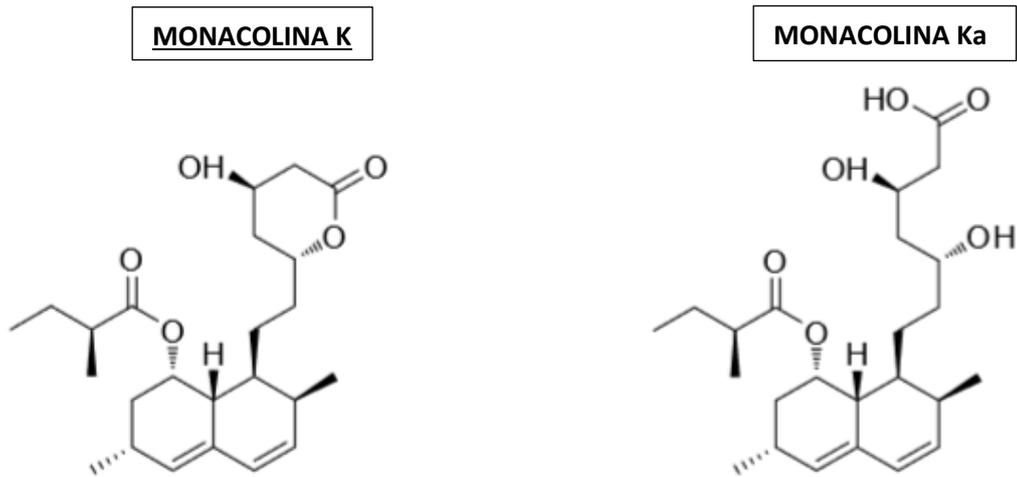
Además de los compuestos que se generan durante el proceso de fermentación, hay otros que también forman parte de la composición del ALR propios del arroz. Entre otros, encontramos los siguientes: grasas (las más abundantes son monoinsaturadas), almidón, proteínas, fibra, minerales (fósforo, sodio, calcio, hierro, magnesio), fitoesteroles (los cuales también podrían ejercer un papel significativo en la reducción del colesterol sanguíneo disminuyendo la absorción a nivel intestinal, entre otros mecanismos), oligoelementos, isoflavonas y saponinas.<sup>4</sup>

La fermentación da lugar a numerosas sustancias, aunque hay que tener en cuenta que, dependiendo de la cepa utilizada, el sustrato empleado y de las condiciones del proceso los componentes del ALR pueden variar. De esta manera, dependiendo de si la finalidad es producir arroz rojo como producto alimenticio o con fines terapéuticos, las cepas y condiciones utilizadas serán diferentes.<sup>5</sup>

Los componentes generados durante la fermentación son:

#### **1. MONACOLINAS:**

La fermentación del arroz con cepas del género *Monascus* da lugar a numerosos tipos de monacolininas.<sup>5</sup> En el ALR se han identificado hasta ahora 14 monacolininas diferentes, siendo las predominantes y activas la monacolina K y la monacolina KA (75-90% del total de las monacolininas).<sup>10</sup> La actividad de las demás monacolininas, presentes en pequeñas cantidades, no se ha establecido por el momento.<sup>4</sup>

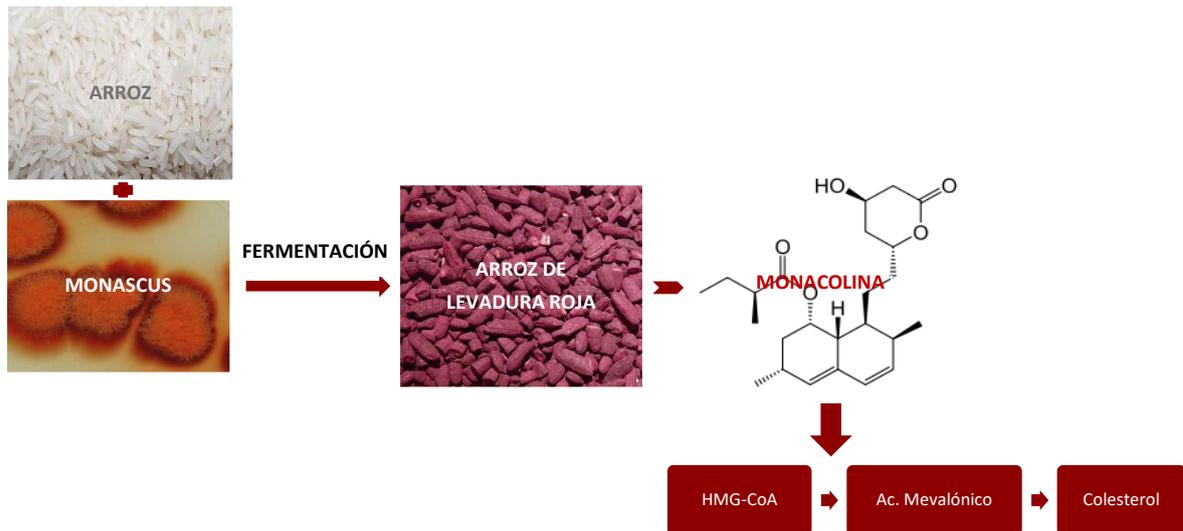


**Figura 1.** Estructura química de: Monacolina K (o Lovastatina) y Monacolina Ka (forma ácida).

Estas sustancias tienen la capacidad de inhibir la síntesis endógena de colesterol, en concreto la monacolina K, es igual estructural y funcionalmente a la lovastatina, una estatina de uso común.

