

revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 9

agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición



Revista del Comité Científico de la AESAN

Madrid, 2009

revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 9

Nota del Comité Editorial

Los Informes que se incluyen a continuación son el resultado de las consultas que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y otras instituciones hacen al Comité Científico. Esta revista y sus informes se presentan conforme a normas de presentación y

publicación de bibliografía científica internacionalmente aceptadas. De ello se deriva, entre otras, la necesidad de abordar su estudio e interpretación desde la consideración ineludible de las citas bibliográficas referenciadas en el texto y enumeradas en el apartado “Referen-

cias” que se incluye al final de los Informes. Lo contrario, además de dificultar su comprensión integral, pudiera llevar a extraer conclusiones parciales o equivocadas, divergentes del informe en su conjunto.

Revista del Comité Científico de AESAN

Consejo Editorial

Presidenta de Honor

Trinidad Jiménez García-Herrera

Editores Jefe

Roberto Sabrido Bermúdez

Ana M^a Troncoso González

Secretario del Comité Científico y editor

Jesús Campos Amado

Coeditores

Milagros Nieto Martínez

Rosa Sanchidrián Fernández

Octavio Rivera Atienza

Consejo Editorial Científico

Presidente del Comité Científico

Andreu Palou Oliver

Vicepresidente del Comité Científico

Juan José Badiola Diez

Arturo Anadón Navarro

Albert Bosch Navarro

Juan Francisco Cacho Palomar

Ana María Cameán Fernández

Alberto Cepeda Sáez

Lucas Domínguez Rodríguez

Rosaura Farré Rovira

Manuela Juárez Iglesias

Francisco Martín Bermudo

Manuel Martín Esteban

Albert Más Barón

Teresa Ortega Hernández-Agero

Andrés Otero Carballeira

Perfecto Paseiro Losada

Daniel Ramón Vidal

Elias Rodríguez Ferri

M^a Carmen Vidal Carou

Gonzalo Zurera Cosano

Coordinadores de la edición

Vicente Calderón Pascual

Elia Teso Canales

Ricardo López Rodríguez

Responsables de Comunicación AESAN

Juan Julián García Gómez

Héctor Alonso

AESAN: Alcalá, 56. 28071. Madrid

correo electrónico: comunicacionAesan@msps.es

Diseño y maquetación

Montserrat Gómez

Imprime

Artegraf

NIPO: 355-09-006-9

ISSN: 1885-6586

D.L.: M-27353-2005

Índice

Prólogo	7
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la seguridad para el consumo humano de un aceite girasol con el perfil de ácidos grasos modificado hacia niveles de alto contenido en ácido esteárico, procedente de semillas obtenidas mediante técnicas de mutagénesis e hibridación convencionales	9
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativo a la evaluación de la seguridad de <i>Bifidobacterium lactis</i> en fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad	17
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativo al empleo de un sistema para la higienización de huevos con cáscara mediante luz UVC	25
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la evisceración de los lagomorfos	31
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre una hipótesis metabólica relativa a la hepatotoxicidad asociada al consumo de ciertos complementos alimenticios y a productos alimenticios destinados a una alimentación especial, relacionados con dietas de control de peso	39

“No hay lisonja, no hay fullería para un ingenio, como un libro nuevo cada día”

(Baltasar Gracián, *El Criticón*)

Una vez superada la fase en que la preocupación mayor de una sociedad es poner a disposición de los habitantes los alimentos necesarios para el sustento diario, es necesario articular la forma de mantener una dieta tradicional que se ha mostrado tan saludable y reorientar, a través de la educación, las desviaciones que respecto a ésta puedan tener las nuevas generaciones. En otras palabras, hemos pasado de una fase de política alimentaria a una de política nutricional en la que la administración sanitaria y los operadores económicos deben mostrar su liderazgo.

La buena salud de la que disfruta actualmente la mayoría de la población española se debe a la existencia de una nutrición variada y rica en alimentos saludables como los cereales, las verduras, hortalizas, legumbres, frutas y diferentes alimentos elaborados y a una seguridad alimentaria de primera línea, a la que sin duda alguna contribuye con sus informes el Comité Científico de la AESAN.

Entrando en el detalle de los contenidos, es para mí un placer presentar este número nueve de la Revista del Comité Científico en la que los informes publicados profundizan precisamente en el estado nutricional y en la seguridad alimentaria.

Entre los que tendrán ocasión de consultar en las páginas siguientes se encuentran opiniones respecto al uso de Bifidobacterias en la alimentación, la evisceración de los lagomorfos y su seguridad microbiológica y la eficacia de la aplicación de luz UVC a la higienización de la superficie de los huevos.

En esta Revista también se evalúan, en uno de sus informes, claves e hipótesis respecto a la adecuación a ciertas dietas de control de peso, al papel que pueden jugar algunos complementos alimenticios utilizados en ellas y a las recomendaciones para que se minimicen los riesgos para la salud de los consumidores.

También se evalúa la seguridad de avances tecnológicos como el que supone un aceite de girasol con alto contenido en ácido esteárico que puede resultar útil en el marco industrial.

La fuerza de esta revista radica en los conocimientos y la experiencia de sus autores y consultores, de los miembros Comité Científico de la AESAN que han participado en la elaboración y debatido estos informes, demostrado con estos excelentes trabajos su interés y profesionalidad. Sus nombres figuran en estas páginas aunque todos ellos merecen una gratitud que no es posible expresar aquí del modo que correspondería. Sabemos que se sentirán lo suficientemente recompensados si sus

esfuerzos han servido para satisfacer las necesidades de la seguridad alimentaria y del estado nutricional de los consumidores.

Por último animo pues a *entrar en el meollo* a los posibles lectores, con los versos en “*cuaderna vía*” de Gonzalo de Berceo:

*“Señores e amigos, lo que dicho habemos
palabra es oscura, exponerla queremos:
tolgamos la corteza, al meollo entremos,
prendamos lo de dentro, lo de fuera dejemos.”*

Ana María Troncoso
Directora Ejecutiva de la AESAN

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la seguridad para el consumo humano de un aceite girasol con el perfil de ácidos grasos modificado hacia niveles de alto contenido en ácido esteárico, procedente de semillas obtenidas mediante técnicas de mutagénesis e hibridación convencionales

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Diez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-002

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 11 de febrero de 2009

Grupo de Trabajo

Manuela Juárez Iglesias (Coordinadora)
Arturo Anadón Navarro
Juan Francisco Cacho Palomar
M^a Victoria Colombo Rodríguez (AESAN)

Resumen

La industria demanda grasas sólidas o semisólidas a temperatura ambiente para la elaboración de algunos alimentos. Como alternativa al empleo de grasas animales, algunas grasas tropicales tipo palma, palmiste o coco, así como aceites vegetales hidrogenados, pueden figurar los aceites de girasol alto esteárico obtenidos mediante técnicas limpias de mutagénesis e hibridación convencionales, análogas a las que se utilizaron para generar los aceites de girasol alto oleico.

