

CAPÍTULO 15

ALEGATOS DE SALUD. UNA VISIÓN GENERAL DE LOS CRITERIOS CIENTÍFICOS Y LEGALES

M. C. Costa ^{a,b,c*}, T. Nogueira ^{b,d} y A. Gomez-Zavaglia^c

^a *Universidade Lusófona. Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde. Campo Grande, 376, 1749-024 Lisboa*

^b *Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia. Rua da Sociedade Farmacêutica, 18, 1169-075 Lisboa (<http://www.spfito.com>)*

^c *Membro de Comissão Técnica Especializada do Conselho Científico da ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica em Portugal Av. Duque d'Ávila, 139, 1050-081 LISBOA.*

^d *Perita de Portugal no Grupo de Trabalho EFSA Scientific Cooperation (ESCO) da Agência Europeia de Seguridad Alimentaria (EFSA), Parma, Itália*

^e *Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos. Conicet La Plata, Calle 47 y 116 - 1900 La Plata, Argentina.*

***Autor Responsable:** *c_eu_costa@hotmail.com*

Resumen

Los alimentos funcionales representan hoy en día, una de las áreas más ampliamente investigadas y promovidas en las ciencias de la Nutrición y Alimentación. La publicidad relacionada con el consumo de alimentos funcionales e ingredientes alimentarios con beneficios para la salud requiere de pruebas científicas sólidas. Los avisos publicitarios basados en alegatos nutricionales o de salud engañosos o falsos pueden afectar negativamente la salud del consumidor, ya sea animándolo o disuadiéndolo de consumir un determinado tipo de alimento. Aunque en los Estados Unidos, los alimentos funcionales no tienen una identidad de reglamentación como tales, los alegatos autorizados están incluidos en una lista homologable en la Unión Europea (UE) y cada reivindicación es definida utilizando valores precisos y cuantificables.

Esta revisión aborda los requerimientos reglamentarios internacionales en lo que respecta a alimentos funcionales, haciendo especial hincapié en el estudio de casos sobre prebióticos y probióticos.

Palabras clave: regulación de alimentos, clasificación de alimentos, alimentos funcionales, alegatos de salud, datos humanos, prebióticos, probióticos, revisión comprensiva.

1. INTRODUCCIÓN

La evaluación de la seguridad de bacterias productoras de ácido láctico (taxonómicamente agrupadas como bacterias ácido lácticas -BAL-) para el consumo humano, debe estar regulada por criterios bien establecidos, normas orientativas y reglamentos específicos. La capacidad de las BAL para convertir hidratos de carbono no fermentables en ácido láctico, hace que estas bacterias estén involucradas en la producción y consumo de un universo enorme de bebidas y alimentos. A pesar de que las BAL, han tenido tradicionalmente un estatus GRAS (Generally Regarded As Safe), hay especialistas que consideran que todas las cepas deben ser estudiadas antes de su utilización, no solamente en lo que respecta a los factores de virulencia, sino también en relación a su riesgo potencial, en particular la capacidad de adquirir y diseminar mecanismos de resistencia a antibióticos. En este sentido, la transferencia de genes de resistencia desde las BAL hacia bacterias de la microflora intestinal, no ha sido debidamente estudiado aún.

Por ser consideradas como no patógenas, las BAL no son normalmente objeto de tratamientos antibióticos. Sin embargo, la susceptibilidad de las BAL de distinto origen a antibióticos está bien documentada en la literatura [1-4], existiendo sólo algunos estudios relacionados con los determinantes de resistencia a antibióticos en BAL aisladas de alimentos o de muestras intestinales.

Dado que las propiedades probióticas son cepa dependiente, los efectos beneficiosos para la salud sólo podrán ser demostrados cuando se analiza cada cepa en particular y el producto probiótico completo y sus dosis. De ahí la necesidad de guías para la producción comercial, comparables a las que regulan los alimentos y medicamentos de uso humano [5, 6].

II. PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

II.1. Probiótico

El intestino humano es habitado por una extensa variedad de cepas bacterianas con funciones metabólicas e inmunológicas importantes, responsables de efectos nutricionales fundamentales para la salud del huésped [7-12].

Los **probióticos** son definidos como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren efectos benéficos al huésped [11,12]. Numerosos microorganismos probióticos (*e.g.*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, bifidobacterias y determinadas cepas de *Lactobacillus casei*, el grupo *Lactobacillus acidophilus*, *Escherichia coli* Nissle 1917, ciertos enterococos, especialmente *Enterococcus faecium* SF68, y las levaduras probióticas *Saccharomyces boulardii*) son utilizados en alimentos, en particular en productos lácteos fermentados. Existen nuevos géneros y cepas probióticas

emergentes, algunos que proporcionan importantes beneficios para la salud, como las cepas aisladas de queso de Eslovenia [*Lactobacillus plantarum* (PC20k, PCS22, PCS25 y PCS26)], con propiedades antimicrobianas [12] e inmunomoduladoras [10]. Los efectos sobre la salud humana han sido demostrados en diferentes matrices alimentarias así como en preparaciones microbianas simples o en mezclas de microorganismos. Además, se sabe que las propiedades probióticas son dependientes de la cepa [9-11]. Un grupo internacional de peritos del Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI) evaluó y categorizó la funcionalidad de los probióticos en cuatro áreas de aplicación humana. (i) metabolismo, (ii) perturbaciones crónicas inflamatorias y funcionales del intestino, (iii) infecciones, y (iv) alergia [13]. El Informe del ILSI da ejemplos concretos, mostrando los beneficios e incógnitas, y propone orientaciones y recomendaciones para la concepción de una nueva generación de probióticos.

El efecto positivo de los probióticos en el tratamiento de la diarrea ha sido comprobado y bien definido, aunque los resultados de los ensayos clínicos no fueron concluyentes debido a que los efectos de los probióticos sobre el huésped son dependientes de la cepa utilizada, del tipo de infección (aguda o crónica), del tipo de enfermedad gastrointestinal (inflamatoria o inmunológica), de las diferentes dosis utilizadas y de la duración del tratamiento [14]. Además se han demostrado efectos beneficiosos en el alivio de síntomas de alergias [15, 16], cáncer [17], SIDA [18], infecciones del tracto urinario (ITU). Adicionalmente ha sido sugerido que los probióticos presentan efectos benéficos en el alivio de síntomas asociados a la edad, fatiga, autismo, en la reducción del riesgo de osteoporosis, obesidad y, posiblemente diabetes tipo II [19].

La concentración de probióticos necesaria para obtener un efecto clínico es cuantificada frecuentemente a partir del número de unidades formadoras de colonia (UFC) en el intestino delgado ($\geq 10^6$ por mililitro) y en el colon ($\geq 10^8$ UFC/g). La dosis de probiótico necesaria para el tratamiento de una enfermedad aguda puede ser baja o elevada, del orden de 10 veces o 100 veces o más, en términos de UFC. En diarreas agudas infecciosas, dosis elevadas de probióticos administradas en intervalos cortos parecen ser más eficaces que las dosis más bajas. En enfermedades crónicas o inmunológicas (enfermedades alérgicas, inflamatorias y/o del sistema inmunitario), los efectos de los probióticos dependen también de las interacciones entre los microorganismos respectivos y el sistema inmunitario en el intestino y de la duración del tratamiento.

Para evaluar la eficacia de los probióticos, resulta esencial identificar los grupos de individuos más susceptibles de beneficiarse de sus efectos benéficos.

II.2.Prebiótico

Han pasado más de 56 años desde que en 1953 Hipsley [18] utilizó por primera vez el término **fibra dietaria** para denominar a los constituyentes de paredes celulares de plantas, y más de 30 años desde que Trowell, en 1972 [20a], y en 1974 [20b] sugirió la definición de "fibra dietaria". Desde entonces no ha habido ninguna definición regulatoria internacional aceptada hasta que la CE emitió su propia Directiva sobre el tema en 2008. En 2009, el grupo de EUA del Codex se decidió por la siguiente definición [19]:

Se entiende por fibra dietaria a los polímeros de carbohidratos con diez o más unidades monoméricas que no son hidrolizados por las enzimas endógenas en el intestino delgado de los seres humanos y pertenecen a las categorías siguientes:

- Polímeros de carbohidratos comestibles que existen naturalmente en los alimentos que se consumen,
- Hidratos de carbono, que han sido obtenidos a partir de materia prima alimentaria por medios fisiológicos, enzimáticos o químicos y que han demostrado; tener un efecto fisiológico beneficioso para la salud demostrado a partir de evidencias científicas generalmente aceptadas por las autoridades competentes;
- Polímeros de carbohidratos sintéticos que tienen un efecto fisiológico beneficioso para la salud demostrado a partir de evidencias científicas generalmente aceptadas por las autoridades competentes.

Los **prebióticos** han sido definidos como ingredientes alimenticios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o más tipos de microorganismos en el colon, los que a su vez tienen la capacidad de producir efectos beneficiosos sobre la salud del huésped [9, 10].

Existen otros efectos prebióticos indirectos sobre la salud, tales como la prevención de diarreas, constipación, modulación del metabolismo de la flora intestinal, prevención del cáncer, efectos en el metabolismo de lípidos, estímulo de la adsorción mineral y propiedades inmunomodulatorias.

Desde el punto de vista químico, los prebióticos constituyen un grupo de ingredientes basados principalmente en hidratos de carbono. Si bien se les reconoce su efecto nutricional, su origen, perfiles de fermentación y dosis requeridas no han sido completamente definidos aún [21]. Actualmente, sólo los oligosacáridos bifidogénicos no digeribles (inulina, oligofruktosa y (trans) galactooligosacáridos) satisfacen todos los criterios para ser clasificados como prebióticos [9]. En los últimos años, han sido publicadas varias tentativas de desarrollo de fórmulas infantiles semejantes a la leche materna suplementadas con fruto y (principalmente) galactooligosacáridos (GOS).

Las propiedades fisicoquímicas de las mezclas de GOS de grado alimentario comercialmente disponibles (Tabla 1), dependen de la composición de la mezcla lo que, naturalmente condiciona sus acciones fisiológicas y sus aplicaciones de manera diferente.

La capacidad edulcorante, solubilidad y osmolaridad, capacidad de formación de cristales y reactividad (reacciones de Maillard) decrecen a medida que aumenta el peso molecular, y disminuye la viscosidad [22].

La Tabla 1 presenta un resumen de las propiedades de los GOS descriptas anteriormente.

Tabla 1. Propiedades Fisicoquímicas Generales de GOS.

Parámetros	Propiedades Físico-químicas	Referencias
Digestibilidad	Indigerible pero fermentable	[23-29]
Solubilidad	Solubilidad en agua, alrededor del 80 % p/p	[30,31]
Apariencia	Translúcido/ sin color	[22, 30, 31]
Viscosidad	Similar a la del jarabe de alta fructosa	[22]
Estabilidad al calor	Estable hasta 160 °C durante 10 minutos (pH 7), estable hasta 100 °C durante 10 min (pH 7); estable hasta 100 °C durante 10 minutos (pH 2), estable a 37 °C durante 10 minutos (pH 2)	[32]
Punto de congelación	Reduce el punto de fusión de alimentos	[32]
Propiedades humectantes	Alta capacidad de retención de humedad evitando la sequedad excesiva	[33]
Poder edulcorante	Generalmente de 0.3 a 0.6 veces el de la sacarosa	[34-37]

De acuerdo a la legislación europea vigente, la **fibra** ha sido definida como "polímeros de carbohidratos con 3 o más unidades monoméricas, no digeribles ni absorbibles en el intestino grueso, y obtenidas por fermentación de materiales crudos, por medios físicos, químicos y enzimáticos, y que tienen efectos fisiológicos beneficiosos, demostrados por la evidencia científica" [38]. Generalmente, la cantidad de fibra dietaria que aparece en niveles alimentarios es determinada de acuerdo a la metodología recomendada por el Métodos oficiales de Análisis, de la Asociación Oficial de Químicos Analíticos [39, 40]. Sin embargo, esta metodología no es factible para medir oligosacáridos no digeribles, y para ello se requiere el desarrollo de nuevos métodos. Específicamente, para el análisis de

GOS ha sido adoptado un método basado en el tratamiento enzimático con β -galactosidasa seguido de cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución, usando detección amperométrica pulsada (HPAE-PAD). [41-42].

Teniendo en cuenta que los GOS son no digeribles pero fermentables (mirar abajo), el valor calórico de GOS (y el de otros oligosacáridos no digeribles), ha sido estimado entre 1-2 kcal/g [43, 44].

En Europa, los GOS deben tener un valor calórico de 2 kcal/g para propósitos de rotulado de alimentos [38]. La regulación Europea sobre rotulado de alimentos obliga a los productores de alimentos que contienen GOS a identificar claramente aquellos ingredientes definidos como fibra dietaria.