El proceso por el cual se produce su efecto es el siguiente: dentro del organismo, las monacolíinas se hidrolizan y generan ácido mevalónico, el cual es funcionalmente igual al 3-hidroxi-metil-glutarilo que es el sustrato de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima es uno de los primeros eslabones en la cadena de reacciones que dan lugar a la producción del colesterol.<sup>5</sup>

Según esto, la monacolina K actúa como falso sustrato de la HMG-CoA reductasa, bloqueando la acción de esta enzima e impidiendo, en consecuencia, la síntesis endógena de colesterol.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Obtención del ALR y nivel de actuación de la monacolina K.

## 2. PIGMENTOS:

Otros productos de la fermentación son los pigmentos, los cuales imparten el color característico al arroz. Principalmente se obtienen pigmentos de colores rojizos (rubropunctamina y monascorubramina), amarillos (monascina y ankaflavina) y anaranjados (rubropunctatina y monascorubrina).<sup>4</sup>

El hongo es de color blanco, pero, a medida que la fermentación avanza, va adquiriendo una coloración de rosa a rojo anaranjado y finalmente presenta ese color rojo púrpura. Estos pigmentos se originan debido a la condensación de policétidos (metabolitos secundarios) con ácidos grasos sintetizados en la propia fermentación.<sup>5</sup>

## 3. CITRININA:

La citrinina es un metabolito secundario del proceso de fermentación. Sus cantidades pueden variar según el método de producción. En concreto, se trata de un tóxico que es producido por diversos hongos además de *Monascus*, como *Aspergillus* o *Penicillium*. El principal efecto que produce esta sustancia es la nefrotoxicidad.<sup>4</sup>

## 2. **OBJETIVOS:**

1. Valorar la eficacia del ALR sobre los lípidos plasmáticos.
2. Evaluar la seguridad en el consumo de complementos a base de ALR.

### **3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS:**

Este trabajo es una revisión bibliográfica en la cual se ha llevado a cabo un proceso estructurado y exhaustivo de búsqueda en las bases de datos Web of Science y PubMed, de los últimos 7 años, utilizando como palabras clave: red yeast rice, monacolin K y citrinin.

Posteriormente, se han seleccionado los trabajos más relevantes y aquellos en los que se pudiera acceder al texto completo. Además, se han consultado documentos e informes científicos de organismos nacionales e internacionales relacionados con la salud pública, la nutrición y la seguridad alimentaria; así como normativas legales al respecto, todo ello para encontrar y sintetizar la mejor evidencia disponible sobre el ALR.

### **4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:**

#### **4.1. EFICACIA:**

Como ya he mencionado, el ALR contiene monacolínicas y fitoesteroles, los cuales tienen un efecto reductor sobre los niveles de colesterol. Se han llevado a cabo numerosos estudios y ensayos clínicos sobre los efectos del ALR para investigar su efectividad sobre los lípidos plasmáticos. En ensayos controlados con placebo se ha comprobado el efecto hipocolesterolemizante del ALR. Los datos muestran reducciones de colesterol total de entre el 16 y el 31% y reducciones del colesterol LDL de entre el 22 y el 32%.<sup>11</sup>

**Tabla 1.** Meta- análisis de ensayos en humanos sobre los efectos hipolipemiantes del arroz de levadura roja. (Modificada de <sup>11</sup>).

Metaanálisis	Participantes (número, tipo)	Ingesta de monacolina K (mg/día)	Duración media (intervalo)	Efecto observado	Ref.
93 ECA	n: 9625 Dislipemia	3-12,4	8 semanas (4-24 semanas)	↓ LDL-C: 28mg/dl ↓TG: 36mg/dl ↑HDL: 5,8 mg/dl	12
13 ECA	n: 804 Dislipemia	2-11,4	12 semanas (4-24 semanas)	↓LDL-C: 34mg/dl ↓TG: 20 mg/dl Sin efecto en HDL-C	13
20 ECA	n: 6663 Dislipemia, DT2, EC, HTA	4,8-24	14 semanas (4-24 semanas); 3,5 años*	↓LDL-C: 39mg/dl ↓TG: 23mg/dl ↑ HDL-C: 2,7mg/dl	14
21 ECA	n: 4558 HTA	1200-1800 mg/día ALR	20 semanas (4-96 semanas); 4,5 años*	↓LDL-C: 23mg/dl Sin efecto en TG y HDL-C	9

↑: incremento, ↓: disminución, HDL-C: colesterol HDL, LDL-C: colesterol LDL, TG: triglicéridos, EC: enfermedad coronaria, DT2: diabetes mellitus tipo 2, ECA: ensayos controlados aleatorizados.