El aceite de girasol alto esteárico presenta una composición en ácidos grasos modificada en el sentido de un mayor contenido en ácido esteárico y dependiendo del carácter de las líneas empleadas en los cruzamientos posteriores a la mutagénesis, mayor contenido en oleico y menor en linoleico, respecto al convencional o un bajo contenido en oleico y casi igual en linoleico. Por otra parte, de la información aportada sobre la composición cualitativa de estos aceites, no se evidencia la presencia de nuevos ácidos grasos derivados del proceso de obtención. El contenido del resto de ácidos grasos está dentro de los intervalos establecidos para otros aceites vegetales comestibles.

El Comité Científico no ha realizado una evaluación exhaustiva y no hay datos epidemiológicos disponibles, pero de la información aportada no se deducen posibles efectos adversos sobre la salud.

Palabras clave

Aceite de girasol, alto esteárico, ácidos grasos, mutagénesis, hibridación.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the safety for human consumption of a sunflower oil with a modified fatty acid profile reaching levels with a high stearic acid

content and made from seeds grown using conventional mutagenesis and hybridisation techniques.

Abstract

Industry requires fats which are solid or semi-solid at room temperature to prepare some foods. The high-stearic sunflower oil made by conventional mutagenesis and hybridisation techniques, similar to those used to produce high-oleic sunflower oil, might be an alternative to animal fats, some tropical fats such as palm, palm kernel or coconut oil as well as hydrogenated vegetable oils.

The fatty-acid composition of high-stearic sunflower oil has been modified in order to obtain a higher content in stearic acid. Depending on the lines employed in the crossing and after mutagenesis, two types can be obtained: high oleic and low linoleic, or low oleic and almost equal linolenic acid content compared to the standard oil. Moreover, the information provided on the qualitative composition of these oils does not demonstrate the presence of new fatty acids deriving from the obtaining process. The content of the rest of the fatty acids is within the approved ranges established for other edible vegetable oils.

Despite the Scientific Committee has not performed an exhaustive assessment and the lack of available epidemiological data, no possible adverse effects can be deduced from the information provided.

Key words

Sunflower oil, high stearic, fatty acids, mutagenesis, hybridisation.

1. El uso de grasas en la industria alimentaria

Para la elaboración de algunos alimentos la industria demanda grasas sólidas o semisólidas a temperatura ambiente. Tradicionalmente, se han empleado grasas animales y algunas tropicales como las de palma, palmiste o coco, ricas en los ácidos láurico y palmítico. Dado que dependiendo de la composición en ácidos grasos las grasas de la dieta pueden incidir en la salud cardiovascular, se ha tratado de disminuir la ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) y aumentar los niveles en la misma de ácidos grasos insaturados (AGI).

Como alternativa, se introdujo el uso de aceites vegetales hidrogenados en los que parte de los dobles enlaces se saturan y aumenta el punto de fusión de las grasas obtenidas. Sin embargo, mediante este proceso de hidrogenación se producen cantidades variables de distintos isómeros *trans*, mayoritariamente *trans*-monoinsaturados, sobre los que en conjunto hay evidencias científicas de que generan un incremento del riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares por su ingesta.

Por tanto, serían de potencial interés desarrollos tecnológicos que den respuesta a la demanda de la industria alimentaria de grasas, que se adecuen a las características para la elaboración de algunos alimentos.

2. Efecto de las grasas de la dieta sobre los niveles de colesterol plasmático y el perfil de lipoproteínas

Como se ha indicado, el efecto de las grasas de la dieta sobre la salud cardiovascular depende de la composición en ácidos grasos (Mensink et al., 2003). Es conocida la relación directa entre los niveles de colesterol plasmático y las enfermedades cardiovasculares. El colesterol se transporta en el torrente sanguíneo asociado fundamentalmente a lipoproteínas de alta y baja densidad, HDL y LDL. El colesterol-LDL se deposita en el endotelio de los vasos sanguíneos y su exceso determina la aparición de ateromas que obstruyen el flujo.

Hay contribuciones científicas que avalan que los AGI (oleico, linoleico y linolénico) incrementan las HDL y disminuyen las LDL-colesterol, por lo que se consideran saludables.

Se ha documentado que en general grasas con AGS de cadena menor a 18 átomos de carbono, láurico, mirístico y palmítico en conjunto aumentan tanto las LDL como las HDL, incrementando la relación LDL/HDL-colesterol (Mensink et al., 2003). No obstante, hay contribuciones científicas con resultados diferentes al analizar el efecto de estos AGS de manera independiente (Dubois et al., 2007) (Steijns, 2008). Se atribuyen peores resultados al mirístico que al láurico, aunque la posición en el triglicérido se estima importante (Hunter, 2001) y en cuanto al palmítico algunos estudios han demostrado relativa neutralidad (Khosla y Sundram, 1996).

En cuanto a los ácidos grasos *trans*-insaturados producidos durante la hidrogenación, se han publicado resultados científicos que asocian el conjunto de los mismos como perjudiciales para la salud cardiovascular, aumentando el colesterol-LDL y disminuyendo el HDL (Zock y Katan, 1992). Al margen de las enfermedades cardiovasculares, diversos estudios correlacionan el consumo de ácidos grasos *trans* con otras enfermedades (Chajes et al., 2008).

El ácido esteárico de la dieta, sin embargo, es considerado neutro o positivo desde la perspectiva de la salud cardiovascular (Kelly et al., 2001) (OMS, 2003) (Mensink, 2005) (Thijssen y Mensink, 2005). Este ácido se encuentra mayoritariamente esterificado en las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos, lo que contribuye a su liberación por la acción de las lipasas estereoespecíficas de esos enlaces, durante la digestión. Los ácidos grasos formados no se absorben fácilmente debido a su alto punto de fusión y a la tendencia a la formación de sales cálcicas insolubles y se excretan (Bracco, 1994) (Ramírez et al., 2001). Otras contribuciones basan el efecto neutro o positivo citado más que a una limitada absorción a su transformación en ácido oleico (Bonanome y Grundy, 1988) (Grundy, 1994).

Aceite de girasol alto esteárico

En respuesta a la demanda de grasas que se adecuen a los requerimientos técnicos para la elaboración de los alimentos, se ha obtenido en el Instituto de la Grasa del Consejo Superior de Investigaciones Científicas una colección de líneas de girasol alto esteárico.

Esta colección se generó mediante técnicas de mutagénesis e hibridación convencionales análogas a las que se utilizaron para generar los aceites de girasol alto oleico: las semillas fueron mutadas con un agente alquilante y seleccionadas determinando su composición de ácidos grasos (Soldatov, 1976) (Osorio et al., 1995). A partir de las líneas iniciales se ha transferido el carácter alto esteárico a líneas comerciales mediante cruzamiento y selección.

Para determinar las modificaciones provocadas por la mutación alto esteárico, los mutantes han sido caracterizados tanto analíticamente como bioquímicamente. Para ello, una vez fijada la línea de girasol alto esteárico mediante autofecundación y cruzamientos con otras líneas comunes de girasol, se determinó la modificación bioquímica que provoca el mayor contenido de esteárico, procediendo al estudio de las actividades enzimáticas de las enzimas relacionadas con la síntesis de ácido esteárico en girasol. En la Figura 1 se muestra la ruta de síntesis de ácidos grasos en semilla de girasol.