GOS-aspectos reglamentarios y de seguridad específicos

Los GOS tienen un estatus GRAS en los EUA, un estatus de alimento no-Nuevo en la UE, y son alimentos de uso específico para la salud (FOSHU) en Japón [31] debido al hecho de ser componentes de la leche humana y del yogurt tradicional y poder ser producidos a partir de la lactosa ingerida por las bacterias intestinales del huésped. El único efecto adverso de los GOS conocido hasta ahora es la diarrea osmótica transiente, que ocurre cuando son consumidos en exceso, y que tiene características similares a la diarrea producida por el consumo de lactosa o de azúcares alcoholes no absorbidos en individuos con intolerancia a la lactosa [32].

La cantidad de GOS que no induce diarrea osmótica fue estimada en aproximadamente 0.3-0.4 g/kg de peso corporal, o cerca de 20 g para el cuerpo humano [33].

En estos momentos están siendo evaluados por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority - EFSA) los alegatos de salud de "función general" definidos en el contexto del Artículo 13.1 del Reglamento (EC) 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 20 de Diciembre de 2006 [45] sobre alegatos nutricionales y de salud en alimentos. Si bien aún no han sido evaluados científicamente y autorizadas por la EFSA, tres alegatos de salud han superado la preclasificación para ser utilizados en GOS:

"mantienen un sistema digestivo normal saludable", "prebiótico/bifidogénico" y "absorción de calcio" [46, 47]. A pesar de ello, los alegatos de tipo "ayuda a mantener un sistema inmunológico saludable en personas mayores"; "ayuda a controlar los síntomas asociados con el síndrome de intestino irritable"; "fuente de energía para los microorganismos responsables de estimular el sistema inmune" o "ayuda a reforzar las autodefensas de su cuerpo" aún no superaron la primera evaluación de la EFSA.

A pesar del creciente interés en los probióticos como alternativa a los antibióticos y agentes anti-inflamatorios e inmunomoduladores, su modo de acción aún es poco conocido [48]. Los probióticos pueden actuar modulando el sistema inmune del huésped y afectar a otros organismos, ya sea directamente o actuando sobre los productos microbianos, los productos del huésped o componentes alimentarios [48]. La eficacia de un probiótico depende de sus propiedades metabólicas, el conjunto de las moléculas superficiales, de los componentes que segrega, de los elementos constitutivos de los microorganismos (*i.e.*: ADN, peptidoglicano), etc. [48].

Muchos microorganismos probióticos son aislados de fuentes tales como las heces de individuos sanos, lo que da seguridad para el consumo humano y por ello están disponibles a la venta sin receta médica. Debido al escepticismo continuo contra estos productos, la UE creó centros de investigación, con intereses clínicos, científicos e industriales, a fin de definir los criterios para la selección y evaluación de probióticos [49, 50].

III. REGLAMENTACIÓN

III. 1. UE- UNIÓN EUROPEA

Ha sido creado el Registro de la Unión Europea para alegatos nutricionales y de salud en alimentos ("the Register"), previsto en el Artículo 20 del Reglamento (EC) No 1924/2006, que es actualizado regularmente.

Las solicitudes de autorización de alegatos de salud deben demostrar de forma adecuada y suficiente, que dichos alegatos se basan y fundamentan en pruebas científicas generalmente aceptadas, que consideran la totalidad de los datos científicos disponibles y que las pruebas son ponderadas.

El Reglamento europeo (CE) nº 1924/2006 establece normas para el rotulado, presentación y publicidad de alimentos. Como se enuncia en el artículo 15, apartado 4, es necesario establecer normas de desarrollo sobre las solicitudes de alegatos de salud presentados de conformidad con dicho Reglamento, incluyendo las disposiciones relativas a la preparación y la presentación de las solicitudes.

Las normas de desarrollo deben garantizar que el expediente de solicitud se realice de manera que queden definidos y clasificados los datos científicos necesarios para que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria pueda evaluar las solicitudes.

Las normas de desarrollo constituyen esencialmente una guía de carácter general, por lo que el carácter y dimensión de los estudios necesarios para evaluar el mérito científico del alegato pueden variar en función de la naturaleza de la misma.

A pedido de la Comisión, la Autoridad emitió un dictamen sobre orientaciones científicas y técnicas para la preparación y presentación de las solicitudes de autorización de alegatos de salud. Concretamente, el 6 de Julio de 2007 la EFSA adoptó la Opinión del Panel sobre Productos dietéticos, nutricionales y para la alergia (NDA) a pedido de la Comisión Europea relacionada con las guías científicas y técnicas para la preparación y presentación de la Autorización de la solicitud de alegatos de salud (Regulación EC No. 1924/2006). Estas guías se aplican a los alegatos de salud relacionados con el consumo de una categoría de alimentos, un alimento, o de sus componentes (incluido un nutriente u otra sustancia, o una combinación de nutrientes u otras sustancias), en lo sucesivo, los alimentos y constituyentes. El propósito de esta guía es ayudar a los solicitantes en la preparación y presentación de sus solicitudes de autorización de alegatos de salud que dependan del artículo 14 del Reglamento, es decir, la reducción del riesgo de enfermedad, y alegatos relativos a la salud y el desarrollo de los niños. Esta guía se actualizará en una etapa posterior a las solicitudes de autorización de alegatos de salud contemplados en el artículo 18 del Reglamento, es decir, los formularios para la inclusión de alegatos de propiedades saludables en la lista comunitaria de alegatos permitidos prevista en el artículo 13 (3), que se basan en pruebas científicas recientemente obtenidas y/o que incluyan una solicitud de protección de datos. La guía será objeto de revisión y podrá modificarse y actualizarse, según proceda, a la luz de la experiencia adquirida de la evaluación de las solicitudes de alegatos de salud.

En conformidad con el artículo 15, apartado 3, letra f), del Reglamento (CE) No. 1924/2006, además de la propuesta de redacción del alegato de salud, las condiciones de uso deberán incluir:

- a) la población destinataria prevista para el alegato de salud;
- b) la cantidad del nutriente u otra sustancia, o del alimento o la categoría de alimentos, y el patrón de consumo requeridos para obtener el efecto benéfico declarado;
- c) cuando proceda, una indicación destinada a las personas que deben evitar utilizar el nutriente u otra sustancia, o el alimento o la categoría de alimentos, que es objeto de la declaración de propiedades saludables;
- d) una advertencia sobre el nutriente u otra sustancia, o el alimento o categoría de alimentos, que pueda suponer un riesgo para la salud en caso de consumo excesivo;
- e) cualquier otra restricción de uso e instrucciones de preparación o uso.

El formulario también debe contener todos los datos científicos pertinentes (publicados y no publicados, tanto favorables como desfavorables) que constituyen la base de fundamentación del alegato de salud. Los datos de estudios en seres humanos, en relación al consumo de los alimentos y/o sus componentes y el efecto declarado, son necesarios para fundamentar un alegato de salud, debido a la incertidumbre científica que significa extrapolar datos obtenidos en *no-humanos* a los seres humanos. Los datos de los estudios en animales o sistemas modelo pueden incluirse sólo como pruebas de apoyo, por ejemplo, para explicar el mecanismo subyacente del efecto declarado para el alimento o componente.

Se requiere un examen exhaustivo de los datos de estudios en seres humanos frente a la relación específica entre el alimento / componente y el efecto declarado. Este examen y la identificación de los datos que se consideran pertinentes para la declaración, deben realizarse de manera sistemática y transparente.

En los casos en donde cualquiera de los datos requeridos no se adapten a una determinada aplicación, deben darse las razones o justificaciones en base a la ausencia de estos datos en la solicitud.

Adicionalmente, se ofrecen orientaciones para la presentación de resúmenes de los datos de los estudios de intervención y los estudios de no-intervención en los seres humanos de acuerdo a una jerarquía de diseños de estudio, lo que refleja la fuerza relativa de las pruebas que se pueden obtener en los diferentes tipos de estudios. Se proporcionan instrucciones para la presentación de resúmenes de los datos de estudios individuales en los seres humanos con el fin de resaltar los aspectos relevantes relacionados con el diseño, los resultados y la calidad de los estudios.

III. 2. Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (Food and Drug Administration, FDA)

La FDA ha reconocido que cuando los consumidores cuentan con información basada en hechos científicos acerca de los beneficios de salud típicos de los alimentos y los suplementos alimenticios que adquieren, pueden obtener una diferencia tangible en su propia salud a largo plazo al reducir el riesgo de numerosas enfermedades crónicas.

De acuerdo a las Guías de la FDA para la Implementación de "Alegatos calificados de salud", el organismo ha reconocido que una mayor información en los rótulos de los alimentos es beneficiosa para el consumidor, y por lo tanto, en 2009, ha elaborado una nueva Guía con los alegatos "calificados" de salud.

La versión (final) de la Guía para la industria (enero de 2009): "Revisión Sistemática Basada en la Evidencia para la Evaluación Científica de los Alegatos

de Salud" contiene recomendaciones no vinculantes organizadas a partir de una introducción y antecedentes, seguidos de un capítulo de discusión basado en la revisión de la evidencia para la Evaluación Científica de los alegatos de salud, y finaliza con las correspondientes referencias bibliográficas.

La Guía representa la opinión actual de la FDA sobre este tema. No crea ni confiere ningún derecho para o sobre alguna persona ni obliga a la FDA y al público. El usuario puede utilizar un enfoque alternativo si el enfoque satisface los requisitos de los estatutos y reglamentos aplicables. Si el usuario quiere discutir un enfoque alternativo, puede ponerse en contacto con el personal de la FDA responsable de la aplicación de esta guía (<http://www.fda.gov/food/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidancedocuments/foodlabelingnutrition/ucm053843.htm>).

III.2.1. Introducción

Las normas de la FDA sobre alegatos han sido reguladas en 1990 a través de la Ley de Educación y Rotulado Nutricional (NLEA).

Esta ley establece el etiquetado nutricional obligatorio para la mayoría de los alimentos e impone restricciones en lo que respecta a los alegatos nutricionales y de salud declarados en el rótulo. La NLEA es muy estricta en lo que respecta al estándar científico necesario para que la FDA autorice los alegatos de salud. Este estándar es conocido como Acuerdo Científico Significativo (SSA) estándar. Una alternativa a la revisión de los alegatos de salud por parte de la FDA es establecer que existe un SSA para una determinada relación agente/ enfermedad. Las cortes han extendido el alcance de los alegatos de salud para incluir alegatos de salud calificados (QHC) que son los alegatos de salud no sustentados por la evidencia y que se encuentran en el nivel de SSA estándar, pero incluyen una declaración orientada a transmitir al consumidor el nivel de evidencia para el alegato.

La Guía de FDA es un documento orientativo dirigido a la industria. Representa la opinión actual de la FDA sobre: 1) el proceso de evaluación de la evidencia científica para alegatos de salud, 2) el significado del acuerdo científico significativo (SSA) estándar en la sección 403 (r) (3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos, y Cosméticos (la Ley) (21 USC 343 (r) (3)) y 21 CFR 101.14 (c), y 3) la evidencia científica creíble para apoyar un alegato de salud calificado.

Los temas específicos tratados en este documento orientativo son: (1) identificar los estudios que evalúan la relación agente/enfermedad, (2) la identificación de criterios indirectos de valoración de riesgo de enfermedad, (3) la evaluación de los estudios en humanos para determinar si las conclusiones

científicas acerca de la relación agente/ enfermedad pueden ser extraídas de ellos, (4) la evaluación de la calidad metodológica de cada estudio en humanos y las conclusiones científicas extraíbles acerca de la relación agente/ enfermedad, (5) la evaluación de la totalidad de la evidencia científica, (6) la evaluación del SSA, (7) la especificidad del lenguaje de la demanda para los alegatos de salud calificados, y (8) reevaluación de los SSA existentes o los alegatos de salud calificados.

La Guía de documentos de la FDA no establece obligaciones jurídicamente vinculantes. Sin embargo, describe la opinión actual de la Agencia sobre un tema determinado y sólo debe considerarse como una recomendación, a menos que los requisitos reglamentarios o legales estén específicamente referidos. El uso de la palabra "*debe*" en las guías de la FDA significa que algo se sugiere o recomienda, pero no es obligatorio.

La FDA autoriza el alegato de salud en alimentos convencionales si "en base a la totalidad de las pruebas disponibles (incluyendo la evidencia de estudios bien diseñados y llevados a cabo de manera consistente con los procedimientos y principios científicos generalmente reconocidos), se determina que existe un acuerdo científico significativo entre expertos calificados en la evaluación de tales afirmaciones y que la demanda está sustentada por las mismas". De acuerdo a la regulación, la FDA adopta el mismo estándar para los alegatos de salud en los suplementos dietarios.

Para maximizar el beneficio para la salud pública del proceso de revisión de alegatos de salud de la FDA, el Informe Final del Grupo de Trabajo provee un proceso para establecer prioridades caso por caso de todas las solicitudes completas de acuerdo a varios factores. Estos factores tienen en cuenta si el suplemento dietario o alimentario que es objeto tiene un impacto significativo sobre una enfermedad grave o potencialmente mortal, la fuerza de la evidencia, si la investigación del consumidor ha sido siempre para mostrar que el alegato no es engañoso, que la sustancia que es el objeto del alegato ha sido sometida a una revisión de seguridad de la FDA (es decir, es un alimento o aditivo autorizado, si se encuentra en la lista de alimentos/aditivos GRAS (generalmente reconocido como seguro), o ha recibido una carta de "no objeción" a la notificación GRAS, si la sustancia que es objeto del alegato ha sido adecuadamente caracterizada (y por ende la pertinencia de los estudios es factible de ser evaluada), si la enfermedad es definida y evaluada de acuerdo a los criterios de aceptación general establecidos por un organismo reconocido de expertos calificados, y si ha habido revisión previa de las pruebas o del alegato por parte de expertos calificados de un organismo reconocido.