\*Duración correspondiente al estudio “China Coronary Secondary Prevention Study” (CCSPS).

En la *tabla 1* se han recogido diversos metaanálisis que evalúan la efectividad de la monacolina K sobre los lípidos plasmáticos en pacientes con una hipercolesterolemia leve o moderada.

Se observa que hay gran diferencia entre unos metaanálisis y otros, pues, en uno de ellos se recogen hasta 93 estudios y en otro solo 13. En ensayos posteriores se descartó el uso de muchos estudios de los recogidos en el metaanálisis publicado por Liu et al<sup>12</sup>, ya que los propios autores indican la baja calidad metodológica de algunos de los ensayos (en términos de control de aleatorización, abandonos y otras variables relacionadas) y porque la mayoría de los estudios están publicados en chino.

La dosis diaria ingerida fue variable en los diferentes ensayos. En tres de los meta-análisis las dosis de monacolina medias varían entre 9-10mg salvo en un caso recogido en el trabajo de Gerard et al.<sup>14</sup>, en el que la dosis administrada era de 24mg. En el resto no se pueden valorar ya que no hacen referencia a las ingestas de monacolina K como tal, sino a las de ALR.

En cuanto a los resultados obtenidos se observa que en todos los casos hay una reducción del colesterol LDL desde 23 hasta 39 mg/dl. En tres de los metaanálisis se ven también efectos sobre los TG, reduciéndolos entre 20 y 36 mg/dl. En cuanto al colesterol HDL, no se detecta ningún efecto o solo produce un ligero aumento. En general, se puede concluir que el efecto de la monacolina K sobre el LDL es significativo, así como sobre los TG, teniendo un efecto mucho menor o inapreciable sobre el HDL.

### **Comparación con otras estatinas.**

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares tienen una incidencia muy elevada. Un gran porcentaje de la población adulta padece hipercolesterolemia y obesidad, importantes factores de riesgo para su desarrollo.

Dada esta situación, las estatinas se han convertido en un medicamento esencial tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad coronaria. El problema lo encontramos en los efectos secundarios que esta medicación tiene y que afectan a alrededor de un 20% de las personas que siguen estos tratamientos, lo cual supone una menor adherencia terapéutica y un aumento en el abandono y el rechazo a estas terapias. Debido a esto se buscan alternativas de tratamiento que no tengan dichos efectos secundarios como diferentes complementos dietéticos.<sup>7</sup>

Se han llevado a cabo estudios aleatorizados investigando y comparando el perfil de efectividad y seguridad del ALR en pacientes que dejaron o rechazaron un tratamiento con estatinas.

En uno de ellos se compararon la eficacia y la tolerabilidad de ALR frente a los de la Pravastatina (una estatina de uso muy común) en pacientes con antecedentes de mialgias inducidas por estatinas. Los resultados fueron los siguientes: una reducción de LDL comparable entre ambas (30% por parte del ALR y 27% por la pravastatina), las mialgias aparecieron en el 5% de los pacientes tratados con ALR y en un 9% en los

tratados con pravastatina. En pacientes con intolerancia a las estatinas se hicieron las comparaciones con un placebo y se vio una reducción del colesterol LDL del 27% y un perfil de seguridad comparable entre el placebo y el ALR.<sup>11</sup> De estos resultados se puede deducir que el ALR es eficaz en la reducción de los lípidos plasmáticos de manera similar a esta estatina y que tiene un mejor perfil de seguridad.

En otro estudio se compararon los efectos del uso del ALR y de la Simvastatina sobre la fatiga muscular y el nivel de lípidos séricos. Participaron 60 pacientes con dislipidemia y riesgo cardiovascular bajo o moderado. Aleatoriamente se les asignó un tratamiento con ALR (27 personas) o con simvastatina (33 personas) durante 4 semanas. A partir de los resultados se concluyó que el ALR es tan eficaz como esta estatina, produciendo efectos secundarios con una incidencia mucho menor. La fatiga muscular aumentó de forma muy significativa y el nivel de actividad física se redujo en los pacientes tratados con simvastatina, sin embargo, los pacientes tratados con ALR no sufrieron cambios en este parámetro, observándose efectos comparables en cuanto a la reducción de lípidos.<sup>15</sup>

### **Prevención secundaria:**

El *China Coronary Secondary Prevention Study* (CCSPS) es un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo y multicéntrico. El objetivo de este estudio fue valorar si el ALR servía como terapia para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en personas con una hipercolesterolemia leve o moderada y que ya hubieran padecido un infarto de miocardio. Participaron 4870 pacientes los cuales recibieron un placebo o un tratamiento con *Xuezhikang* (XZK), un extracto de ALR equivalente a una dosis diaria de entre 10 y 12,8mg de monacolina K.<sup>16</sup>