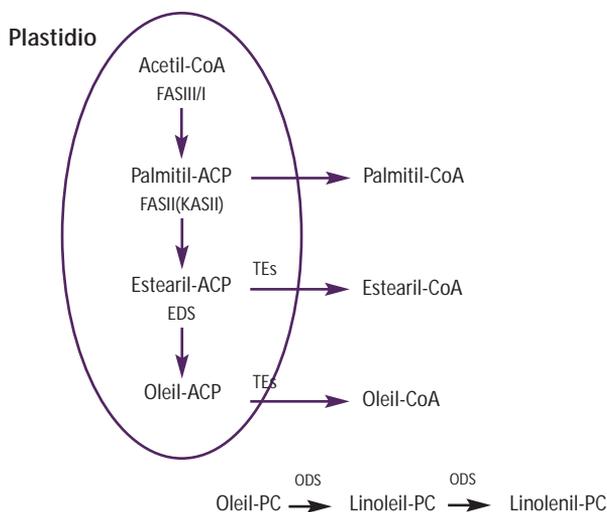


Figura 1. Ruta de síntesis de ácidos grasos en el girasol.

En la semilla de girasol la síntesis de ácidos grasos se realiza dentro de un orgánulo denominado plastidio, por sucesivas condensaciones de dos átomos de carbono. La ruta se inicia a partir del acetil-CoA, que tras ser convertido en acetil-ACP (*Acyl Carrier Protein*, proteína portadora de acilos) y malonil-ACP, y por la acción del complejo enzimático de la ácido graso sintasa I y III (FASIII/I) se produce el palmitil-ACP. Durante la síntesis los acilos nacientes permanecen unidos a una molécula de ACP. Tras otra condensación llevada a cabo por la acción del complejo ácido graso sintasa II (FASII) se produce el estearil-ACP. El estearil-ACP es el sustrato de la primera desaturación llevada a cabo por la estearato desaturasa (EDS), transformándose en oleoil-ACP. Estos son los principales productos de la síntesis intraplástidial de ácidos grasos. Las enzimas denominadas tioesterasas hidrolizan y exportan los ácidos grasos al exterior del plastidio esterificándose a moléculas de coenzima A, dando lugar a los acil-CoAs, que se encuentran disponibles para la unión al glicerol y la síntesis del aceite. En el girasol, una vez que el oleico es exportado al citoplasma se puede desaturar a linoleico, para lo cual se une a una molécula de fosfatidil colina (PC) y mediante la acción de la desaturasa del oleico (ODS) el oleico es transformado en linoleico. Los análisis bioquímicos han demostrado que estas líneas tienen una menor expresión de la desaturasa del esteárico (C18:0) impidiendo la transformación de este ácido graso en oleico (C18:1), lo que provoca la acumulación de ácido esteárico, y una mejor actividad tioesterasa sobre el esteárico, lo que le permite estar más fácilmente disponible para la síntesis de triglicéridos. En los mutantes alto esteárico sólo está modificada la desaturasa del esteárico, incrementando el contenido de estearil-ACP. En respuesta a su acumulación intraplástidial, se aumenta la actividad tioesterasa sobre estearil-ACP, exportándose este fuera del plastidio y estando, por tanto, disponible para la síntesis de aceite en forma de estearil-CoA (Cantisán et al., 2000).

La analítica completa de estas líneas específicas de girasol alto esteárico obtenidas ha mostrado que no se produce ningún nuevo ácido graso o esteroide no existente antes en el girasol, debido al bloqueo parcial de la ruta de síntesis de la desaturasa del esteárico (Álvarez-Ortega et al., 1997). Como se ha indicado, el proceso de obtención implica una modificación de la ruta metabólica, que provoca el aumento de ácido esteárico, sin que aparezcan nuevos ácidos grasos derivados de éste, que son los únicos metabolitos que se podrían formar. Como consecuencia de ello se modifican las proporciones de los ácidos grasos esteárico y oleico citados además del linoleico, aráquico y behénico presentes en el aceite. Igualmente se modifica el contenido en ácidos saturados en posición beta del triglicérido.

El aceite, tal y como se muestra en la analítica oficial, cumple todos los requisitos de la Reglamentación Técnico Sanitaria, excepto en lo relacionado con el aumento en ácido esteárico, las modificaciones que éste provoca en el porcentaje de los otros ácidos grasos ya indicadas y los parámetros que se derivan de este cambio, como el índice de yodo y el contenido en ácidos saturados en posición beta del triglicérido.

Así, en el aceite de girasol hoy disponible en el mercado, el ácido esteárico se encuentra presente en un porcentaje que no supera el 6%. Los nuevos aceites tienen un porcentaje que supera el 12% llegando hasta un 35%. El incremento en ácido esteárico, tanto en las líneas en las que el ácido graso mayoritario es el linoleico como cuando es el oleico, se hace a costa del ácido oleico. En todas las líneas, el contenido del resto de ácidos grasos no se modifica de manera apreciable y figura dentro de los intervalos de composición establecidos para otros aceites vegetales comestibles (CODEX, 2005) (Tabla 1).

El aceite obtenido a partir de estas semillas, al tener un porcentaje incrementado de ácido esteárico y de los triglicéridos específicos, posee ciertas características de funcionalidad, rango de fusión y termoestabilidad (estabilidad oxidativa) que lo convierten en un aceite adecuado para diversos usos en la industria de la alimentación, dado que se presenta en estado semisólido a temperatura ambiente.

Tabla 1. Composición en ácidos grasos de aceites de girasol estándar, alto oleico y de semillas de la colección de mutantes obtenidos						
Composición de ácidos grasos (%)						
Aceite	Palmitico	Esteárico	Oleico	Linoleico	Aráquico	Behénico
Estándar	7,4	5,8	37,3	48,3	0,3	0,9
Alto oleico	3,1	5,2	82,2	7,3	0,7	1,5
CAS-3	7,2	26,3	18,6	45,1	1,4	1,4
CAS-19	7,2	21,5	19,9	48,0	1,8	1,6
CAS-29	7,2	34,5	13,0	41,7	1,8	1,8
CAS-30	6,6	30,3	10,2	49,6	1,5	1,8
CAS-33	6,1	17,4	64,1	9,7	1,1	1,7
CAS-15	5,4	24,9	57,8	8,2	1,8	1,9

Fuente: (Fernández-Moya et al., 2005).

Conclusiones del Comité Científico

El aceite de girasol alto esteárico presenta una composición en ácidos grasos modificada respecto al tradicional en el sentido de un mayor contenido en ácido esteárico. Dependiendo de las líneas empleadas en los cruzamientos posteriores a la mutagénesis, existen aceites con mayor contenido en ácido oleico y menor en ácido linoleico o bien con contenido más bajo en oleico y casi igual en linoleico, respecto al convencional.

El contenido del resto de ácidos grasos está dentro de la composición establecida para otros aceites vegetales comestibles y no aparecen nuevos ácidos grasos derivados del proceso de obtención.

Aunque no se ha realizado una evaluación exhaustiva de la toxicidad de este tipo de aceites y no existen datos epidemiológicos disponibles, de la información aportada y revisada por el Comité Científico no se deducen posibles efectos adversos sobre la salud. En apoyo hacia su seguridad hay que señalar que estos aceites de girasol han sido obtenidos mediante técnicas limpias de mutagénesis e hibridación convencionales, análogas a las que se utilizaron para generar los aceites de girasol alto oleico comercializados.