III. 2. 2. Revisión Basada en la Evidencia del Sistema para la Evaluación Científica de los Alegatos de Salud

A. Qué es un Sistema de Revisión Basado en la Evidencia?

Un sistema de revisión basado en la evidencia es una evaluación sistemática fundamentada en la ciencia y en la solidez de la evidencia para apoyar un determinado alegato. En el caso de los alegatos de salud, se evalúa la solidez de la evidencia científica para apoyar una declaración propuesta acerca de una sustancia o relación con una enfermedad. El proceso de evaluación implica una serie de pasos tendientes a valorar los estudios científicos y otros datos, eliminar aquellos datos de los que no se pueden extraer conclusiones acerca de la relación agente/enfermedad y evaluar la solidez de la totalidad de la evidencia científica teniendo en cuenta el tipo de estudio, la calidad metodológica, la cantidad de pruebas a favor y en contra del alegato (teniendo en cuenta el número de estudios y tamaño de la muestra), la pertinencia al subgrupo de la población de los EUA o del destino, la replicación de los resultados que respalden el alegato propuesto, y la coherencia global de las pruebas. Después de evaluar la totalidad de la evidencia científica, la FDA determina si existe la SSA para apoyar una declaración de alegatos de salud autorizados, o evidencia creíble para apoyar un alegato de salud calificado.

B. Identificar los estudios que evalúan la relación agente/ enfermedad

La Agencia considera la disponibilidad de los datos al público y la información escrita sobre la relación entre un agente y la enfermedad. La FDA revisa los estudios que deben presentarse en las solicitudes de alegatos de salud (21 CFR 101.70). A través de una búsqueda bibliográfica, la Agencia identifica los estudios adicionales que son relevantes para el alegato de salud propuesto. Antes de que la solidez de la evidencia de una relación agente/enfermedad pueda apreciarse, la FDA separa individualmente artículos relevantes de otro tipo de datos e información. La FDA centra su examen principalmente en artículos que dan cuenta de la intervención humana y los estudios observacionales, ya que sólo esos estudios pueden dar evidencias para sacar conclusiones científicas acerca de la relación de un agente con una determinada enfermedad en humanos. En un paso siguiente, la agencia considera una serie de preguntas mínimas en la revisión de la evidencia científica:

- *La sustancia que es el objeto del alegato presenta estudios y determinaciones específicas?* Los estudios deben identificar un agente que se pueda medir. Un "agente" se define como un alimento específico o componente del alimento, independientemente de si el alimento está en forma de alimento convencional o

suplemento dietético 21 CFR 101.14 (a) (2). Un componente de los alimentos puede ser, por ejemplo, un nutriente o ingrediente dietético [6]. Si la sustancia va a ser consumida como un componente de un alimento convencional pero en niveles más bajos, la misma debe ser declarada en el rótulo de la información nutricional (21 CFR 101.14 (b) (2)). Si el agente va a ser consumido en niveles por debajo de los niveles alimentarios, el mismo debe contribuir al sabor, aroma, valor nutritivo, [7] o tener un efecto técnico de los listados en 21 CFR 170.3 (o) a los alimentos, y debe ser seguro y estar dentro de la ley, para el uso en los niveles necesarios que justifiquen un alegato (21 CFR 101.14 (b) (3)).

- *Tiene los estudios debidamente especificados y las enfermedades o condiciones específicas relacionadas con la salud que es el objeto del alegato?* La "enfermedad o condición relacionada con la salud" se define como un daño a un órgano, parte, estructura o sistema del cuerpo que no funciona correctamente (por ejemplo, enfermedad cardiovascular), o un estado de salud que conduce a una disfunción de este tipo (por ejemplo, hipertensión) 21 CFR 101.14 (a) [5]. Los estudios deben identificar una enfermedad específica o condición relacionada con la salud, ya sea determinando su incidencia, la mortalidad asociada, o utilizando criterios indirectos de valoración que predigan el riesgo de una enfermedad específica.

IV. RESUMEN DE LA ORGANIZACIÓN Y CONTENIDO TÉCNICO DE LA SOLICITUD DE ALEGATOS DE SALUD DE ACUERDO A LA GUÍA DE EFSA

En la solicitud debe ser proporcionada la siguiente información:

La estructura debe seguir un formato común, *i.e.*: orden y sistema de numeración (en especial para las partes, sus principales encabezamientos y la primera y la segunda sub-partida). Los datos proporcionados en la solicitud deben ser organizados en cinco partes (ver Figura 1).

Las solicitudes deben estructurarse como sigue. Algunas partes pueden omitirse, siempre que el solicitante lo justifique.

Parte 1 - Datos administrativos y técnicos

Contiene los requisitos específicos para incorporar los datos técnicos y administrativos, tales como el formulario de solicitud, información relacionada con el postulante y la naturaleza de la solicitud incluyendo el estatus regulatorio nacional e internacional del alegato de salud, alegato de salud para particulares y un resumen de la solicitud.

1.1. Índice

- 1.2. Formulario de solicitud
- 1.3. Información general
- 1.4. Información sobre el alegato de salud
- 1.5. Resumen de la solicitud
- 1.6. Referencias

Parte 2 - Características del alimento o del componente

Contiene información específica del alimento/constituyente y sus características (tales como composición, características físicas y químicas, proceso de manufactura, estabilidad y datos de biodisponibilidad).

- 2.1. Componente
- 2.2. Alimento o categoría de alimentos
- 2.3. Referencias

Parte 3 - Resumen general de los datos científicos pertinentes

Contiene resúmenes (resúmenes tabulados de todos los estudios pertinentes identificados e información de estudios pertinentes en humanos y resúmenes escritos de la información de estudios pertinentes en humanos y en no-humanos) y conclusiones generales, que se encuentran en la línea de los datos científicos identificados en la Parte 4.

- 3.1. Resumen tabulado de todos los estudios pertinentes identificados.
- 3.2. Resumen tabulado de los datos de los estudios pertinentes sobre seres humanos.
- 3.3. Resumen escrito de los datos de los estudios pertinentes sobre seres humanos.
- 3.4. Resumen escrito de los datos de los estudios pertinentes no realizados en seres humanos.
- 3.5. Conclusiones generales.

Parte 4 - Cuerpo de los datos científicos pertinentes identificados

Contiene la información científica pertinente (publicada y no publicada, datos favorables y desfavorables) identificados que constituyen la base para la justificación del alegato de salud.

- 4.1. Identificación de los datos científicos pertinentes
- 4.2. Datos pertinentes identificados

Parte 5 - Anexos de la solicitud

Comprende el glosario o abreviaturas de los términos mencionados en las diferentes partes, copias/reproducciones de publicaciones pertinentes identificadas, estudio completo de los informes de datos pertinentes no publicados, y opiniones científicas de cuerpos regulatorios nacionales/internacionales.

- 5.1. Glosario/abreviaturas
- 5.2. Copias/reimpresiones de datos pertinentes publicados
- 5.3. Informes de estudio completos sobre datos pertinentes no publicados
- 5.4. Otros

Cuando alguno de los datos que se requieren como se describe abajo en esta guía no se aplican a una presentación en particular, deben darse las razones o justificación de su ausencia en la solicitud. Si un mismo estudio aparece en partes diferentes, deben darse referencias cruzadas. Los pasos posteriores para la preparación de la solicitud se indican a continuación (Figura 1). En la Figura 1 están también indicados los Apéndices correspondientes a las Partes/Secciones del documento.

Si en conformidad con el presente anexo, alguno de los datos necesarios fueran omitidos por el solicitante (presumiendo que no son aplicables a la solicitud en cuestión), deben indicarse los motivos por los cuales tales datos no figuran en la solicitud.

Debe elaborarse una solicitud para cada alegato de salud específico. Esto significa que cada solicitud debe referirse a una sola relación entre un alimento y un efecto declarado. No obstante, en la misma solicitud, un solicitante puede proponer que el alegato de salud se aplique a distintas presentaciones de un alimento, siempre que las pruebas científicas sean válidas para todas las presentaciones propuestas.

En la solicitud debe indicarse si la declaración de propiedades saludables en cuestión, o una declaración similar, ha sido objeto de evaluación científica por una autoridad nacional competente de un Estado miembro o de un país tercero. En tal caso, debe aportarse una copia de la evaluación científica.

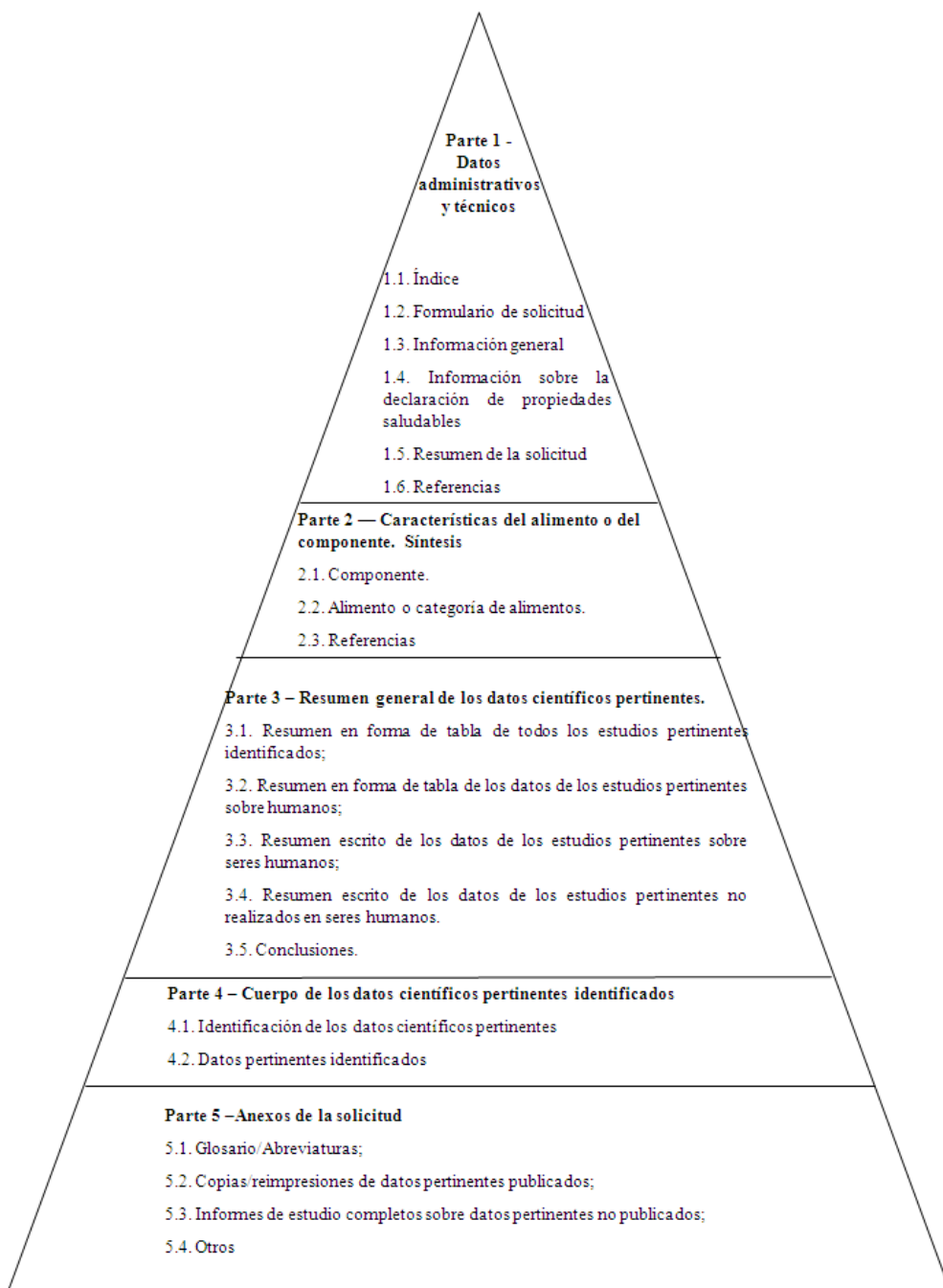


Figura 1. Representación de la organización de la aplicación.

V. DISCUSIÓN DE LOS REFERENTES CIENTÍFICOS PARA LAS PROPIEDADES SALUDABLES DE ACUERDO CON LA FDA

Se consideran datos científicos pertinentes a todos los estudios, realizados o no en seres humanos, publicados o no, que sean relevantes para fundamentar el alegato de salud objeto de la solicitud, al examinar la relación entre el alimento y el efecto declarado, incluidos los datos favorables o no a esa relación. Los datos pertinentes sobre seres humanos que hayan sido publicados deben identificarse mediante un examen exhaustivo. No pueden citarse resúmenes de revistas especializadas o artículos publicados en periódicos, revistas, boletines o folletos informativos que no hayan sido revisados por expertos. Tampoco pueden citarse libros o capítulos de libros destinados a los consumidores o al público en general.