Los resultados que se obtuvieron en este ensayo, tras 4,5 años de duración, fueron: reducciones en la frecuencia de los eventos coronarios con diferencias significativas entre ambos (reducción del 10,4% en el grupo placebo frente a un 5,7% en el grupo tratado con ALR); en el riesgo relativo del 45%; en la mortalidad total (33%); en las muertes por causas cardiovasculares (30%); en la necesidad de revascularización coronaria (33%) y disminuciones tanto en el colesterol total (20% menos) como en el colesterol LDL (13%). Además, su perfil de seguridad era similar en los dos grupos; el ALR resultó bien tolerado.<sup>16</sup>

La conclusión principal que se obtuvo de dicho ensayo fue que el tratamiento con ALR es seguro y efectivo, a largo plazo, para reducir significativamente la recurrencia de eventos coronarios y la mortalidad en pacientes chinos con niveles de colesterol LDL moderados.<sup>16</sup>

### **Declaración de propiedades saludables:**

En 2011, la EFSA evaluó las evidencias científicas disponibles sobre la eficacia del ALR. Concluyó que existía una relación causa-efecto entre la ingesta diaria de 10 mg de monacolina K del ALR y el mantenimiento de niveles normales de LDL sanguíneo en la población adulta.<sup>10</sup>

En base a esto, la Comisión Europea autorizó dicha declaración general de propiedades saludables para estos preparados, sin añadir ninguna advertencia complementaria, a pesar de que la EFSA recogía como restricciones de uso las de los medicamentos que contienen lovastatina (contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, niños, en patologías hepáticas, hipersensibilidad a la Lovastatina o a alguno de sus excipientes y junto a fármacos que interfieren en el metabolismo de estatinas). Asimismo, resulta llamativo que no se haya aceptado el efecto reductor del colesterol sanguíneo para personas con hipercolesterolemia, que realmente se observaba en los estudios considerados por EFSA y confirmados por otros posteriores.<sup>10,17</sup>

### **Guías cardiovasculares (ESC-EAS):**

En 2016, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) en colaboración con la Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) publicaron una guía cuyo objetivo es ayudar a los profesionales sanitarios a elegir las mejores actuaciones a llevar a cabo sobre un paciente con dislipidemia.<sup>18</sup>

Dentro de la guía, en el apartado *Modificaciones del estilo de vida para mejorar el perfil lipídico plasmático* se tratan la dieta y otros factores relacionados con el estilo de vida que pueden afectar a los niveles lipídicos. Incluido en esta sección, encontramos el subapartado *Suplementos dietéticos y alimentos funcionales para el tratamiento de dislipidemias*, en el cual se definen estrategias nutricionales basadas en

cambiar componentes dietéticos poco saludables por alimentos sanos o suplementos dietéticos, denominados nutraceúticos.<sup>18</sup>

Uno de los mencionados es el ALR, sobre el cual hacen varias observaciones:<sup>18</sup>

- Existen diversos preparados comerciales de ALR disponibles y cada uno con diferentes cantidades de monacolininas, lo cual hace que varíen los efectos entre unas marcas y otras y que la calidad entre los diferentes nutraceúticos pueda variar.
- La seguridad de su consumo de forma regular a largo plazo no está completamente documentada y existen datos relativos a efectos secundarios producidos por estos nutraceúticos similares a los del consumo de estatinas.
- En cuanto a sus efectos beneficiosos, se ha observado una reducción del colesterol muy significativa mediante el consumo de preparados de ALR tomando una dosis diaria de entre 2,5 y 10mg.

No obstante, y a pesar de las incertidumbres sobre su seguridad, recomiendan el uso de ALR complemento por su efecto moderado sobre el colesterol sanguíneo con un nivel de evidencia A.

#### **4.1.1. VARIABILIDAD EN EL CONTENIDO DE MONACOLINAS:**

La cantidad de monacolina K, presente en los complementos a base de arroz de levadura roja imprescindible para su eficacia. Dada la ausencia de procesos estándar y normas que regulen el proceso de fabricación de estos productos, las cantidades de monacolina K pueden variar mucho entre ellos.<sup>19</sup>

Existen algunos estudios en los que se analiza la variabilidad en el contenido de monacolina K de los complementos a base de ALR comparando productos de una marca concreta y diferentes marcas entre sí (ver tabla 2).<sup>19</sup>

El número de muestras analizadas en los diferentes trabajos no es muy grande, pero se pueden observar las importantes diferencias en la cantidad de monacolina entre unos productos y otros. Esta variabilidad puede hacer que un producto tenga un bajo efecto o que sea ineficaz, debido a su bajo contenido en monacolininas, o que cause efectos adversos por contener cantidades muy superiores a la recomendada (dosis diaria

recomendada para obtener efectos reductores sobre los lípidos plasmáticos es de 10mg).<sup>19</sup>