Referencias

- Álvarez-Ortega, R., Cantisán, S., Martínez-Force, E. y Garcés, R. (1997). Characterization of polar and nonpolar seed lipid classes from highly saturated fatty acid sunflower mutants. *Lipids*, 32 (8), pp: 833-837.
- Bracco, U. (1994). Effect of triglyceride structure on fat absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60 (suppl), pp: 1002S-1009S.

- Bonanome, A. y Grundy, S.M. (1988). Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *The New England Journal of Medicine*, 318 (19), pp: 1244-1248.
- Cantisán, S., Martínez-Force, E. y Garcés, R. (2000). Enzymatic studies of high stearic acid sunflower seed mutants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 38 (5), pp: 377-382.
- Chajes, V., Thiebaut, A.C.M., Rotival, M., Gauthier, E., Maillard, V., Boutron-Ruault, M.C., Joulin, V., Lenoir, G.M. y Clavel-Chapelon, F. (2008). Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC study. *American Journal of Epidemiology*, 167 (11), pp: 1312-1320.
- CODEX (2005). Norma del Codex para aceites vegetales especificados. CODEX-STAN 210 (Enmendado 2003, 2005).
- Dubois, V., Bretonb, S., Lindera, M., Fannia, J. y Parmentiera, M. (2007). Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 109 (7), pp: 710-732.
- Fernández-Moya, V., Martínez-Force, E. y Garcés, R. (2005). Oils from Improved High Stearic Acid Sunflower Seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (13), pp: 5326-5330.
- Grundy, S.M. (1994). Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60 (suppl), pp: 986S-990S.
- Hunter, J.E. (2001). Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids*, 36 (7), pp: 655-668.
- Kelly, F.D., Sinclair, A.J., Mann, N.J., Turner, A.H., Abedin, L. y Li, D. (2001). A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55 (2), pp: 88-96.
- Khosla, P. y Sundram, K. (1996). Effects of dietary fatty acid composition on plasma cholesterol. *Progress in Lipid Research*, 35 (2), pp: 93-132.
- Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D.M. y Katan, M.B. (2003). Effect of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77 (5), pp: 1146-1155.
- Mensink, R.P. (2005). Effect of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids*, 40 (12), pp: 1201-1205.
- Osorio, J., Fernández-Martínez, J., Mancha, M. y Garcés, R. (1995). Mutant sunflowers with high concentration of saturated fatty acids in the oil. *Crop Science*, 35 (3), pp: 739-742.
- OMS (2003). Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Serie de Informes Técnicos, N° 916. Ginebra.
- Ramírez, M., Amatea, L. y Gil, A. (2001). Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Human Development*, 65 (suppl), pp: S95-S101.
- Soldatov, K.I. (1976) Chemical Mutagenesis in Sunflower Breeding. Proceedings of the Seventh International Sunflower Association, pp: 352-357. Vlaardingen. The Netherlands.
- Steijns, J.M. (2008) Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix? *International Dairy Journal*, 18 (5), pp: 425-435.
- Thijssen, M.A. y Mensink, R.P. (2005). Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82 (3), pp: 510-516.
- Zock, P.L. y Katan, M.B. (1992). Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *Journal of Lipids Research*, 33 (3), pp: 399-410.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativo a la evaluación de la seguridad de *Bifidobacterium lactis* en fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Diez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Carneán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-004

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 11 de febrero de 2009

Grupo de Trabajo

Daniel Ramón Vidal (Coordinador)
Arturo Anadón Navarro
Juan José Badiola Diez
Albert Bosch Navarro
Andreu Palou Oliver
Ricardo López Rodríguez (AESAN)

Resumen

La adición de probióticos a alimentos infantiles se ha considerado, en ocasiones, una herramienta nutricional con la que poder prevenir ciertos problemas sanitarios de la población infantil. A tal efecto, existen diversos productos comerciales que incluyen en su formulación cepas de los géneros bacterianos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Una de las cepas más usadas es la denominada Bb12 perteneciente a la especie *Bifidobacterium animalis subespecie lactis* comercializada por la empresa Nestlé. La filial española de dicha compañía ha solicitado a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición la evaluación de la seguridad y beneficios esperados de fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad adicionados de dicha cepa. La evaluación de los beneficios queda fuera de las responsabilidades de esta Agencia al ser responsabilidad exclusiva de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (Reglamento (CE) nº 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos). Por ello esta evaluación se refiere exclusivamente a la seguridad alimentaria de dicha cepa y de los productos que la puedan contener. La conclusión final de la misma es positiva al uso de este microorganismo en alimentos y fórmulas infantiles aunque no recomienda su empleo en la alimentación de niños con inmunodeficiencia congénita o recién nacidos prematuros.

Palabras clave

Bifidobacterium animalis subespecie lactis, Bb12, probiótico, alimentos infantiles, fórmulas infantiles.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) relating to the safety assessment of *Bifidobacterium lactis* in formulae and foods for infants and young children.

Abstract

Adding probiotics to children's food has sometimes been considered a nutritional tool which can be used to prevent certain health problems in the infant and young children population. To this end, there are different commercial products which include cultures of the bacteria species *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. One of the most commonly used strains is known as Bb12 and belongs to the *Bifidobacterium animalis subespecie lactis* species and is sold by Nestlé. The Spanish subsidiary of this company has requested that the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition assess the safety and expected benefits of formulae and foods for infants and young children which have this strain added. Assessing such benefits is outside the remit of this Agency as it is the exclusive responsibility of the European Food Safety Authority (Regulation (EC) No. 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods). Therefore, this assessment refers exclusively to the food safety of this strain and the products which may contain it. The final conclusion of this assessment is positive to the use of this microorganism in infant foods and formulae although it is not recommended that it be used in food for children with congenital immunodeficiency or for premature newborns.

Key words

Bifidobacterium animalis subespecie lactis, Bb12, probiotic, infants foods, infants formulae.

Introducción

La empresa Nestlé España, S.A. ha presentado a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) una solicitud, acompañada del correspondiente dossier científico, con el objeto de evaluar la seguridad y beneficios esperados de fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad que contienen la cepa *Bifidobacterium lactis* (actualmente *Bifidobacterium animalis subespecie lactis*) Bb12 para su comercialización en España.

1. Fuente de la cepa

B. lactis es una bacteria ácido láctica Gram positiva no esporulada. La cepa objeto de evaluación ha sido completamente caracterizada. Las herramientas moleculares para identificar y rastrear la cepa individual han sido desarrolladas por el Centro de Investigación de Nestlé.

2. Historial de uso de *B. lactis*

El solicitante indica que los productos fermentados con bifidobacterias vivas son tradicionalmente consumidos en muchos países de todo el mundo y tienen un prolongado historial de uso seguro. En concreto, esta cepa del género *B. lactis* ha sido utilizada en productos lácteos en mercados de todo el mundo desde hace más de tres décadas. Las fórmulas infantiles elaboradas con la cepa *B. lactis* Bb12 han sido comercializados por Nestlé desde 1991 y actualmente se encuentran disponibles en más de 30 países.