Cumpliendo los principios generales del fundamento científico, la solicitud debe contener todos los datos científicos, publicados o no, favorables o no, que sean pertinentes para el alegato de salud, junto con un examen exhaustivo de los datos procedentes de los estudios sobre seres humanos, con el objeto de demostrar que dicha declaración está fundamentada por la totalidad de los datos científicos y tras analizar las pruebas. Para fundamentar un alegato de salud, se necesitan datos procedentes de estudios en seres humanos sobre la relación entre el consumo del alimento y el efecto declarado.

La solicitud debe incluir un examen exhaustivo de los datos procedentes de los estudios en seres humanos que aborden la relación específica entre el alimento y el efecto declarado. Este examen y la identificación de los datos que se consideren pertinentes para el alegato de salud deben efectuarse de una forma sistemática y transparente que demuestre que la solicitud refleja de manera adecuada la importancia relativa de todas las pruebas disponibles.

El fundamento de los alegatos de salud ha de tener en cuenta la totalidad de los datos científicos disponibles y, una vez ponderadas las pruebas, debe demostrar en qué medida:

- a) el efecto declarado del alimento es beneficioso para la salud humana;
- b) se establece una relación causa/efecto entre el consumo del alimento y el efecto declarado en seres humanos;
- c) la cantidad de alimento y el patrón de consumo requeridos para obtener el efecto declarado puede alcanzarse razonablemente dentro de una dieta equilibrada;
- d) el grupo o grupos específicos estudiados de los que proceden las pruebas son representativos de la población destinataria del alegato.

Después de considerar estas cuestiones preliminares, la FDA clasifica los estudios de acuerdo al grado de adecuación con los criterios universales para la

evaluación científica de los datos aplicados a medicamentos humanos y veterinarios.

Estudios de Intervención

En un estudio de intervención, a los sujetos se les da la sustancia (alimento o componente alimenticio) de interés (grupo intervención), por lo general en forma de un alimento convencional o suplemento dietético. La calidad y cantidad de la sustancia debe ser controlada. En ensayos controlados aleatorios, los sujetos son asignados a un grupo de intervención al azar. Los sujetos individuales no pueden ser similares entre sí, pero los grupos de intervención y control deben ser similares después de la aleatorización. Los ensayos controlados aleatorios ofrecen la mejor evaluación de una relación causa/efecto entre una sustancia y una enfermedad, ya que pueden controlar factores de error conocidos de los resultados (es decir, factores que puedan afectar el riesgo de la enfermedad). A través de la asignación aleatoria de sujetos a los grupos de intervención y control, estos estudios evitan sesgos de selección - es decir, la posibilidad de que los sujetos más propensos a tener un resultado favorable, independientemente de una intervención, sean seleccionados preferentemente para recibir la intervención. El sesgo potencial también se reduce haciendo ensayos "ciegos", para que los sujetos no sepan si están recibiendo la intervención, o "doble ciego", en la que ni los sujetos ni el investigador que evalúa el resultado sabe que está en el grupo de intervención y que está en el grupo de control. Al controlar el entorno de prueba, incluyendo la cantidad y composición de la sustancia consumida y todos los factores de la dieta, estos estudios también pueden reducir al mínimo los efectos de variables o factores de error en los resultados. Por lo tanto, los estudios aleatorios, controlados de intervención proporcionan la evidencia más fuerte de si existe o no una relación entre un agente y una enfermedad. Además, estos estudios pueden proporcionar pruebas convincentes de una relación causa/efecto entre una intervención y un resultado. La asignación al azar, sin embargo, puede dar lugar a una distribución desigual de las características de los sujetos entre los grupos control y tratamiento (por ejemplo, que la edad de referencia o los niveles de colesterol LDL en sangre [suero o plasma] sean muy diferentes). Si los valores de referencia son significativamente diferentes, entonces es difícil determinar si las diferencias al final del estudio se debieron a la intervención o las diferencias al inicio del estudio. Cuando la sustancia se presenta como un complemento, debe ser proporcionado un placebo al grupo de control. Cuando la sustancia es un alimento, puede que no sea posible proporcionar un placebo al sujeto y por lo tanto ese estudio no puede ser ciego. Aunque el estudio no pueda ser ciego en este caso, el grupo control continúa siendo necesario para sacar las conclusiones del estudio.

Generalmente, los ensayos controlados aleatorios van acompañados o bien por estudios de diseño paralelo o por un diseño cruzado. En los diseños paralelos intervienen dos grupos de sujetos, el grupo de prueba y el grupo control, que reciben la sustancia o sirven como control, respectivamente. El diseño cruzado involucra a todos los sujetos que van desde el grupo de intervención al grupo control, y viceversa, después de un período definido.

Aunque los estudios de intervención son la categoría más confiable dentro de los estudios para determinar una relación causa/efecto, cuando son realizados en poblaciones seleccionadas no pueden ser considerados científicamente válidos para ser extrapolados a poblaciones diferentes. Por ejemplo, si la prueba consiste en estudios que muestran una correlación entre el consumo de una sustancia y el riesgo reducido de diabetes juvenil, dichos estudios no pueden ser inmediatamente extrapolados al riesgo de la diabetes en adultos.

Estudios de Observación

Los estudios de observación determinan asociaciones entre un agente y una enfermedad. En estos estudios no están definidos los controles tal como ocurre en los estudios de intervención. Los estudios observacionales reflejan más bien el comportamiento natural de las poblaciones y son capaces de establecer una asociación entre el agente y la enfermedad. En contraposición con los estudios de intervención, los estudios observacionales no pueden determinar si existe una relación causa/efecto entre el agente en estudio y la disminución del riesgo de enfermedad y si se da, es una simple coincidencia. Debido a que los sujetos no son elegidos al azar, sino en base a varios factores de riesgo de enfermedad al inicio del estudio, los factores riesgo de la enfermedad (que pueden ser fuente de error) deben ser registrados y ajustados de modo de reducir al mínimo el sesgo. Por ejemplo, la información sobre los factores de riesgo de cada sujeto (*i.e.*: edad, raza, peso corporal, tabaquismo), debe ser recogida y utilizada para ajustar los datos, de manera que la sustancia o relación con la enfermedad pueda ser medida con precisión. Los factores de riesgo que deben ser ajustados deben ser determinados para cada enfermedad en estudio. Por ejemplo, el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad, por lo tanto, es necesario un ajuste para la edad para eliminar los posibles factores de error.

Para determinar si la sustancia que es el objeto del alegato ha sido determinada correctamente, es importante analizar críticamente el método de evaluación de la ingesta alimentaria. Muchos estudios observacionales se basan en la elaboración de auto-informes de la dieta (por ejemplo, el registro de alimentos consumidos, recordatorio de 24 horas del día, el histórico de la dieta, y los cuestionarios de consumo de alimentos), que son estimaciones de la ingesta de alimentos. El

registro de los alimentos consumidos se basa en la premisa de que el peso de alimentos proporciona una estimación precisa de la ingesta de alimentos. Los sujetos pesan los alimentos que consumen y registran estos valores. El método de **recordatorio de 24 horas** requiere que los sujetos describan qué alimentos y qué cantidad de cada alimento han consumido durante el último período de 24 horas. El **histórico de la dieta** utiliza cuestionarios o encuestadores para estimar la dieta típica de los sujetos durante un determinado período. Un cuestionario de **frecuencia de consumo** es la herramienta de evaluación dietética más común en los grandes estudios de observación de la dieta y la salud. Los cuestionarios de frecuencia de consumo alimentario validados son más confiables en la estimación de la ingesta "habitual" de alimentos que el registro de alimentos o los métodos de recordatorio de 24 horas. En el cuestionario se pide a los participantes que informen la frecuencia de consumo y el tamaño de la porción de una lista de alimentos durante un período definido. Un problema con los métodos de evaluación de la ingesta alimentaria, descrito anteriormente, es que puede haber sesgo en la auto-presentación de informes de determinados alimentos. Por ejemplo, los individuos que tienen sobrepeso tienden a subestimar el tamaño de sus porciones y por lo tanto la cantidad real de las sustancias consumidas a menudo se subestima. Si existen marcadores biológicos fiables de la ingesta de una sustancia, suelen medirse estos biomarcadores en lugar de utilizar auto-informes.

Los estudios de observación pueden ser prospectivos o retrospectivos. Este tipo de estudios están sujetos a distintas formas de sesgo (información y selección). En estudios prospectivos, los investigadores reclutan sujetos y los observan antes de la ocurrencia de la enfermedad. Los estudios prospectivos observacionales comparan la incidencia de una enfermedad con la exposición a la sustancia. En estudios retrospectivos, los investigadores revisan las historias clínicas de los sujetos y / o los entrevistan después de que la enfermedad se ha producido. Los estudios retrospectivos son particularmente vulnerables a errores de medición y sesgo de memoria porque se basan en el recuerdo de los sujetos acerca de lo que han consumido en el pasado. Debido a la limitada capacidad de los estudios de observación para controlar estas variables, con frecuencia son susceptibles de factores de error, tales como complejas interacciones agente/enfermedad.

Los estudios observacionales bien diseñados pueden proporcionar información para identificar posibles asociaciones a ser testeadas por los estudios de intervención. En contraste con los estudios de intervención, aun en los estudios observacionales mejor diseñados no se puede establecer la relación causa/efecto entre una intervención y un resultado. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, en los estudios de intervención puede comprobarse si hay pruebas para mostrar causa/efecto entre una sustancia y el menor riesgo de una enfermedad. En algunas situaciones, los estudios observacionales de los cuales se pueden

extraer conclusiones científicas pueden sustentar una relación agente/ enfermedad por un SSA o alegato calificado de salud.

Estudios de cohorte

Los estudios de cohorte son estudios prospectivos que comparan la incidencia de una enfermedad en los sujetos que reciben una exposición específica a la sustancia que es el objeto del alegato con la incidencia de la enfermedad en los sujetos que no reciben esa exposición. Debido a que la ingesta de la sustancia precede al desarrollo de la enfermedad, este diseño de estudio asegura que los sujetos no están consumiendo la sustancia como consecuencia de padecer la enfermedad. Los estudios de cohorte pueden estimar el riesgo relativo y se considera que el diseño observacional del estudio es más fiable.

En estudios de caso-control, los sujetos con una enfermedad (casos) son comparados con sujetos que no tienen la enfermedad (controles). Antes de la ingesta de la sustancia son calculados a partir de métodos de evaluación de la dieta en ambos, casos y control. Estos estudios retrospectivos a menudo preguntan sobre el consumo de alimento por lo menos un año antes del diagnóstico de la enfermedad, por lo que es difícil obtener una estimación precisa de la ingesta. Por otra parte, un supuesto clave es que el consumo de alimentos no ha sido alterado por el proceso de la enfermedad o por tener conocimiento de la enfermedad. Por lo tanto, el diseño del estudio de casos y controles no considera los cambios en la ingesta causados por, o en respuesta a la enfermedad. Los estudios de casos y controles pueden producir una relación fuera de lo normal, la cual es estimada por el riesgo relativo de contraer la enfermedad y por lo tanto los estudios de casos y controles se consideran menos fiables que los estudios de cohortes.

Un estudio de casos y controles anidados o estudios de cohorte utiliza sujetos de un estudio cohorte predefinido, como la población de un estudio de cohortes en curso. Los casos son pacientes diagnosticados con la enfermedad (por ejemplo, cáncer de pulmón) en el estudio cohorte. En un estudio de casos y controles anidados, los controles son seleccionados entre las personas en situación de riesgo cada vez que se diagnostica un caso (por ejemplo, cáncer de pulmón).

En un estudio de caso-cohorte, los controles son seleccionados al azar de la cohorte de referencia. En este tipo de estudio es posible calcular tanto el riesgo relativo como los casos especiales. Los estudios de casos y controles anidados o estudios de cohortes son considerados menos fiables que los estudios de cohortes, pero más fiables que los estudios de casos y controles.

Los **estudios transversales** por lo general implican la recolección de información sobre el consumo de alimentos en un solo punto en el tiempo en individuos con y sin una enfermedad específica. Estos estudios pueden ser útiles

para la identificación de posibles correlaciones (es decir, mediante la determinación del coeficiente de correlación entre la ingesta de una sustancia y la prevalencia de una enfermedad) y para proporcionar información de referencia para posteriores estudios prospectivos. Sin embargo, debido a que la ingesta alimentaria y el estado de la enfermedad se miden al mismo tiempo, no es posible determinar si la ingesta de la sustancia es un factor que afecta el riesgo de la enfermedad o es el resultado de tener la enfermedad. Los estudios transversales determinan la prevalencia de una enfermedad basada en la exposición y esto puede ser una medida de la supervivencia de la enfermedad, más que el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, los estudios transversales son considerados como un "método relativamente débil de estudiar las asociaciones de la enfermedad a la dieta", ya que pueden estar sujetos a errores de medición potencial significativos en relación a la ingesta alimentaria debido a la imprecisión de los métodos de estudio utilizados y a la capacidad limitada para controlar variaciones en la ingesta alimentaria). Por estas razones, es común que los resultados del estudio de corte transversal "tengan el potencial de inducir errores de interpretación" [51]. Los estudios transversales se consideran menos fiables que los de cohortes y los estudios de casos y controles.