Por otra parte, esta información no siempre aparece recogida en el etiquetado de los preparados y, en algunas ocasiones, el contenido que aparece en la etiqueta no coincide con el contenido real de monacolíinas.<sup>19</sup>

**Tabla 2.** Contenidos de monacolína K y monacolína Ka en complementos de ALR.

ALR	N	Cp/Comp (mg)	Mon K	Mon Ka	Ingesta mg/día	Ref,
			Mg/Cp-Comp			
EEUU (2010)	12	600	0,1-10,1	0-2,3	0,62-24,7	19
Francia (2012)	10	-	1,4-11,6			4
EEUU/China (2014)	5	600	0,03-2,2	ND-0,96	0,12-10,5	21
	9	1200	0,2-5,2	ND-2,4		
EEUU (2017)	1	300	0,47		0,47	22
	9	600	0,05-1,73		0,09-3,45	
	1	800	0,56		0,56	
	17	1200	0,24-5,48		0,44- 10,94	

Por ejemplo, en el estudio de Gordon et al.<sup>19</sup> las ingestas diarias varían entre cantidades mínimas llegando a niveles que superan más del doble la cantidad diaria recomendada.

En el estudio de Cohen et al. se analizaron 28 marcas de suplementos de ALR. Se vio que la cantidad de monacolína K varió más de 60 veces (suponiendo ingestas de entre 0.10-10.9mg), la cual además no se especificaba en la etiqueta de ninguna de las marcas analizadas y solo dos de ellas (un 7% del total) aconsejaban no combinar el consumo del suplemento con el consumo de estatinas.<sup>22</sup>

La variabilidad en el contenido de los diferentes preparados se debe a la forma de producirlos, ya que, factores como la cepa utilizada y las condiciones de fermentación, entre otros, determinarán la mayor o menor concentración en los componentes del producto. Es importante la estandarización en la producción de estos preparados para poder establecer con seguridad la cantidad de monacolína K que contienen, lo cual aún no se ha conseguido a pesar de que algunos fabricantes afirmen lo contrario.<sup>22</sup>

Por ello muchos autores aconsejan prudencia en la recomendación y uso de este tipo de productos y señalan la necesidad de un procedimiento común para producirlos, controles de calidad de las preparaciones comerciales y una regulación adecuada de su puesta en el mercado.<sup>7</sup>

#### **4.2. SEGURIDAD:**

En lo que respecta a la seguridad del ALR, al contener una estatina, sus efectos secundarios serán muy similares a los inducidos por estas.

En algunos de los casos registrados, el motivo de los efectos adversos es la utilización de preparados de dudosa calidad y mal identificados. Por esto, muchos autores recomiendan el consumo de productos elaborados de una manera adecuada y controlada para asegurar tanto su eficacia como hipocolesterolemiantes como la seguridad en su consumo. Hay que señalar que, además de la mayor probabilidad de sufrir efectos adversos, los preparados mal elaborados pueden tener una cantidad más elevada de citrinina por lo que su consumo podría resultar tóxico.<sup>5</sup>

Los datos relativos a la incidencia de los acontecimientos adversos se obtienen a través de resultados recogidos durante la realización de estudios clínicos extensos, de larga duración y controlados con placebo, y/o el uso tras su comercialización.

Los efectos secundarios que se dan con mayor incidencia por el tratamiento con estatinas son:

- **MIOPATÍAS:** son uno de los principales motivos de retirada o suspensión de tratamientos con estatinas y de mala adherencia a los mismos. Tienen una prevalencia de entre el 7 y el 29%. Se pensaba que podrían estar provocados por cambios en los niveles de CK (creatinquinasa) pero suelen darse con niveles normales o ligeramente elevados. Algunos estudios muestran que en realidad podrían estar provocados por una alteración en la degradación de las proteínas musculares (por una disminución de la función de las mitocondrias). En algunos casos la situación se puede agravar hasta desarrollarse una rabdomiólisis o una miopatía necrotizante autoinmune asociada a estatinas.<sup>23</sup>
- **DIABETES MELLITUS:** existen evidencias de que las estatinas tienden a aumentar los niveles de glucosa en sangre. Su consumo se relaciona con un

aumento en la incidencia de la diabetes (entre un 9-13%) especialmente en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo previos. Es recomendable llevar a cabo una monitorización rigurosa en pacientes diabéticos que tengan un tratamiento con estatinas.<sup>24</sup>

- DETERIORO COGNITIVO: este efecto secundario pasa inadvertido en muchas ocasiones atribuyéndose erróneamente al envejecimiento o a una enfermedad concomitante de la persona y ajena al tratamiento con estatinas, pero numerosos estudios han demostrado que hay una mayor incidencia de deterioro cognitivo o demencia en aquellas que están en tratamiento con este tipo de fármacos.<sup>25</sup>

A parte de los mencionados, también se han dado casos más aislados de:<sup>26</sup>