Se destaca que desde la introducción de los diferentes productos infantiles que contienen *B. lactis* Bb12, no se ha detectado caso alguno de intolerancia gastrointestinal u otros efectos negativos. Respecto a los posibles beneficios de dicha cepa se citan algunos relacionados con la posible participación en el reforzamiento de las defensas naturales del bebé, en el buen funcionamiento del sistema digestivo o, por ejemplo, en mitigar efectos relacionados con las diarreas.

Marco regulatorio relativo al uso de *B. lactis* en fórmulas y alimentos preparados para lactantes y niños de corta edad

En España el Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación establece en su artículo 3 que estos preparados se elaborarán, según el caso, a partir de las fuentes proteicas definidas en el punto 2 del anexo I y del anexo II y de otros ingredientes alimenticios cuya adecuación para la alimentación especial de los lactantes desde el nacimiento haya sido determinada mediante datos científicos generalmente aceptados. Dicha adecuación se demostrará mediante el análisis sistemático de los datos disponibles sobre los beneficios esperados y las consideraciones de seguridad y, en su caso, mediante estudios pertinentes, realizados según instrucciones especializadas y generalmente aceptadas sobre la elaboración y realización de este tipo de estudios.

En lo que respecta a la evaluación de su posible efecto beneficioso es necesario destacar que tal beneficio ha sido evaluado, junto con su seguridad, por varios Organismos Internacionales como por ejemplo la AFSSA (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*). No obstante, el Comité Científico de la AESAN considera que este aspecto es competencia de EFSA (Autoridad Europea de

Seguridad Alimentaria) puesto que, según establece el Reglamento (CE) n° 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, es EFSA la responsable de llevar a cabo la citada evaluación.

Los requisitos de composición de las fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad han sido definidos a nivel mundial por el *Codex Alimentarius*, y están regulados por las autoridades a nivel supranacional (Unión Europea, Australia / Nueva Zelanda) y también en el ámbito nacional (Malasia, México, EE.UU., Sudáfrica). Según la información proporcionada por el solicitante, debido a las características particulares de las distintas fórmulas y alimentos que se consumen durante las primeras etapas de la vida, el *Codex* ha establecido normas específicas, entre otras, para:

- Preparados para lactantes (CODEX STAN 72-1981, Rev. 2007) y preparados complementarios (CODEX STAN 156-1987). Respecto a los preparados complementarios, se destaca que la citada Norma permite la adición de cultivos productores de ácido L(+) láctico (Sección 4.3.11).

En este mismo sentido y a nivel europeo, el Comité Científico de la Alimentación Humana (SCF, 2003) ha establecido los requisitos esenciales de los preparados para lactantes y preparados de continuación recomendando que los microorganismos probióticos sólo deben introducirse en el mercado si han sido evaluados en cuanto a su seguridad y beneficio.

El SCF indica que sólo deberían ser utilizadas aquellas cepas bacterianas para las que ha sido demostrada la identidad y estabilidad genética, y en el caso de que:

- Puedan ser consideradas seguras en general cuando se añaden a los alimentos individuales.
- Han demostrado que sobreviven al tránsito gastrointestinal.
- Tienen la capacidad de proliferar en el tracto gastrointestinal durante el consumo.
- Son capaces de modificar el medio intestinal (por ejemplo, reducir el valor de pH o producir ácidos grasos de cadena corta).

Autorización en otros países

La cepa *B. lactis* Bb12 ha sido objeto de estudio y evaluación en varios países. En Francia, la AFSSA ha emitido dos dictámenes sobre dicha cepa en fórmulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad (AFSSA, 2002, 2003). En lo que respecta a la seguridad de su uso, AFSSA considera que no se han identificado riesgos relacionados con la presencia de dicha cepa.

No obstante, señala que teniendo en cuenta los datos científicos disponibles:

- Los preparados que contienen probióticos no son aptos para niños con inmunodeficiencia congénita.
- Se desconoce el riesgo de infección asociado al uso de probióticos en recién nacidos prematuros.

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) declaró en 2003 las cepas Bb12 y *S. thermophilus* Th4 como GRAS (*Generally Recognized as Safe*) para su uso como ingredientes en fórmulas a base de leche destinadas al consumo por lactantes de cuatro meses o más (GRAS Notice No GRN 000049).

Los datos adicionales sobre la secuencia completa del genoma de la cepa *B. lactis* Bb12 revelan la presencia de un gen que confiere resistencia a la tetraciclina designado como gen Tet (W). Dada la localización cromosómica de dicho gen y la incapacidad para la transferencia del mismo a otras bacterias del entorno, la FDA concluyó que la presencia del mismo no afecta a la seguridad de la cepa *B.*

lactis Bb12 como ingrediente en las fórmulas infantiles y que el descubrimiento del gen Tet (W) en *B. lactis* no modificaba su anterior conclusión relativa a que *B. lactis* es GRAS para su uso como ingrediente en las fórmulas infantiles.

En otros países como Australia y Nueva Zelanda, la Norma sobre los preparados de productos para lactantes (Norma 2.9.1) especifica en su artículo 9 que los cultivos de bacterias lácticas que producen ácido láctico puedan añadirse a los productos para lactantes. Su uso también está autorizado en Malasia y Sudáfrica.

Evaluación de la seguridad

Conviene destacar que recientemente la EFSA ha incluido la especie *Bifidobacterium animalis* en su lista de microorganismos con “Presunción Cualificada de Seguridad” (QPS) (EFSA, 2008). El término “QPS” es un concepto que es utilizado por EFSA como un sistema interno para aplicarlo a las solicitudes para evaluar la seguridad de los microorganismos introducidos de forma intencionada en la cadena alimentaria.

Según indica el solicitante, las bifidobacterias son parte de la microflora intestinal y están generalmente reconocidas como seguras (FAO/OMS, 2002) (Gasser, 1994) (Adams y Marteu, 1995). Su presencia predominante en el tracto gastrointestinal y su largo historial de consumo en humanos, en particular en productos lácteos fermentados, apoya la seguridad de su uso. Esta cepa ha demostrado una buena resistencia a las condiciones gastrointestinales y sigue siendo viable durante el tránsito gastrointestinal. Una vez consumida, persiste en el tracto gastrointestinal del bebé durante aproximadamente una o dos semanas.

También indica que los datos clínicos disponibles apoyan la seguridad de uso de la cepa *B. lactis* Bb12 en recién nacidos, incluyendo a los prematuros y recién nacidos inmuno-sensibles, si bien en este apartado hay que recordar la oposición mantenida por la AFSSA anteriormente comentada.

Los datos clínicos apoyan la seguridad del uso de *B. lactis*. Aunque los probióticos hasta ahora utilizados en los estudios clínicos generalmente han sido descritos como seguros y bien tolerados, existen algunas dudas sobre si estas conclusiones requieren una evaluación adicional (Agostini et al., 2004).

La única especie de *Bifidobacterium* asociada con efectos nocivos es *Bifidobacterium dentium*. Esta cepa, identificada como un agente carcinogénico, puede ser fácilmente distinguible de *B. lactis* utilizando métodos específicos de localización ribosómicos.