Los estudios ecológicos comparan la incidencia de la enfermedad en diferentes poblaciones. Los informes de casos describen observaciones de un solo sujeto o un número reducido de sujetos. Los estudios ecológicos e informes de casos constituyen el tipo de estudio menos confiable de los estudios observacionales.

Estudios de Investigación de Síntesis

Los informes que hacen discusiones sobre los diferentes estudios realizados (*i.e.*: artículos de revisión), no proporcionan información suficiente sobre los estudios individuales revisión de la FDA para determinar los elementos críticos (*i.e.*: las características del estudio de la población y la composición de los productos utilizados). Del mismo modo, la falta de información detallada sobre los estudios que se resumen en los artículos de revisión de la FDA impide determinar si los estudios son deficientes en elementos fundamentales tales como el diseño, realización de estudios y análisis de datos. La FDA puede revisar los elementos críticos de un estudio para determinar la fiabilidad de las conclusiones científicas extraídas del mismo. Por lo tanto, la FDA utiliza los artículos de revisión y publicaciones similares para identificar los informes y los estudios adicionales que pueden ser útiles para el examen de los alegatos de salud, y como antecedente acerca de la relación agente/ enfermedad. Si los estudios adicionales están identificados, la agencia los evalúa de forma individual. Como carecen de información detallada sobre los estudios que se resumen, la mayor parte de los meta-análisis, sólo se utilizan para identificar los informes de los estudios

adicionales que pueden ser útiles para el examen del alegato de salud y como antecedente de la relación agente/ enfermedad. Sin embargo, la FDA considera la demanda un meta-análisis, como parte de su proceso de revisión del alegato de salud. Los estudios de revisión deben ser coherentes con los elementos críticos, la calidad y otros factores que figuran en esta guía y el análisis estadístico debe ser llevado a cabo de manera adecuada.

Estudios en Animales e *in vitro*

La FDA utiliza animales y estudios *in vitro* como antecedentes sobre los mecanismos que podrían estar involucrados en cualquier relación agente/ enfermedad. La fisiología de los animales es diferente a la de los humanos. Por su parte, los estudios *in vitro* se llevan a cabo en un ambiente artificial y no pueden dar cuenta de muchos procesos fisiológicos normales, tales como la digestión, absorción, distribución, metabolismo, y que afectan en la manera en que los seres humanos responden al consumo de alimentos y sustancias dietéticas. Sin embargo, los estudios en animales e *in vitro* pueden utilizarse para generar hipótesis e investigar plausibilidad biológica de las mismas, o para explorar el mecanismo de acción de un componente alimentario específico a través de las dietas de los animales controlados. No obstante, estos estudios no proveen información sobre qué conclusiones científicas pueden extraerse acerca de la relación agente/ enfermedad en seres humanos.

Identificación de criterios indirectos para la valoración del riesgo de enfermedades

Los criterios de valoración indirectos son biomarcadores de riesgo que han demostrado ser predictores válidos del riesgo de enfermedad y por lo tanto pueden ser utilizados en lugar de las mediciones clínicas de la aparición de la enfermedad en un ensayo clínico. Debido a que muchas enfermedades se desarrollan durante un período prolongado, puede que no sea posible llevar a cabo el estudio durante un período lo suficientemente largo como para ver diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la enfermedad entre los sujetos de estudio en los grupos de tratamiento y control.

Pueden existir múltiples vías para el desarrollo de una determinada enfermedad, como por ejemplo las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, los criterios de valoración indirectos aceptados para una determinada vía, no pueden ser aplicables a determinadas sustancias que participan en una vía diferente. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena larga omega-3 por lo general, no tienen ningún efecto sobre los niveles séricos de colesterol LDL, y los estudios sugieren que estos ácidos grasos modifican el riesgo cardiovascular a través de una vía diferente. Por

lo tanto, los niveles de colesterol LDL no pueden utilizarse en la evaluación de la relación entre los ácidos de cadena larga omega-3 y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Estudios de evaluación en humanos

Bajo el enfoque de revisión que figura en esta guía, basado en la evidencia, la FDA tiene la intención de evaluar cada estudio en humanos de manera individual, para determinar si las conclusiones científicas sobre el agente o su relación con la enfermedad, pueden ser extraídas del estudio. Algunos elementos del estudio (*i.e.*: diseño, recopilación y análisis de datos) son críticos y deficiencias en los mismos hacen imposible llegar a las conclusiones científicas del estudio. La FDA no utiliza aquellos estudios de los que no se puede extraer ninguna conclusión científica acerca de la relación agente/ enfermedad, y prevé eliminar esos estudios de una nueva revisión.

Por otra parte, las conclusiones no pueden extraerse de los estudios realizados en países o regiones donde la etiología de la enfermedad es muy diferente a la de los EUA. Por ejemplo, los principales factores de riesgo de cáncer gástrico en Japón (alto consumo de sal y el *Helicobacter pylori*) son significativamente más frecuentes que en los Estados Unidos. Por lo tanto, no es apropiado extrapolar datos obtenidos en una población japonesa en cuanto a la relación de una determinada sustancia y el cáncer gástrico, y sacar conclusiones sobre los efectos potenciales en la población de los EUA.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para los estudios que no fueron descartados en una evaluación anterior, la FDA los califica de manera independiente de acuerdo a su calidad metodológica. Los estudios pueden recibir una calificación de calidad alta, moderada o baja. La FDA basa su evaluación de la calidad en varios factores relacionados con el diseño del estudio, recopilación de datos, la calidad de los análisis estadísticos, el tipo de resultado medido, y las características de la población en estudio que no sean pertinentes a la población de los EUA (por ejemplo, el sesgo de selección y provisión de información importante de los sujetos, como la edad, si son fumadores, etc.). Si en el estudio científico abordado se consideran adecuadamente todos o la mayoría de los factores antes mencionados, la FDA le da una calificación de alta calidad metodológica. Las calificaciones de calidad moderada o baja se dan en función del grado de incidencia de las deficiencias o incertidumbres sobre los factores de calidad. Los estudios muy deficientes en calidad, que reciben una calificación baja calidad son eliminados de una nueva revisión.

Evaluación de la totalidad de la evidencia científica

Bajo el enfoque establecido en las guías de la FDA, se intenta evaluar las conclusiones extraídas de los resultados de los estudios científicos. La Agencia lleva a cabo esta evaluación, considerando el tipo de estudio (por ejemplo, estudios de intervención, prospectiva de cohortes, casos y controles, de corte transversal), evaluación de la calidad metodológica, el tamaño de las muestras para los diferentes tipos de estudios, la relevancia de la evidencia científica en la población de EUA o el subgrupo de destino, si el alegato propuesto sustenta los estudios realizados y la coherencia general de las evidencias. Sobre la base de la totalidad de la evidencia científica, la FDA determina si las pruebas se ajustan a los estándares de la SSA o si tales pruebas son fidedignas para sustentar un certificado sanitario para la sustancia o su relación con la enfermedad. Dentro de cada tipo de estudio se evalúa:

- Número de estudios y el número de sujetos por grupo;
- La calidad metodológica (alto, moderado o bajo).

Resultados (efecto beneficioso, sin efecto, efectos adversos) de los estudios dentro de cada tipo de estudio

Para que los resultados de un estudio de intervención puedan demostrar un efecto, entre el grupo de intervención y el grupo control debe haber una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$). Para los estudios observacionales, los intervalos de confianza (IC) de riesgo son significativos cuando el valor es menor o mayor que "1". Muchos estudios analizan el significado estadístico de la relación lineal (P para la tendencia) entre la sustancia y la enfermedad. Si bien esta tendencia puede ser significativa ($P < 0.05$), la diferencia en el riesgo entre los sujetos en los distintos niveles de consumo (*i.e.*: terciles, cuartiles o quintiles de consumo) puede no ser significativa. En ese caso, los estudios no muestran ningún efecto. La evaluación de la magnitud del efecto (*i.e.*: porcentaje de reducción en el colesterol LDL) puede ser útil para comparar los efectos dentro de un estudio (*i.e.*: el efecto relativo de las dos formas de la sustancia o el efecto relativo de la frecuencia de consumo).

En general, cuanto mayor es la discrepancia entre los estudios en los que se demuestra una relación beneficiosa, mayor es el nivel de confianza existente entre una sustancia o su relación con la enfermedad. Los resultados conflictivos no refutan una asociación (ya que los elementos del diseño del estudio pueden dar cuenta de la falta de un efecto negativo en dichos estudios), pero tienden a debilitar la confianza en la fuerza de la asociación. Cuanto mayor sea la magnitud del efecto beneficioso, más probable es que la asociación pueda existir.

La FDA evalúa si la evidencia en su conjunto apoya una demanda de la población total de los EUA o sólo de un subgrupo. Si la evidencia de las pruebas sólo admite un alegato para un subgrupo, la información debe ser eliminada del alegato. Si la sustancia debe utilizarse a niveles mucho más elevados de lo normal para reducir el riesgo, esta información también debe reflejarse en el alegato.

En general, los estudios de intervención proporcionan la evidencia más sólida para un determinado alegato, independientemente de los estudios observacionales existentes para la misma relación. Los estudios de intervención han sido diseñados para evitar el sesgo de selección y evitar conclusiones que se deban al azar o a otros factores de error. Un estudio de intervención no sería suficiente para descartar hallazgos consistentes de los estudios observacionales. Sin embargo, cuando varios estudios aleatorizados de intervención controlados son consistentes al mostrar o no mostrar una sustancia o su relación con la enfermedad, los resultados soportan cualquier número de estudios observacionales. Esto se debe a que los estudios de intervención han sido diseñados y controlados para comprobar si hay evidencia de una relación causa/efecto entre la sustancia y la reducción del riesgo de una enfermedad, mientras que los estudios observacionales sólo son capaces de identificar posibles asociaciones. Hay numerosos ejemplos - como la vitamina E y la enfermedad cerebro vascular o el beta-caroteno y el cáncer de pulmón - donde han sido publicadas las asociaciones identificadas en estudios de observación. Sin embargo, más tarde se llevaron a cabo estudios de intervención controlados para evaluar esta relación y no se encontraron evidencias que las apoyaran.

Evaluación del Acuerdo Científico Significativo (SSA)

La Evaluación del SSA se refiere al grado de acuerdo entre los expertos calificados en ese campo. Sobre la base de la evidencia científica continua, que se extiende desde las evidencias muy limitadas a las evidencias no concluyentes, el SSA se encuentra más cerca de un consenso. La determinación de la FDA para el SSA representan el mejor juicio de la agencia en cuanto a si los expertos calificados estarían de acuerdo sobre la evidencia científica que sostiene la relación agente/enfermedad que es objeto de un alegato de salud propuesto. La norma del SSA pretende ser una norma sólida que proporcione un alto nivel de confianza en la validez de la sustancia o su relación con la enfermedad. El SSA indica que la validez de la relación no es probable que se revierta por la evolución de la ciencia, aunque la naturaleza exacta de la relación pueda requerir ser refinada. SSA no requiere de un consenso basado en la opinión científica unánime e incontrovertible. El SSA se produce también después de la etapa de las ciencias emergentes, donde los datos y la información permiten una inferencia, pero antes del acuerdo unánime dentro de la comunidad científica pertinente.

Según los expertos calificados para llegar al reporte de una opinión acerca de la validez de un alegato, los datos e informaciones que se refieren al alegato deben estar disponibles a la comunidad científica pertinente. Una de las conclusiones del SSA se deriva de que hay un cuerpo suficiente de las pruebas pertinentes, evidencias científicas disponibles al público que muestran la consistencia de los diferentes estudios y el acuerdo entre los diferentes investigadores. El mecanismo habitual para mostrar que la evidencia está a disposición de expertos calificados es que los datos e informaciones se publican en revistas sujetas a referato por parte de otros investigadores científicos. El valor de la opinión de un experto será limitado si él o ella no tienen acceso a todas las pruebas.

Para determinar si existe un SSA, la FDA tiene en cuenta las opiniones de expertos calificados fuera de la agencia, si las evaluaciones por los expertos han sido realizadas y están a disposición del público. Por ejemplo, la FDA tiene en cuenta si la documentación de la opinión de un "panel de expertos" especialmente convocado para este propósito es independiente y confiable, y el dictamen o recomendación de una institución científica pública [*i.e.*: Institutos Nacionales de Salud (NIH) o los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Academia Nacional de Ciencias (NAS), o alternativamente, la opinión de un órgano independiente de expertos como el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Asociación Americana del Corazón (AHA), Sociedad Americana de Cáncer (ACS), o grupos de trabajo u otros grupos reunidos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH)], y, por último, las publicaciones de revisión que resumen de manera crítica los datos y la información en la literatura científica secundaria.