- Alteraciones en la función hepática (suelen aparecer durante los primeros meses de tratamiento)
- Función renal disminuida
- Tendones debilitados
- Problemas neurovasculares (hemorragias)
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Disminución de la testosterona
- Trastornos del sueño (principalmente insomnio)
- Depresión

El sistema de nutrivigilancia francés gestionado por la ANSES y el Italian Surveillance System of Natural Health Products (Sistema de Vigilancia Italiano de Productos de Salud Natural) analizan la información existente sobre reacciones adversas provocadas por diferentes productos, en este caso, por el ALR y establecen una relación de causalidad entre la reacción adversa y el consumo de dicho producto.<sup>4,27</sup>

En el caso de ANSES, en un plazo comprendido entre 2009 y el 31 de mayo de 2013 recibieron 30 informes (de los cuales se eliminaron 5 por considerarse incompletos). De esos 25 casos 15 eran mujeres y 10 hombres con una edad media de 59 años. Los casos se clasifican según la causalidad en: muy probable (2 casos), probable (10 casos), posible (8 casos), dudosa causalidad (4 casos) y en 1 caso la causalidad quedó excluida. Entre las reacciones adversas más frecuentes encontramos los problemas musculares y los hepáticos.<sup>4</sup>

Los datos recogidos por los servicios de nutrivigilancia francés e italiano, se muestran en las Tablas 3 y 4.

**Tabla 3.** Análisis de la causalidad de las reacciones adversas notificadas al ANSES que involucran suplementos alimenticios que contienen "arroz de levadura roja"

<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>N.º</b>	<b>GRAVEDAD</b>	<b>CAUSALIDAD</b>
MUSCULARES	8	Graves: 0	- MP: 1, - Pr: 6, - Ex: 1
HEPÁTICOS	4	Graves: 2 No graves: 2	- Pr: 1, - Ps: 2, - D: 1
CUTÁNEOS	2	Graves: 0	- MP: 1, - Pr: 1
DIGESTIVOS	1	Graves: 0	- Pr: 1
RENALES	1	Graves: 1	- D: 1
OTROS	9	Graves: 3 No graves: 6	- Pr: 2, - Ps: 5, - D: 2

Valoración causalidad: MP (muy probable), Pr (probable), Ps (posible), D (dudosa), Ex (excluida).

En el caso del Sistema de Vigilancia Italiano de Productos de Salud Natural el plazo va desde abril de 2002 hasta septiembre de 2015. Recibieron 1261 informes y se analizaron 52 casos (37 mujeres y 14 hombre) con edades desde los 35 a los 85 años (edad media de 64años). En casi todos los casos (excepto en cuatro) la dosis diaria era de 3mg.<sup>27</sup>

**Tabla 4.** Análisis de la causalidad de las reacciones adversas notificadas al Sistema de Vigilancia Italiano de Productos de Salud Natural que involucran suplementos alimenticios que contienen "arroz de levadura roja".

EFECTO ADVERSO	N.º	GRAVEDAD	CAUSALIDAD
MUSCULARES	20	Graves: 1 No graves: 8 No refiere: 11	- MP: 1, - Pr: 11, - Ps: 8
HEPÁTICOS	10	Graves: 6 No graves: 4 No refiere: 0	- Pr: 7, - Ps: 1, - D: 1, - Ex: 1
DIGESTIVOS	12	Graves: 2 No graves: 10 No refiere: 0	- Pr: 6, - Ps: 5, - Ex: 1
CUTÁNEOS	9	Graves: 4 No graves: 3 No refiere: 2	- Pr: 3, - Ps: 4, - D: 2
OTROS	4	Graves: 1 No graves: 3 No refiere: 0	- Pr: 4

Valoración causalidad: MP (muy probable), Pr (probable), Ps (posible), D (dudosa), Ex (excluida).

Cabe señalar que, en países como España, Finlandia, Rep. Checa, Estonia, Chipre y Finlandia se comercializan y se consumen complementos alimenticios a base de ALR, aunque no existen este tipo de sistemas de vigilancia de las reacciones adversas potencialmente asociadas con este tipo de productos.<sup>4</sup>

Se debe tener en cuenta que hay situaciones en las que se favorece la aparición de efectos adversos, por lo cual, en estos casos estaría contraindicado el consumo:<sup>5</sup>

- Pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la ALR, como el arroz
- Embarazo y la lactancia
- Niños menores de 12 años
- Consumo con precaución en personas con insuficiencia hepática o renal
- La administración con otras estatinas de síntesis no está recomendada
- Precaución a la hora de consumirlo con otros fármacos porque puede interactuar (la monacolina K puede dar lugar a reacciones adversas como la rabdomiólisis si se administra con algunos hipocolesterolemiantes, antibióticos o antifúngicos, entre otros)

#### **4.2.1. CITRININA:**

La citrinina es una micotoxina producida por distintas especies de *Aspergillus*, *Penicillium* y *Monascus*. Dentro de alimentos se puede encontrar en cereales almacenados principalmente y en especias, legumbres y frutas. En los productos de ALR puede estar presente en cantidades variables dependiendo de la cepa específica y las condiciones de fermentación.<sup>28</sup>

En 2012 la EFSA evaluó los riesgos asociados a la exposición a citrinina y estimó una ingesta diaria sin riesgo significativo de nefrotoxicidad de 0,2 µg/kg de peso corporal en humanos.<sup>28</sup> Además, concluyó que no podía descartarse que este nivel entrañara un riesgo de genotoxicidad y carcinogenicidad.