Los casos de virulencia asociados con bifidobacterias, que están presentes en los alimentos y en el tracto gastrointestinal, son extremadamente raros. En los casos en que los que se informó de esta infección, la cirugía pareció ser la fuente de infección mas probable (Gasser, 1994).

1. Perfil de susceptibilidad antibiótica

Según indica el solicitante, se ha estudiado la susceptibilidad de esta cepa frente a un amplio rango de antibióticos. Los resultados indican que *B. lactis* es sensible a muchos antibióticos de amplio espectro y antibióticos específicos frente a bacterias Gram-positivas, e insensible a algunos aminoglicósidos. Merece la pena destacar la resistencia a tetraciclina anteriormente mencionada, así como a la vancomicina. En el primer caso, como anteriormente se mencionó, el gen de resistencia no es trans-

ferible. En el segundo, en un estudio comparativo entre varias bacterias lácticas, la cepa Bb12 resultó ser resistente a dicho antibiótico, si bien a niveles bajos (Zhou et al., 2005).

Dada la especial relevancia de la vancomicina como herramienta terapéutica para tratar infecciones multiresistentes, sería deseable conocer la opinión del solicitante al respecto. En cualquier caso merece la pena recordar que la resistencia a vancomicina está muy extendida en el género *Bifidobacterium* y que el valor detectado en la cepa Bb12 es de 2 mg/l, una concentración inferior a la de 4 mg/l descrita como “breakpoint” (Anadón et al., 2006). En general podemos considerar que los resultados de resistencia a antibióticos encontrados para la cepa Bb12 son similares a los publicados en la literatura para bifidobacterias de origen humano (Matteuzzi et al., 1983) (Lim et al., 1993) (Charteris et al., 1998) (Yazid et al., 2000).

2. Evaluación bioinformática del genoma de la cepa

Según el solicitante, no se han identificado en el genoma de la bacteria factores de virulencia. Como anteriormente se mencionó, la secuenciación del genoma de *B. lactis* reveló la presencia de Tet (W), un gen que confiere resistencia a la tetraciclina. Los riesgos potenciales asociados a la presencia de este gen fueron evaluados por varios expertos llegando a la conclusión de que el uso de dicha cepa en formulas y alimentos para lactantes y niños de corta edad es seguro.

3. Estudios de toxicidad

Según la información aportada, la experiencia sobre el uso de bifidobacterias en nutrición humana, así como los datos científicos publicados relativos a la ingestión por todos los grupos de edad de esta cepa Bb12 no indica efectos tóxicos asociados con las bifidobacterias. No producen toxinas ni factores de virulencia y no hay datos sobre la producción de otros metabolitos tóxicos. Estas cepas no producen D(-) ácido láctico considerado como responsable de la acidosis metabólica en niños de muy corta edad.

4. Evaluación de la seguridad de *B. lactis* en modelos animales

El estudio en ratones aportado por el solicitante (Cai y Benno, 2000) indica que en un estudio comparativo de ingesta de distintas bacterias lácticas probióticas se produjo la muerte de algunas crías nacidas de madres colonizadas con cultivos de las especies *Lactobacillus casei* GG o *Lactobacillus reuteri*. Por el contrario, no hubo mortalidad asociada con la ingesta de cepas de bifidobacterias, lo que confirma su inocuidad, incluso en animales inmunodeficientes.

5. Evaluación de la seguridad de *B. lactis* durante los estudios clínicos

Según indica el solicitante, no se han registrado efectos adversos asociados con el consumo de la cepa Bb12 en los ensayos clínicos realizados.

Conclusiones del Comité Científico

Los datos aportados por el solicitante muestran diversos posibles beneficios, algunos de los cuales han sido apreciados por la AFSSA y otros no, cuya traducción en declaraciones de propiedades saludables concretas corresponde al marco establecido en el Reglamento (CE) nº 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. En todo caso, el Comité Científico de la AESAN considera que el conjunto de los datos aportados por el solicitante señala de modo suficiente la eficacia nutricional de la cepa *B. lactis* Bb12 en fórmulas y alimentos para lactantes y niños.

En cuanto a la seguridad de dicha cepa, el Comité Científico considera que la misma está suficientemente avalada por la documentación aportada por el solicitante y evaluada por este Comité. Esta opinión se ve reforzada al haber sido incluida la especie *Bifidobacterium animalis* en la lista de microorganismos OPS (Presunción Cualificada de Seguridad) de la EFSA y ser considerada GRAS por la *Food and Drug Administration* (FDA). Aun así, no resulta recomendable su ingesta en niños con inmunodeficiencia congénita o en recién nacidos prematuros.

Referencias

- Adams, M.R. y Marteu, P. (1995). On the safety of lactic acid bacteria from food (Letter to the editor). *Intl. J. Fd. Microbio.*, 27, pp: 263-264.
- AFSSA (2002). Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de *Bifidobacterium lactis* souche Bb12 dans les préparations pour nourrissons, les préparations de suite et les préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge et à l'évaluation des allégations formulées sur des préparations pour nourrissons, des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge. Saisine nº 2002-SA-0188.
- AFSSA (2003). Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de *Bifidobacterium lactis* souche Bb12 dans des préparations pour nourrissons, des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge et à l'évaluation des allégations formulées sur des préparations pour nourrissons, des préparations de suite et des préparations à base de céréales pour nourrissons et enfants en bas âge. Saisine nº 2003-SA-0257.
- Agostoni, C., Axelsson, I., Braegger, C., Goulet, O., Koletzko, B., Michaelsen, K.M., Rigo, J., Shamir, R., Szajewska, H., Turck, D y Weaver, L.T. (2004). Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, 38, pp: 365-374.
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R. y Martínez, M.A. (2006). Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 45, pp: 91-95.
- Cai, Y.M.M. y Benno, Y. (2000). *Bifidobacterium lactis* Meile et al. 1997 is a subjective synonym of *Bifidobacterium animalis* (Mitsuoka 1969) Scardovi and Trovatelli 1974. *Microbiol. Immunol.*, 44, pp: 815-820.
- Charteris, W.P., Kelly, P.M., Morelli, L. y Collins, J.K. (1998). Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Bifidobacterium* isolates from the human gastrointestinal tract. *Lett. Appl. Microbiol.*, 26, pp: 333-7.
- CODEX (1987). *Codex alimentarius*. Norma del CODEX para preparados complementarios. CODEX STAN 156-1987.
- CODEX (2007). *Codex alimentarius*. Norma para preparados para lactantes y preparados para usos medicinales especiales destinados a los lactantes. CODEX STAN 72-1981, Rev. 2007.
- EFSA (2008). European Food Safety Authority. The maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed (Question No EFSA-Q-2008-006). *The EFSA Journal*, 923, pp: 1-48.