Especificidad del idioma del alegato para los alegatos de salud calificados

Cuando la evidencia de una relación agente/enfermedad es fidedigna pero no cumple la norma del SSA, el alegato propuesto por la relación debe incluir un lenguaje cualitativo que identifique los límites del nivel de evidencia científica que sostienen la relación.

El lenguaje del alegato de salud debe reflejar el nivel de evidencia científica con especificidad y precisión. Sin embargo, las brechas en la evidencia científica a veces pueden limitar la información que se puede incluir en las reivindicaciones. Por ejemplo, cuando la evidencia científica es limitada, pero fidedigna, puede no ser posible identificar la cantidad de la sustancia asociada a un riesgo menor de la enfermedad en la afirmación del alegato de salud calificado.

Cuando no hay pruebas confiables que sugieran una relación entre la sustancia y la enfermedad, es importante determinar si la sustancia tiene un papel independiente en la relación o si su función se basa en la inclusión o reemplazo (es

decir, la sustitución) de otras sustancias. Un ejemplo de que la evaluación de la función independiente de una sustancia puede ser un desafío, es cuando la sustancia es un alimento convencional o macronutrientes (por ejemplo, hidratos de carbono, grasa). En los estudios que evalúan los posibles efectos de un alimento convencional o macronutrientes, la inclusión de cualquiera en la dieta requiere la eliminación de otros alimentos convencionales o macronutrientes (es decir, la sustitución para dar dietas hipocalóricas).

VI. COMPROBACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ALIMENTO FUNCIONAL QUE TIENE ALEGATOS DE SALUD DE ACUERDO CON LA EFSA

De acuerdo con la EFSA debe proporcionarse la siguiente información sobre el componente, el alimento o la categoría de alimentos objeto del alegato de salud:

1. Sobre un componente:
 - a) su origen y características (1), tales como sus propiedades físicas y químicas, su composición, y
 - b) si procede, su composición microbiológica.

2. Sobre un alimento o categoría de alimento:
 - a) una descripción que incluya una caracterización de su matriz alimentaria y la composición general, incluyendo su contenido en nutrientes;
 - b) su origen y características y, en particular, el contenido del componente o componentes relacionados con el alegato de salud.

3. En todos los casos:
 - a) cuando proceda, la variabilidad entre los distintos lotes;
 - b) los métodos analíticos aplicados;
 - c) cuando proceda, un resumen de los estudios realizados sobre las condiciones de producción, la variabilidad entre lotes y los procedimientos analíticos, y de los resultados y conclusiones de los estudios de estabilidad, así como las conclusiones relativas a las condiciones de almacenamiento y la vida útil;
 - d) cuando proceda, los datos pertinentes y las razones que demuestren que el componente objeto de la declaración de propiedades saludables está presente en una forma que permite su utilización por el cuerpo humano;
 - e) si el efecto declarado no depende de un fenómeno de absorción, como ocurre con los fitoesteroles, las fibras y las bacterias lácticas, los datos

pertinentes y las razones que demuestren que el componente alcanza el sitio de acción;

f) todos los datos disponibles sobre los factores que puedan incidir en la absorción o utilización en el cuerpo del componente en cuestión.

VI. ALEGATOS NUTRICIONALES Y DE SALUD APLICABLES A PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

En conformidad con el REGLAMENTO (CE) N° 109/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, de 15 de enero de 2008, por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 1924/2006 relativo a los alegatos nutricionales y de salud en los alimentos, podrán efectuarse las siguientes declaraciones cuando se hayan autorizado de conformidad con el procedimiento establecido en los artículos 15, 16, 17 y 19 del presente Reglamento para su inclusión en una lista comunitaria de alegatos permitidos de ese tipo, junto con todas las condiciones necesarias para su uso:

- a) alegatos de reducción del riesgo de enfermedad;
- b) alegatos relativos al desarrollo y la salud de los niños.

En 2007 el REGLAMENTO (CE) N° 1234/2007 DEL CONSEJO, de 22 de octubre, crea una organización común de mercados agrícolas y se establecen disposiciones específicas para determinados productos agrícolas (Reglamento único para las OCM) de los distintos sectores incluyendo leche y productos lácteos, encontrándose el lactosuero con el código 0404 (ver Tabla 2).

Tabla 2. Parte XVI: Leche y productos lácteos

Código NC	Designación
a) 0401	Leche y nata, sin concentrar, azucarar ni edulcorar de otro modo.
b) 0402	Leche y nata, concentradas, azucaradas o edulcoradas de otro modo.
c) 0403 10 11	
a 0403 90 69	Suero de mantequilla, leche y nata cuajadas, yogur, kefir y demás leches y natas fermentadas o acidificadas, incluso concentrados, azucarados o edulcorados de otro modo, no aromatizados y sin fruta, frutos de cáscara ni cacao.

CAPÍTULO 15

- d) 0404 Lactosuero, incluso concentrado, azucarado o edulcorado de otro modo; productos constituidos por los componentes naturales de la leche, incluso azucarados o edulcorados de otro modo, no expresados ni comprendidos en otras partidas.
- e) ex 0405 Mantequilla y demás materias grasas de la leche; pastas lácteas para untar con un contenido de materia grasa superior al 75 % pero inferior al 80 %.
- f) 0406 Queso y requesón
- g) 1702 19 00 Lactosa y jarabe de lactosa, sin aromatizar ni colorear, con un contenido de lactosa inferior al 99 % en peso expresado en lactosa anhidra, calculado sobre producto seco
- h) 2106 90 51 Jarabe de lactosa aromatizado o con colorantes añadidos.
- i) ex 2309 Preparaciones del tipo de las utilizadas para la alimentación de animales: - Preparaciones y piensos que contengan productos a los que se aplica el presente Reglamento, directamente o en virtud del Reglamento (CE) N° 1667/2006, con excepción de las preparaciones y piensos a los que se aplica la parte I del anexo.

De acuerdo con el Artículo 8 (1) de la Regulación (EC) N°. 1024/2006, los alegatos nutricionales son sólo permitidos si están enumerados en el anexo de dicho Reglamento y se ajustan a las condiciones establecidas en el mismo.

En la Tabla 3 se ilustran algunos de los cientos de alegatos de salud generales inicialmente aceptada para su evaluación por la EFSA, recomendándose la consulta original de las listas disponibles y actualizadas en el sitio oficial de la EFSA (European Food Safety Authority - Largo N. Palli 5/A, I - 43121 Parma -info@efsa.europa.eu- www.efsa.europa.eu).

Es importante destacar que la "Función General", expuesta en el Artículo 13.1 de la Regulación Europea para alegatos nutricionales y de salud se refiere al rol de una sustancia o nutriente en el crecimiento, desarrollo y funciones corporales; funciones fisiológicas y comportamentales, adelgazamiento y control de peso, saciedad o la reducción de la energía de la dieta. Estos alegatos no incluyen aquellos relacionados con el desarrollo de niños o la salud o reducción del riesgo de enfermedad.

La declaración científica de la EFSA ayuda a asegurar que los alegatos relativos al rotulado de alimentos y la publicidad en materia de nutrición y salud son significativos y precisos, y por lo tanto puede ayudar a los consumidores a tomar decisiones saludables en relación a su dieta.

Tabla 3. Listado de ejemplos de las solicitudes presentadas en la EFSA en 2010 para Alegatos de Salud en rotulados de probióticos y prebióticos comerciales (Nota: la lista completa puede consultarse en la base de datos de la EFSA - <http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims/ndaclaims13.htm>-)

ID	Declaración	Microorganismo/Mezcla
857 1083	Elevada capacidad antioxidante <i>in vitro</i> (más efectiva que la vitamina E)	Oligosacáridos bioactivos, (e.g. feniletanoides glucosilados) <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)
1057	Boca y dientes	<i>Lactobacillus reuteri</i> lactic acid bacteria
1067 1068 1069 1070	Salud oral y faríngea	<i>Streptococcus sanguis</i> NCIMB 40104 <i>Streptococcus sanguis</i> NCIMB 40873 <i>Streptococcus oralis</i> NCIMB 40875 <i>Streptococcus oralis</i> NCIMB 40876
859 861 871 874	Salud Digestiva	<i>Bifidobacterium bifidum</i> I-3426 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CNCM I-373 <i>Bifidobacterium breve</i> I-3425 <i>Bifidobacterium infantis</i> I-3424
938 939	Sistema Digestivo	<i>Lactobacillus helveticus</i> CNCM I-1722 y <i>Bifidobacterium longum</i> CNCM I-3470 <i>Lactobacillus helveticus</i> CNCM I-1722 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CNCM I-1720
877 879 886 889	Salud Gastro intestinal	<i>Bifidobacterium longum</i> I-3470 <i>Lactobacillus acidophilus</i> CNCM I-1722 <i>Lactobacillus helveticus</i> I-1722

CAPÍTULO 15

901		<i>Lactobacillus casei</i> I-3429
906		<i>Lactobacillus plantarum</i> Rosell-1012
912		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC53103 (LGG®)
914		<i>Saccharomyces boulardii</i> (Marca comercial PXN68)
907		<i>Streptococcus thermophilus</i> I-3428
		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> I-1720
860		<i>Bifidobacterium bifidum</i> I-3426
876		<i>Bifidobacterium infantis</i> I-3424
878	Estimula las defensas y el sistema inmune	<i>Bifidobacterium longum</i> I-3470
887		<i>Lactobacillus helveticus</i> I-1722
891		<i>Lactobacillus casei</i> I-3429
903		<i>Lactobacillus plantarum</i> Rosell-1012
864		<i>Bifidobacterium lactis</i> B420
865		<i>Bifidobacterium lactis</i> HNO19 (AGALNM97/09513)
882	Salud intestinal	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM ATCC SD5221
894		<i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533 (La1) (Colección de Cultivos del Instituto Pasteur CNCM I-1225)
895		<i>Lactobacillus paracasei</i> NCC 2461 (ST11) (Colección de Cultivos del Instituto Pasteur CNCM I-2116)
		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 AGAL NM97/09514
866		<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> BB-12 ® & <i>Bifidobacterium animalis</i> Lafti B94 (CBS118.529)
	Flora Intestinal; flora intestinal/ sistema digestivo/ salud Mejoramiento intestinal; balance de la flora, estimula la función de barrera intestinal	<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> BB-12® & <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5®
867		<i>Lactobacillus acidophilus</i> Lafti L10 (CBS 116.411)
868		<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL21 NCIMB 30156
881		<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60 NCIMB 30157
		<i>Bifidobacterium</i>

885	<i>adolescentis</i> CUL 20 NCIMB 30153 <i>Bifidobacterium lactis</i>
888	(<i>animalis</i> ssp. <i>lactis</i>) CUL 34 NCIMB 30172 <i>Lactobacillus casei</i> Lafti L26 (CBS 116.41)
889	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730
904	<i>Sacharomyces cerevisiae</i> var <i>boulardii</i>
913	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>Lactobacillus</i>
920	<i>acidophilus</i> LA-5®, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> LBY-27 y <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31
	<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> CRL-431 (=L. <i>casei</i> 431) y <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5
921	<i>Bifidobacterium infantis</i> UCC35624
875	Combinación de tres cepas probióticas: <i>Lactobacillus casei</i> F19, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 y <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5
923	<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3
933	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12® and <i>Lactobacillus</i> <i>paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> CRL-431®
	<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5
935	<i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714 y <i>Lactobacillus coryniformis</i> CECT5711
936	
937	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La-19/CLbA5 y <i>Bifidobacterium</i> <i>animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bf-6/Bif-6/CB111
940	(Biogarde®/Bioghurt®/Bigarde®/Bighurt®-Cultures) <i>Propionibacterium freudenreichii</i> SI 41 and <i>Propionibacterium</i> <i>freudenreichii</i> SI 26 Propio-Fidus®
941	Yeo Valley yoghurt products containing the probiotic bacteria <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12 ® and <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> LA-5 ®
942	Optibiotics containing <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A, <i>Clostridium</i> <i>butyricum</i> TO-A y <i>Streptococcus faecalis</i> T-110

943		
869		<i>Lactobacillus acidophilus</i> (ATCC SD5221) & <i>Bifidobacterium lactis</i> ATCC SD5220
870		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12® & <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5®
883		<i>Lactobacillus acidophilus</i> Lafti L10 (CBS 116.411)
873		<i>Bifidobacterium breve</i> I-3425
897		<i>Lactobacillus paracasei</i> NCC 2461 (ST11) (Colección de Cultivos del Instituto Pasteur CNCM I-2116)
898		<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> CRL-431
905		<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730
915		<i>Streptococcus thermophilus</i> I-3428
916		<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716
919	Defensas naturales/sistema inmune/defensas inmunes/ estimula la inmunidad	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5®, <i>Lactobacillus delbrueki</i> ssp. <i>bulgaricus</i> LBY-27 y <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31
922		<i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> CRL-431 (=L. casei 431) y <i>Lactobacillus acidophilus</i>
930		<i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714 y <i>Lactobacillus coryniformis</i> CECT5711
931		<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 y <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3
932		<i>Lactobacillus johnsonii</i> La-19/CLbA5 y <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bf-6/Bif-6/CB111 (Biogarde®/Bioghurt®/Bigarde®/Bighurt®-Cultures)
		<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL21 NCIMB 30156 <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60 NCIMB 30157
		<i>Bifidobacterium adolescentis</i> CUL 20 NCIMB 30153