Considerando que algunos preparados de ALR tenían cantidades elevadas de citrinina, en 2014 se estableció en la UE un límite máximo de 2 µg/g, siendo los únicos productos regulados al respecto.<sup>29</sup> Este valor se fijó en función del consumo recomendado de ALR para garantizar que la ingesta de citrinina fuera muy inferior al nivel sin efectos nefrotóxicos.

En dicho Reglamento se indica que el contenido máximo debe revisarse antes del 1 de enero de 2016 a la luz de la información sobre la exposición a la citrinina procedente de otros productos alimenticios y de información actualizada sobre la toxicidad de la citrinina, en particular por lo que respecta a los riesgos de carcinogenicidad y genotoxicidad. Hasta el momento no se ha llevado a cabo la revisión y por tanto se mantienen las mismas exigencias.<sup>29</sup>

En la *tabla 5* se recogen las concentraciones de citrinina en complementos de ALR adquiridos en distintos países. Se observa que las cantidades encontradas son siempre inferiores al máximo tolerado excepto en uno donde, en algunas preparaciones, se detectan niveles muy elevados y cuyo consumo prolongado podría suponer un riesgo significativo. En España algunos de los complementos con ALR indican en su información la ausencia de citrinina.

**Tabla 5.** Presencia de citrulina en complementos de ALR.

ALR	INCIDENCIA		CITRININA $\mu\text{g/g}$	REF.
	N total/ N+	%		
EEUU (2010)	12/4	33	24-189	20
Francia (2012)	10/2	20	0,31 ; 1,9	4
Croacia (2013)	6/2	33	0,1	30
EEUU/China (2014)	14/0	0		21

## 5. ASPECTOS LEGALES:

La Unión Europea define “medicamento” como cualquier sustancia o combinación de sustancias que puede ser administrada con el fin de restaurar, corregir o modificar alguna función fisiológica en un ser humano.<sup>31</sup>

En el año 1999, la CE determinó que, a menos que las autoridades nacionales pudieran demostrar que los suplementos dietéticos tenían capacidad para provocar efectos farmacológicos considerables, no se consideraban medicamentos.<sup>32</sup>

Hay diferentes consideraciones sobre el ALR dependiendo de cada país, pues unos lo consideran un complemento alimenticio y otros un medicamento. La CEJ (Corte de Justicia Europea) concluyó que no era un medicamento porque no había datos clínicos sobre sus efectos y porque la dosis de consumo diario (1,33 - 4mg de Lovastatina) no causaría efectos farmacológicos significativos. Sin embargo, el rango de dosis terapéutica para la Lovastatina es de 10-80mg/día, pero estudios clínicos demuestran que dosis tan pequeñas como 2,5-5mg/día son farmacológicamente activas. Por lo tanto, la dosis diaria recomendada de este producto contiene Lovastatina suficiente como para causar un efecto farmacológico considerable.<sup>32</sup>

Es por esto por lo que, por ejemplo, en países como Francia (siempre y cuando la dosis no supere los 10mg recomendados de consumo diario) España e Italia lo comercializan como complemento alimenticio por no considerarlo farmacológicamente activo y en Austria, Grecia y Portugal tiene el status de medicamento así también en Alemania, donde, en el año 2016, se declaró que aquellos productos que aportasen una cantidad de 5mg o más al día de monacolina, tenían un significativo efecto farmacológico y que, por lo tanto, se clasificaba como un fármaco.<sup>4</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), considera que la monacolina K es un medicamento, dada su similitud con la Lovastatina y que, por lo tanto, no está permitida la comercialización de complementos que contengan monacolininas.<sup>32</sup>

Actualmente, si los complementos pasasen a ser considerados como medicamentos, estarían sujetos a pruebas y registros clínicos rigurosos.<sup>31</sup> Sumado a esto, hay que tener en cuenta que la falta de una supervisión y de una producción estandarizada, hace que haya variaciones en el contenido de monacolina entre las diferentes preparaciones.<sup>32</sup>

Dado el uso que se le da a estos preparados se debería llevar a cabo una producción estandarizada y exigir una declaración en la etiqueta del producto que indique la cantidad de monacolininas que contiene y la ausencia de toxinas. De esta manera, se conseguirían unos efectos más predecibles y una mayor seguridad. Además, deberían incluir información para los consumidores con las contraindicaciones advirtiéndoles en caso de padecer miopatías, enfermedades hepáticas y señalándoles que eviten el uso concomitante con otras estatinas, así como también debería recomendarse a los pacientes que hagan seguimientos periódicos con su médico para vigilar los efectos secundarios que puedan aparecer.<sup>32</sup>