- FAO/OMS (2002). Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Organización Mundial de la Salud. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>.
- Gasser, F. (1994). Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull. Inst. Pasteur*, 92, pp: 45-67.
- Lim, K.S., Huh, C.S. y Baek Y.J. (1993). Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *J. Dairy Sci.*, 76, pp: 2168-2174.
- Link-Amster, H., Rochat, F., Saudan, K.Y., Mignot, O. y Aeschlimann, J.M. (1994). Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 10, pp: 55-63.
- Matteuzzi, D., Crociani, F. y Brigidi, P. (1983). Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium*. *Ann. Microbiol.*, 134A (3), pp: 339-349.
- SCF (2003). Report of the Scientific Committee on food on the Revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. SCF/CS/NUT/IF/65, final.
- Zhou, J.S., Pillidge, C.J., Gopa, I.P.K. y Gill, H.S. (2005). Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains. *Int. J. Food Microbiol.*, 98, pp: 211-217.
- Yazid, A.M., Ali, A.M., Shuhaimi, M., Kalaivaani, V., Rokiah, M.Y. y Reezal, A. (2000). Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *Letts. Appl. Microbiol.*, 31, pp: 57-62.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativo al empleo de un sistema para la higienización de huevos con cáscara mediante luz UVC

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-005

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 11 de febrero de 2009

Grupo de Trabajo

Lucas Domínguez Rodríguez (Coordinador)

Elías Rodríguez Ferri

Alberto Cepeda Sáez

Cristina Alonso Andicoberry (AESAN)

Resumen

La luz UVC (pico de emisión a 254 nm) posee un elevado poder germicida. El empleo de la misma para la higienización de productos alimenticios se conoce desde principios del siglo XX y sus efectos y usos han sido muy estudiados, incluido su empleo para la higienización de la cáscara de huevo. La luz UVC parece ser un método eficaz para la reducción de la carga microbiana de la cáscara de huevo limpia, especialmente de los microorganismos saprófitos, aunque no es efectiva en huevos sucios, ni frente a la contaminación interna del huevo.

El sistema para la higienización de huevos aplicado sobre las cintas transportadoras de los sistemas de clasificación y empaquetado de huevos objeto de este informe tiene una eficacia limitada a la hora de reducir la contaminación de la cáscara de huevo, aunque permite reducir la contaminación de las cintas transportadoras y ayuda a reducir la contaminación cruzada reciente.

Palabras clave

Luz UVC, huevos, higienización.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) relating to the use of a UVC light system to sterilise eggs with shells.

Abstract

UVC light (peak emission at 254 nm) is a powerful germicide. This light has been used to sterilise food products since the beginning of the 20th century and its effects and uses have been widely studied, including the hygienisation of eggs with shells. UVC light seems to be an effective method of redu-

cing the microbial load of clean egg shells, especially saprophyte organisms. However, it is not effective on dirty eggs nor for the inner contamination of eggs.

The egg-hygenisation system applied on the conveyer belts of the classification and packing equipments of the eggs this report deals with has limited effectiveness when it comes to reducing eggshell contamination, although it allows to reduce the contamination of the conveyer belts and helps to reduce recent cross-contamination.

Key words

UVC light, eggs, hygienization.

Antecedentes

La Dirección Ejecutiva de la AESAN ha solicitado la opinión del Comité Científico respecto a la utilización de la luz UVC para la higienización de huevos cuando se aplica en las cintas transportadoras de los sistemas de clasificación y empaquetado de huevos. Es un sistema que aplica de forma continua la luz UVC (253,7 nm) sobre las cintas transportadoras, las cuales emplean un sistema doble de rodillos pensado para reducir la probabilidad de contaminación cruzada. Los huevos son manejados individualmente para evitar las colisiones entre ellos y reducir el daño de la cutícula de la cáscara. El sistema está diseñado para su colocación después del detector de suciedad.

Evaluación

La luz ultravioleta (UV) es un tipo de radiación no ionizante con una longitud de onda entre 100 y 400 nm. Puede clasificarse en tres tipos: onda larga, UVA (313-400 nm), onda media, UVB (280-315 nm) y onda corta, UVC (200-280 nm).

La UVC tiene su pico de emisión a 254 nm y es, de las tres, la que mayor acción germicida posee (FAD/CFSAN, 2000). En relación al peligro directo de la exposición a la luz UV, las fuentes muy intensas de luz UVC (particularmente las de longitudes de onda inferiores a 230 nm) pueden producir concentraciones peligrosas de ozono y óxidos de nitrógeno en el aire así como un gas de fosgeno en presencia de desengrasantes, razón por la cual muchas lámparas UV germicidas poseen cristales de cuarzo que bloquean longitudes de onda inferiores a 230 nm (ICNIRP, 2004).

El uso de la luz UVC como técnica de conservación de productos alimenticios se conoce desde principios del siglo XX y existen diversos estudios en este sentido (Abshire y Dunton, 1981) (Bintsis et al., 2000). Se ha empleado muy especialmente como una alternativa para el tratamiento de aguas (Chang et al., 1985). Además, se considera una alternativa adecuada para el tratamiento, en pequeñas dosis, de frutas y hortalizas con el fin de aumentar su vida comercial (Ben-Yehoshua et al., 1992) (Nigro et al., 1998) (Yaun et al., 2004). De igual manera, se ha estudiado su aplicación en otros productos, actuando como alternativa a los tratamientos térmicos, ya que la aplicación de luz UVC no modifica las características organolépticas de los productos, ni da lugar a subproductos peligrosos, ni genera residuos químicos (Chang et al., 1985) (Guerrero-Beltrán y Barbosa-Cánovas, 2004). Su principal limitación es la capacidad de penetración, que es mínima, por lo que únicamente es eficaz en superficies o en agua y otros líquidos claros (Guerrero-Beltrán y Barbosa-Cánovas, 2004).

En relación a su empleo para la higienización de la cáscara de huevo, existen numerosos estudios, especialmente desde el comienzo de las restricciones en el uso de formaldehído en algunos países (Scott, 1993). Los resultados fueron positivos en varios de ellos. Los diferentes autores encontraron que la luz UVC era más eficaz en la eliminación de los microorganismos saprófitos de la cáscara de huevo que de microorganismos coliformes potencialmente patógenos (de Reu et al., 2005) (de Reu et al., 2006). Además, los estudios que produjeron resultados positivos se habían realizado siempre con huevos limpios, bien por lavado o por cepillado y posterior aclarado, y, en algunos casos, refrigerados (Kuo et al., 1997a) (Kuo et al., 1997b) (de Reu et al., 2005) (de Reu et al., 2006) (Rodríguez-Romo y Yousef, 2005). Por el contrario, la luz UVC no produjo ningún efecto en las cepas de *Salmonella* inoculadas experimentalmente cuando el inóculo se cubría con un frotis de heces (Berrang et al., 1995),

ni en huevos naturalmente sucios con heces (de Reu et al., 2005, 2006), aunque sí en cáscaras de huevos limpios (Kuo et al., 1997a) (Kuo et al., 1997b). Además, la luz UVC es ineficaz en superficies oculatas, poros u orificios donde puedan encontrarse las bacterias (Bachmann, 1975) (Rodríguez-Romo y Yousef, 2005), por lo que se aconseja emplear un sistema de rotación en las máquinas de higienización (Kuo et al., 1997b) (Chavez et al., 2002). Es interesante comentar que algunos autores consideran que existe aún otra limitación al empleo de la luz UVC en la higienización de productos alimenticios, como es la capacidad de algunas variantes de bacterias de recuperarse mediante mecanismos de reparación enzimática (Rodríguez-Romo y Yousef, 2005), aunque este efecto no se ha observado en *Salmonella Typhimurium* (Kuo et al., 1997b) y algunos autores consideran que estos mutantes sólo se producen en condiciones de laboratorio (Rodríguez-Romo y Yousef, 2005). Además, existe el peligro de recuperación de bacterias dañadas subletalmente (que no tienen por qué ser mutantes) y el peligro de producción de mutantes aleatorios en bacterias patógenas que puedan modificar la fisiología de esos clones (resistencia a antibióticos, virulencia, etc). Este peligro es cierto y no solamente se produce en condiciones de laboratorio, sino que depende de la carga microbiana, aunque en condiciones de campo (con poca carga), puede ser despreciable.