944		<i>Bifidobacterium lactis</i> (<i>animalis</i> ssp. <i>lactis</i>) CUL 34 NCIMB 30172
		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> THT 010801
962		<i>Bifidobacterium bifidum</i> THT 010101
964		<i>Bifidobacterium breve</i> THT 010601
966		<i>Bifidobacterium longum</i> bv <i>infantis</i> THT 010201
968		<i>Bifidobacterium longum</i> THT 010301
970		<i>Bifidobacterium pseudolongum</i> ssp <i>pseudolongum</i> THT 010501
97		<i>Lactobacillus acidophilus</i> THT 030102
		<i>Lactobacillus casei</i> THT 030401
974		<i>Lactobacillus delbrucki bulgaricus</i> THT 030301
976		<i>Lactobacillus delbrucki bulgaricus</i> THT 030302
978		<i>Lactobacillus delbrucki bulgaricus</i> THT 030303
980		<i>Lactobacillus gasseri</i> THT 031301
982		<i>Lactobacillus helveticus</i> THT 031102
984		<i>Lactobacillus helveticus</i> THT 031101
986		<i>Lactobacillus plantarum</i> THT 030701
988		<i>Lactobacillus plantarum</i> THT 030707
995		<i>Lactobacillus reuteri</i> THT 030802
997		<i>Lactobacillus reuteri</i> THT 030803
999		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> THT 030901
1001		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> THT 030902
1003		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> THT 030902
1004		<i>Lactobacillus salivarius</i> THT 031001
1005		<i>Lactococcus lactis</i> THT 090101
1007		<i>Saccharomyces boulardii</i> ATY-SB-101
1009		<i>Streptococcus thermophilus</i> THT 070101
1011		<i>Streptococcus thermophilus</i> THT 070102
1013		
1015		

880 Salud flora vaginal. Ayuda a mantener el pH y el balance de la flora vaginal

Lactobacillus acidophilus LA-5®

3043		Combinación de tres cepas probióticas: <i>Lactobacillus gasseri</i> 57C - <i>Lactobacillus fermentum</i> 57A- <i>Lactobacillus plantarum</i> 57B (Marca comercial del suplemento alimentario: prOVag)
3044		<i>Lactobacillus gasseri</i> CRL 1259 (acidophilus group)
3045		<i>Lactobacillus crispatus</i> CRL 1251
3046		<i>Lactobacillus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> CRL 1328
		<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> CRL 1289
947	Tracto Urogenital / Defensa Natural vaginal	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> LR(3)
890	Salud intestinal/sistema digestivo/ hábitos intestinales	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS)
902		<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v
892	Restistencia natural/ defensas/ regulación del desarrollo celular (potencia las células NK y la actividad celular)	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS)
893	Salud digestiva de la flora intestinal y de la función intestinal	Ingrediente Probiótico <i>Lactobacillus casei</i> F19 (LMG P-17806)
918		<i>Bacillus subtilis</i> PB6
958		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp <i>animalis</i> THT 010401
961		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> THT 010801
960		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> THT 010801
963		<i>Bifidobacterium bifidum</i> THT 010101
965		<i>Bifidobacterium breve</i> THT 010601
967		<i>Bifidobacterium longum</i> bv <i>infantis</i> THT 010201
969		<i>Bifidobacterium longum</i> THT 010301
971		<i>Bifidobacterium pseudolongum</i> ssp <i>pseudolongum</i> THT 010501
973		<i>Lactobacillus acidophilus</i> THT 030102
974		<i>Lactobacillus acidophilus</i> THT 030102
		<i>Lactobacillus casei</i> THT 030401
		<i>Lactobacillus delbruecki bulgaricus</i> THT 030301

975		<i>Lactobacillus delbrucki bulgaricus</i> THT 030302
977		<i>Lactobacillus delbrucki bulgaricus</i> THT 030303
979		<i>Lactobacillus gasseri</i> THT 031301
981		<i>Lactobacillus helveticus</i> THT 031102
983		<i>Lactobacillus helveticus</i> THT 031101
985		<i>Lactobacillus johnsonii</i> BFE 6128
987		<i>Lactobacillus plantarum</i> BFE 1685
989		<i>Lactobacillus plantarum</i> THT 030701
992		<i>Lactobacillus plantarum</i> THT 030707
994		<i>Lactobacillus reuteri</i> THT 030802
996		<i>Lactobacillus reuteri</i> THT 030803
998		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> THT 030901
1000		<i>Lactobacillus rhamnosus</i> THT 030902
1002		<i>Lactobacillus salivarius</i> THT 031001
1004		<i>Lactococcus lactis</i> THT 090101
1006		<i>Saccharomyces boulardii</i> ATY-SB-101
1008		<i>Streptococcus thermophilus</i> THT 070101
1010101210		<i>Streptococcus thermophilus</i> THT 070102
14		
899	Salud de la piel	<i>Lactobacillus paracasei</i> NCC 2461 (ST11) (Colección de cultivos del Instituto Pasteur CNCM I-2116)
917	Contiene Probióticos	<i>Bacillus subtilis</i> HU58
925	AntiBloat Probiótico y Prebiótico Reequilibra el intestino con bacterias benéficas que apoyan la digestión sana y el tránsito intestinal.	Probióticos y Prebióticos contenidos en la fórmula AntiBloat: <i>Bifidobacterium bifidum</i> (CNCM I-3426), <i>Lactobacillus casei</i> (CNCM MA 64U), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CNCM I-1722), <i>Lactococcus lactis</i> (CNCM MA67/4J), Fructooligosacáridos (FOS)
961		<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> THT 010801

CAPÍTULO 15

926	Mantiene una salud intestinal y un balance de la microflora durante y después de la terapia con antibióticos	Lactobacilos Probióticos contenidos en la fórmula probiótica formula A' Biotica / <i>Lacidofil</i> :- <i>Lactobacillus acidophilus</i> - <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
927	Apoya la salud intestinal, la comodidad y la función intestinal, la promoción de bienestar y normalizar el equilibrio de la flora intestinal. es un probiótico que contribuye a un sistema digestivo saludable mediante el apoyo a la flora intestinal a través de un aumento del número de lactobacilos positivo en el intestino, útil para mantener una flora intestinal sana adherida a la mucosa, mejora la función barrera intestinal por la competencia (gravamen estérico) contra patógenos, reduce las molestias gastro-intestinales; necesarias para mantener un sistema digestivo saludable por la producción de enzimas específicas (por ejemplo, beta-galactosidasa	Probióticos (<i>Saccharomyces boulardii</i>) contenidos en fórmulas probióticas DiarSafe: - <i>Saccharomyces boulardii</i>
2974	Probiótico que contribuye a la salud del sistema digestivo estimulando la flora intestinal a través de un aumento del número de lactobacilos positivos en el intestino, útil para mantener una flora intestinal sana adherida a la mucosa; mejora la función de la barrera intestinal por competencia (estérica) contra patógenos; disminuye las molestias gastrointestinales; necesario para mantener un sistema digestivo saludable a través de la producción de enzimas específicas (e.g.: beta-galactosidasa)	<i>Streptococcus thermophilus</i> LMG P 18807
2975	Estimula la respuesta inmune a través de la disminución de las células CD34+. Según lo recomendado por PASSCLAIM, la capacidad del sistema inmune ha sido evaluada por: - la medida de la funcionalidad de células específicas <i>in vivo</i> , e.g.: producción de citoquinas o la respuesta a antígenos, determinación de la	<i>Streptococcus thermophilus</i> LMG P 18807

	incidencia y gravedad de la infección. Necesarios para mantener las defensas naturales y ayudan a mantener el equilibrio del sistema inmune (reducción de células CD34+)	
2976	Digestión de la lactosa	Cultivos (vivos) de Yogurt
928	Estimula la digestión sana y la inmunidad durante viajes al extranjero	Probióticos contenidos en la fórmula probiótica: Travla: <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CNCM I-1722), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (CNCM I-1720), <i>Bifidobacterium longum</i> (CNCM I-3470)
2998	Reduce la respuesta inmune inducida por el estrés, medida a través de la supresión de citoquinas Th2 y el aumento de los niveles de IgA, promoviendo así la resistencia a las infecciones virales	Suplemento Probiótico: <i>Lactobact omni</i> FOS
929	Estimula la salud digestiva y la inmunidad natural. Estimula las defensas en chicos y embarazadas	Probióticos y Prebióticos contenidos en la fórmula probiótica ProbioStart: <i>Bifidobacterium infantis</i> (CNCM I-3424), <i>Bifidobacterium bifidum</i> (CNCM I-3426), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CNCM I-1722), Fructooligosacáridos

En Noviembre de 2010, la EFSA publicó 200 recomendaciones que proporcionan un asesoramiento científico sobre más de 1700 alegatos de salud de "función general".

Estos alegatos fueron seleccionados de una lista de 4637 presentados entre la EFSA y la Comisión Europea entre julio de 2008 y marzo de 2010, cuando la EFSA recibió las últimas 452 solicitudes de evaluación.

La selección final de 4637 alegatos fue el resultado de un proceso llevado a cabo por la Comisión luego de examinar alrededor de 44000 alegatos suministrados por los Estados Miembro. La lista completa fue publicada en la página web de la EFSA en el formulario "an Access database".

La lista de solicitudes presentadas en la EFSA para su evaluación pueden encontrarse tanto en el Registro de preguntas y la base de datos de Access.

VII. PERSPECTIVAS PARA NUEVOS ALIMENTOS

Se considera un nuevo, a cualquier alimento o ingrediente alimentario que no haya sido utilizado de manera importante para el consumo humano en la Comunidad hasta el 15 de mayo de 1997. El Reglamento 285/97 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 27 de enero de 1997, establece los procedimientos de autorización para los nuevos alimentos e ingredientes alimentarios.

La directiva del Rotulado 2000/13/EC [52] se refiere específicamente a alimentos alergénicos y requiere (con pocas excepciones) que los fabricantes declaren todos los ingredientes presentes en los alimentos pre-envasados vendidos en los EUA.

Desde un punto de vista normativo, los productos e ingredientes lácteos tienen una ventaja natural sobre los alimentos nuevos, ya que son generalmente considerados como alimentos "tradicionales", es decir, hay una larga historia de consumo humano. Sin embargo, el panorama de la regulación sobre la adición de ingredientes bioactivos, obtenidos tanto de efluentes lácteos como no lácteos, en los productos lácteos está evolucionando rápidamente, y la industria láctea tendrá que ser consciente de los posibles problemas de reglamentación, dentro de los países que desea comercializar sus productos.

La aprobación de los alegatos de salud enfrenta a los fabricantes a crecientes demandas para proporcionar datos científicos de elevada calidad. Por otra parte, cuando se trata de la obtención de datos clínicos, deben ser considerados el tiempo y los gastos necesarios para obtener la información que soporte los alegatos de salud, los cuales generan un índice de confianza mayor por parte del consumidor.

La investigación del consumidor demuestra que los productos lácteos como el yogur son vistos como portadores de ingredientes funcionales deseables y también como transportes creíbles de ingredientes funcionales [53]. Además, es menos

probable que se enfrenten criterios de descalificación en los alegatos de salud de un ingrediente saludable en un vehículo menos saludable.

VIII. PROPIEDAD INDUSTRIAL

De acuerdo a lo estipulado en el artículo 21 del Reglamento (CE) N° 924/2006, las solicitudes de protección de datos por derechos de propiedad industrial deben estar justificadas y todos los datos deben mantenerse en una parte separada de la solicitud.

En este aspecto, el REGLAMENTO (CE) N° 353/2008 DE LA COMISIÓN, del 18 de abril de 2008, establece normas para las solicitudes de autorización de alegatos de salud relacionados con el artículo 15 del Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo. En el Artículo 4 se establece que la información que deba considerarse como protegida por derechos de propiedad intelectual (acompañada de una justificación comprobable, tal como se indica en el artículo 15, apartado 3, letra d), del Reglamento (CE) N° 1924/2006), deberá indicarse en una parte separada de la solicitud como sigue:

"3. La decisión definitiva sobre la solicitud, destinada a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento, completándolo, se adoptará de acuerdo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 25, apartado 3. No obstante, previa petición del solicitante en relación con la protección de los datos por derechos de propiedad industrial, la Comisión se propone limitar el uso de la declaración en favor del solicitante cuando:

- a) la decisión sobre la autorización del alegato se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación contemplado en el artículo 25, apartado 2. En este caso, si se concede la autorización, ésta expirará a los cinco años;
- b) antes de que expire el plazo de cinco años, y en caso de que el alegato siga cumpliendo las condiciones establecidas en el presente Reglamento, la Comisión presentará un proyecto de medidas destinado a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento, completándolo, para autorizar la declaración sin restricciones de uso, que se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 25, apartado 3."