## **CONCLUSIONES:**

1. Muchos estudios han comprobado que el ALR es un eficaz hipocolesterolemizante. Es un producto capaz de reducir significativamente el colesterol LDL y los triglicéridos, aunque tiene un efecto menos relevante en cuanto al aumento del HDL. La dosis diaria recomendada para conseguir dichos efectos es de 10mg.
2. Su eficacia es comparable a la de las estatinas convencionales y los efectos secundarios en ambas, son similares, pero aparecen en menor proporción en los pacientes tratados con ALR.
3. Dados sus efectos farmacológicos significativos y el riesgo de producir efectos secundarios importantes el ALR debería considerarse como un medicamento y debería tener una producción estandarizada, un etiquetado adecuado, un seguimiento prolongado tras su puesta en el mercado y su uso debería hacerse bajo supervisión médica.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE (9 de octubre de 2009)
2. Real Decreto 130/2018, de 16 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE (27 de marzo de 2018).
3. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-4. AECOSAN. Revista del comité científico nº23. 2015; 23:79-81.
4. ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence of “red yeast rice” in food supplements. ANSES. 2014:1-34
5. Carretero ME, Ortega T. Levadura roja del arroz. Portal Farma [Internet]. 2013 [14 de Feb 2018]; 1-6. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2013/12/26/63062.pdf>
6. Erdogrul Ö, Azirak S. Review of the studies on the red yeast rice (*Monascus Purpureus*). Turkish electronic Journal of biotechnology. 2004; 2:37-49
7. Martínez JR. La levadura roja de arroz en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Nutr. clín. diet. Hosp [Internet]. 2012 [citado 22 Feb 2018]; 32(2):106-109. Disponible en: [http://handbook.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD\\_10/Nutricion\\_y\\_Dietetica/92.pdf#page=106](http://handbook.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD_10/Nutricion_y_Dietetica/92.pdf#page=106)
8. Gold KR, Gold R, Avula B, Khan IA. The Red Yeast Rice story: How to manufacture a tall tale from nature. European Journal of Preventive Cardiology. 2017; DOI: 10.1177/2047487317739080:1-3.
9. Xiong X, Wang P, Xiaoke L, Zhang Y, Shengjie L. The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review. 2017;57(9): 1831–1851.
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2011; 9(7):1-16.

11. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellesse AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017; 2:2-17.
12. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebø V. Chinese red yeast rice (*Monascus Purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*. 2006;1(4):1-13.
13. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yan Q, et al. A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. *Plos One*. 2014;4(6):1-10.
14. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Woks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;240:415-423.
15. Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, et al. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17(127):1-7.
16. Burke FM. Red Yeast Rice for the Treatment of Dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17(22):1-6.
17. Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. DOUE 25 de Mayo de 2012.
18. Catapano AI, Graham I, Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Dixel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253(63):281-344.

19. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016; 32(87):1-12.
20. Gordon RY, Becker DJ. The Role of Red Yeast Rice for the Physician. *Curr Atheroscler Rep-* 2011;13:73–80
21. Avula B, Cohen P, Wang Y, Sagi S, Feng W, Wang M et al. Chemical profiling and quantification of monacolins and citrinin in red yeast rice commercial raw materials and dietary supplements using liquid chromatography-accurate QToF mass spectrometry: chemometrics application. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2014;100:243-253.
22. Cohen PA, Avula B, Khan IA. Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017; DOI: 10.1177/2047487317715714:1–4.
23. Estroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015; 36:1012–1022.
24. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2017; 27:396-406.
25. Roy S, Weinstock JL, Ishino AS, Benites JF, Pop SR, Perez CD, et al. Association of Cognitive Impairment in Patient on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors. *J Clin Med Res.* 2017;9(7):638-649.
26. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(20):1-16.
27. Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol.* 2017:1-15.
28. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. *EFSA Journal* 2012;10(3):2605. [82 pp.]
29. Reglamento (UE) N° 212/2014 de la comisión por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 1881/2006 en lo que concierne a los contenidos máximos

del contaminante citrinina en complementos alimenticios basados en arroz fermentado con levadura roja *Monascus purpureus*. DOUE 7 de Marzo de 2014

30. Mornar A, Sertić M, Nigović B. Development of a rapid LC/DAD/FLD/MSn method for the simultaneous determination of monacolins and citrinin in red fermented rice products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(5):1072-1080.
31. Venhuis BJ, van Hunsel F, van de Koppel S, Keizers PHJ, Jeurissen SMF, de Kaste D. Pharmacologically effective red yeast rice preparations marketed as dietary supplements illustrated by a case report. *Drug Test. Analysis*. 2016;8:315-318.
32. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red Yeast Rice. *Foods*. 2017;6(19):1-4.