IX. CONCLUSIONES

Las Bacterias lácticas (BAL) y sus metabolitos probio-activos celulares ejercen numerosos efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal: evitan la adherencia, establecimiento y replicación de numerosos patógenos en la mucosa intestinal a través de diferentes mecanismos inhibitorios. Además, las BAL liberan enzimas en

el lumen intestinal y ejercen efectos potenciales sinérgicos sobre la digestión aliviando los síntomas de malabsorción intestinal. El consumo de productos lácteos fermentados con BAL puede tener efectos antitumorales. Estos efectos se atribuyen a la inhibición de la actividad mutagénica, disminución de varias enzimas implicadas en la generación de sustancias cancerígenas, mutágenas o factores de promoción de agentes tumorales, la supresión de tumores y la epidemiología de la correlación de los regímenes dietéticos y el cáncer. Determinados componentes específicos celulares en las cepas de BAL parecen inducir fuertes efectos adyuvantes entre los que se encuentran la modulación de la respuesta inmune mediada por células, la activación del sistema retículo endotelial, el aumento de vías de las citoquinas y la regulación de las interleuquinas y los factores de necrosis tumoral. La administración oral de BAL es bien tolerada y ha demostrado ser segura en ensayos clínicos en humanos, y no se han reportado efectos adversos en ninguno de un total de 7526 sujetos estudiados durante 1961-1998. En un esfuerzo por disminuir la dependencia de los antimicrobianos sintéticos y el control de la población huésped inmunodeficiente, ha llegado el momento de explorar cuidadosamente la población inmunocomprometida con el fin de proveer evidencias inequívocas para el reconocimiento de las propiedades profilácticas y terapéuticas de los probióticos a base de BAL, así como de los prebióticos a base de GOS.

Resta analizar si las nuevas tecnologías proporcionan un conocimiento adecuado acerca de las interacciones alimento-gen para permitir determinados alegatos de salud antes de que mejoren los tratamientos terapéuticos [54]. La aplicación de la nutrición personalizada desde las primeras etapas de la vida, aún en el útero, representará desafíos importantes para la justificación de los alegatos de salud en la era post genómica.

En general, los alegatos de salud pueden estar relacionados con diversos conceptos sobre nutracéuticos o alimentos funcionales / suplementos alimenticios incluyendo probióticos, prebióticos, simbióticos, etc. fitoquímicos. Sin embargo, su efecto sobre la salud está especialmente relacionado con su consumo en cantidades adecuadas en el contexto de dietas adecuadas, lo cual se encuentra fuera del alcance del presente capítulo. Los problemas de salud asociados a una alimentación no saludable, contribuirán sin duda al desarrollo de nuevos productos nutracéuticos o alimentos funcionales, suplementos alimentarios con nuevos beneficios para la salud, la elucidación de los mecanismos de acción de estos productos y el desarrollo de sistemas de estudio tales como los modelos celulares de co-cultivo *in vitro*. Como comentario final, una dieta adecuada determina un funcionamiento saludable y adecuado del tracto gastrointestinal, lo que en definitiva resulta en una vida saludable. El Modelado de nuevos hábitos

alimenticios utilizando los conocimientos existentes es necesario para la eventual producción ideal de alimentos "alegradamente" saludables.

REFERENCIAS

- [1] C. Liu, Z.-Y. Zhang, K. Dong, J.-P. Yuan, X.-K. Guopip, *Biomedical and Environmental Sciences*, 22 (2009) 401.
- [2] M. R. D'Aimmo, M. Modesto, B. Biavati, *Int. J. Food Microbiol.* 115 (2007) 35.
- [3] B. Rojo-Bezares, B. Saenz, Y. Poeta, M. Zarazaga, F. Ruiz-Larrea, C. Torres, *Int. J. Food Microbiol.*, 111 (2006) 234.
- [4] L. Masco, K. Van Hoorde, E. De Brandt, J. Swings, G. Huys, *J. Antimicrob. Chemother.* 58 (2006) 85.
- [5] A. von Wright, *Curr. Pharm. Des.* 11 (2005) 17.
- [6] A. Anadon, M. R. Martinez-Larranaga, M. A. Aranzazu-Martinez, *Regul Toxicol. Pharmacol.* 45 (2006) 91.
- [7] J. M. Laparra, Y. Sanz, *Pharmacol. Res.* 61 (2010) 219.
- [8] F. Guarner, G. J. Schaafsma, *Int. J. Food Microbiol.* 39 (1998) 237.
- [9] M. de Vrese, J. Schrezenmeir, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 111 (2008) 1.
- [10] R. T. Magalhaes, L. C. Gonçalves, I. Borges, J. A. S. Rodrigues, J. F. Fonseca, *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 62 (2010) 747.
- [11] L. Nissen, W. Chingwaru, B. Sgorbati, B. Biavati, A. Cencic, *Int. J. Food Microbiol.* 135 (2009) 288.
- [12] P. A. Maragkoudakis, W. Chingwaru, L. Gradisnik, E. Tsakalidou, A. Cencic, *Int. J. Food Microbiol.* 141 (2010) S91.
- [13] G. T. Rijkers, S. Bengmark, P. Enck, D. Haller, U. Herz, M. Kalliomaki, S. Kudo, I. Lenoir-Wijnkoop, A. Mercenier, E. Myllyluoma, S. Rabot, J. Rafter, H. Szajewska, B. Watzl, J. Wells, D. Wolvers, J. M. Antoine, *J. Nutr.* 140 (2010) 671S.
- [14] E. B. Minelli, A. Benini, *Microb. Ecol. Health Dis.* 20 (2008) 1651.
- [15] T. C. Yao, C. J. Chang, Y. H. Hsu, J. L. Huang, *Pediatr. Allergy Immunol.* 21 (2010) 900.
- [16] M. Kalliomaki, J. M. Antoine, U. Herz, G. T. Rijkers, J. M. Wells, A. Mercenier, *J. Nutr.* 140 (2010) 713S.
- [17] M. Kumar, A. Kumar, R. Nagpal, D. Mohania, P. Behare, V. Verma, P. Kumar, D. Poddar, P. K. Aggarwal, C. J. Henry, S. Jain, Yadav, H. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 61 (2010) 473.
- [18] E. H. Hipsley, *Brit. Med. J.* 2 (1953) 420.
- [19] a) G. O. Phillips, S. W. Cu, *Food Hydrocolloids*, 25 (2011) 139. b) Codex Alimentarius Commission (CAC) 2004. Guidelines for Use of Nutrition and

- Health Claims. (CAC/GL 23-1997 Rev 1). Available at: www.codexalimentarius.net/download/standards/351/CXG_023e.pdf (Accessed 5 May, 2010).
- [20] a) H. Trowell, *Atheroscler.* 16 (1972) 138. b) H. C. Trowell, *Lancet.* (1974) 503.
- [21] C. Hedin, K. Whelan, J. O. Lindsay, *Proc. Nutr. Soc.* 66 (2007) 307.
- [22] M. J. Playne, R. G. Crittenden, En: McSweeney PLH, Fox PF, editors. Lactose, water, salts and minor constituents. 3ra ed. New York: Springer (2009) pp 121-201.
- [23] J. van Loo, J. Cummings, N. Delzenne, H. Englyst, A. Franck, M. Hopkins, N. Kok, G. Macfarlane, D. Newton, M. Quigley, M. Roberfroid, T. van Vliet, E. van den Heuvel, *Br. J. Nutr.* 81 (1999) 121.
- [24] O. Chonan, H. Shibahara-Sone, R. Takahashi, M. Ikeda, H. Kikuchi-Hayakawa, F. Ishikawa, K. Kimura, K. Matsumoto, *J. Jpn. Soc. Food Sci.* 51 (2004) 28.
- [25] K. Ohtsuka, K. Tsuji, Y. Nakagawa, H. Ueda, O. Ozawa, T. Uchida, T. Ichikawa, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 36 (1990) 265.
- [26] M. S. Alles, R. Hartemink, S. Meyboom, J. L. Harryvan, K. M. J. Van Laere, F. M. Nagengast, J. G. A. J. Hautvast, *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (1999) 80.
- [27] G.T. Macfarlane, H. Steed, S. Macfarlane, Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol* 104(2) (2008) 305–44.
- [28] Y. Bouhnik, B. Flourie, L. D'Agay-Abensour, P. Pochart, G. Gramet, M. Durand, J.-C. Rambaud, *J. Nutr.* 127(1997) 444.
- [29] G. E. Moro, B. Stahl, S. Fanaro, J. Jelinek, G. Boehm, G. V. Coppa, *Acta Paediatr.* 94 (2005) 27.
- [30] S. Macfarlane, G.T. Macfarlane, J.H. Cummings, Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 24(5) (2006) 701–14.
- [31] G. Tzortzis, J. Vulevic En: D. Charalampopoulos, R. A. Rastall, eds. Prebiotics and probiotics science and technology. New York: Springer. (2009) pp 207-244.
- [32] D. P. M. Torres, M. P. F. Gonçalves, J. A. Teixeira, L. R. Rodrigues, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 9 (2010) 438.
- [33] T. Sako, K. Matsumoto, R. Tanaka, *Int. Dairy J.* 9 (1999) 69.
- [34] V. Gekas, M. Lopez-Leiva, *Process Biochem.* 20 (1985) 2.
- [35] L. F. Pivarnik, A. G. Senecal, A. G. Rand, En: J. E. Kinsella, S. L. Taylor, eds. Advances in food and nutrition research. San Diego, Calif.: Academic Press Inc. (1995) pp. 1-102.

- [36] T. Nakayama, T. Amachi, En: M. C. Flickinger, S. W. Drew, eds. Encyclopedia of bioprocess technology: fermentation, biocatalysis, and bioseparation. New York: John Wiley & Sons, Inc. (1999) pp. 1291-305.
- [37] T. Nakayama, T. Amachi, En: M. C. Flickinger, S. W. Drew, eds. Encyclopedia of bioprocess technology: fermentation, biocatalysis, and bioseparation. New York: John Wiley & Sons, Inc. (2009) pp. 1291-1305.
- [38] European Directive. 2008. Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. Official J. Eur. Union L 285: 9-12.
- [39] [AOAC] Assn. of Official Analytical Chemists. 1995. Method 985. 29 - Total dietary fiber in foods, enzymatic-gravimetric method. En: P. Cunniff, editor. Official methods of analysis of AOAC Intl. 16th ed. Arlington, Va.: AOAC.
- [40] J. W. DeVries, *J. AOAC Int.* 87 (2004) 682.
- [41] [AOAC] Assn. of Official Analytical Chemists. 2005. Method 2001.02 - determination of trans-galactooligosaccharides (TGOS) in selected food products. En: G. W. Latimer, W. Horwitz, eds. Official methods of analysis of AOAC Intl. 18th ed. Gaithersburg, Md.: AOAC.
- [42] J. De Slegte, *J. AOAC Int.* 85 (2002) 417.
- [43] M. Roberfroid, G. R. Gibson, N. Delzenne, *Nutr. Rev.* 51 (1993) 137.
- [44] J. H. Cummings, M. B. Roberfroid, H. Andersson, C. Barth, A. FerroLuzzi, Y. Ghos, M. Gibne, K. Hermons, W. P. T. James, O. Korver, D. Lairon, G. Pascal, A. G. S. Voragen, *Eur. J. Clin. Nutr.* 51 (1997) 417.
- [45] European Regulation. 2006. Regulation (EC) 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Official J Eur Union L 12:3-18.
- [46] EFSA: Consolidated list of Art. 13 health claims List of references received by EFSA-Part 1. Parma: Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Unit; c25 02/ 2010a. Disponible en: www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims13/docs/art13ref1.pdf. Consultado 25/3/2010.
- [47] EFSA: Consolidated list of Article 13 health claims List of references received by EFSA- Part 3. Parma: Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Unit; c25 02/2010b. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims13/docs/art13ref3.pdf>. Consultado 25/3/2010.
- [48] T. A. Oelschlaeger, *Int. J. Med. Microbiol.* 300 (2010) 57.
- [49] G. C. O'Sullivan, P. Kelly, S. O'Halloran C. Collins, J. K. Collins, C. Dunne, F. Shanahan, *Curr. Pharm. Design* 11 (2005) 3.

CAPÍTULO 15

- [50] C. Dunne, L. O'Mahony, L. Murphy, G. Thornton, D. Morrissey, S. O'Halloran, M. Feeney, S. Flynn, G. Fitzgerald, C. Daly, B. Kiely, G. C. O'Sullivan, F. Shanahan, J. K. Collins, *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (2001) 386S.
- [51] H. C. Kraemer, K. K. Lowe, D. J. Kupfer. *To Your Health: How to Understand What Research Tell Us About Risk*. Oxford University Press, (2005) pp. 103.
- [52] E. van Kleef, H. C. M. van Trijp, P. Luning, *Appetite* 44 (2005) 299.
- [53] D. C. K. Roberts, *J. Clin. Nutr.* 11 (2002) S87.
- [54] S. McGinty, D. Man, *Food Science and Technology*, 21 (2007) 38.