Otros autores consideran que este tratamiento puede ser ineficaz ya que la mayoría de los estudios se han realizado con inóculos de *Salmonella Typhimurium* sobre la cáscara del huevo, mientras que el patógeno más importante en relación a los huevos de gallina es *Salmonella Enteritidis*, que se encuentra en la superficie y en el interior de los mismos, donde el efecto de la luz UVC no llega (Bintsis et al., 2000).

De Reu et al. (2005, 2006) realizaron un estudio empleando el sistema MOBA de desinfección por UVC cuya información ha sido enviada por la empresa fabricante de este sistema. En dicho estudio se utilizó una longitud de onda de 253,7 nm, dos velocidades: máxima, de 10.000 huevos/h y fila y mínima, de 2.500 huevos/h y fila y dos tiempos de exposición (4,7 y 18,5 s dependiendo de la velocidad). Los autores emplearon huevos cuyas superficies fueron inoculadas con *E. coli* y *Staphylococcus* spp. Como ya se ha comentado anteriormente, la reducción de la carga bacteriana normal (bacterias aerobias totales) fue significativa en los huevos limpios. Por el contrario, no hubo reducción significativa en los huevos sucios (de 6,17 a 5,99 log₁₀ufc/cáscara; $p > 0,05$). Tras la inoculación de huevos limpios con *E. coli* y la aplicación del tratamiento, la reducción del recuento de esta bacteria fue significativa (de 3 a 4 log₁₀ufc/cáscara, dependiendo del tiempo de exposición; $p < 0,001$). Además, la descontaminación con luz UVC fue más eficaz en huevos limpios inoculados experimentalmente o recientemente contaminados, que en huevos limpios contaminados de forma natural. El estudio incluía además, la investigación sobre si la luz UVC podía controlar la contaminación de las propias cintas transportadoras de la máquina, concluyéndose que, aunque dicha contaminación puede reducirse, no puede eliminarse, ya que *E. coli* seguía siendo detectable tras la utilización de medios de cultivo de enriquecimiento inoculados con los hisopos contaminados a partir del material de las cintas transportadoras. Ante la falta de procedimientos autorizados para la higienización de los huevos, el tratamiento con radiación ultravioleta podría ser una alternativa viable para la reducción de la contaminación bacteriana de las cáscaras visiblemente limpias y las cáscaras recientemente contaminadas, de acuerdo con los resultados de los estudios.

Por último cabe decir que, probablemente por su capacidad mínima de penetración, el empleo de luz UVC para la higienización de huevos no afecta a la cutícula de los mismos, a su capacidad de eclosión ni a la viabilidad del embrión, en el caso de huevos incubables de pollos de engorde (Scott, 1993) (Berrang et al., 1995) (Kuo et al., 1997b) (Coufal et al., 2003) y, por tanto, tampoco a la contaminación interna de los huevos (de Reu et al., 2005, 2006).

Conclusiones del Comité Científico

La luz UVC parece ser un método eficaz para la reducción de la carga microbiana de la cáscara de huevo limpia, especialmente de los microorganismos saprófitos, aunque también de *Salmonella* spp. y *E.coli*. No obstante, no es efectiva frente a células de *Salmonella* ni de *E. coli* en huevos sucios, ni frente a la contaminación interna del huevo.

El sistema de higienización por luz UVC permite reducir la contaminación de las cintas transportadoras pero no eliminarla; además disminuye la contaminación cruzada, sin afectar a la estructura física o química de la cáscara del huevo.

En cualquier caso, la eficacia de este sistema para reducir la contaminación es limitada y, en ningún caso, debe sustituir prácticas higiénicas ni implicar que no se continúe el esfuerzo de reducción de la contaminación en la producción primaria.

Referencias

- Abshire, R.L. y Dunton, H. (1981). Resistance of selected strains of *Pseudomonas aeruginosa* to low intensity ultraviolet radiation. *Applied Environmental Microbiology*, 41, pp:1419-1423.
- Bachmann, R. (1975). Sterilization by intense UV radiation. *Brown Boveri Review*, 62, pp: 206-209.
- Ben-Yehoshua, S., Rodov, V., Jin, K.J. y Carmeli, S. (1992). Performed and induced antifungal materials of citrus fruits in relation to the enhancement of decay resistance by heat and ultraviolet treatments. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40, pp: 1217-1221.
- Berrang, M.E., Cox, N.A. y Bailey, J.S. (1995). Efficacy of ultra violet light for elimination of *Salmonella* on broiler hatching eggs. *Journal of Applied Poultry Research*, 4, pp: 422-429.
- Bintsis, T., Litopoulou-Tzanetaki, E. y Robinson, R.K. (2000). Existing and potential applications of ultraviolet light in the food industry-a critical review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80, pp: 637-645.
- Chang, C.H., Ossoff, S.F., Lobe, D.C., Dorfman, M.H., Dumais, C.M., Qualls, R.G. y Johnson, J.D. (1985). UV inactivation of pathogenic and indicator microorganisms. *Applied and Environmental Microbiology*, 49, pp: 1361-1365.
- Chavez, C., Knape, K.D., Coufal, C.D. y Carey, J.B. (2002). Reduction of eggshell aerobic plate counts by ultraviolet radiation. *Poultry Science*, 81, pp: 1132-1135.
- Coufal, C.D., Chavez, C., Knape, K.D. y Carey, J.B. (2003). Evaluation of a method of ultraviolet sanitation of broiler hatching eggs. *Poultry Science*, 82, pp: 754-759.
- De Reu, K., Grijspeerd, K., Herman, L., Heyndrickx, M., Uyttendaele, M., Debevere, J., Putirulan, F.F. y Bolder, N.M. (2006). The effect of a commercial UV disinfection system on the bacterial load of shell eggs. *Letters in Applied Microbiology*, 42, pp: 114-148.
- De Reu, K., Grijspeerd, K., Herman, L., Heyndrickx, M., Uyttendaele, M., Debevere, J., Putirulan, F.F. y Bolder, N.M. (2005). The effect of UV irradiation on the bacterial load of shell eggs. XIth European Symposium on the Quality of Eggs and Egg Products, Paisés Bajos.
- FDA/CFSAN (2000). Kinetics of microbial inactivation for alternative food processing technologies. Disponible en: <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/ift-uv.html> [acceso: 23-2-2009].

- Guerrero-Beltrán, J.A. y Barbosa-Cánovas, G.V. (2004). Review: Advantages and limitations of processing foods by UV Light. *Food Science and Technology International*, 10, pp: 137-147.
- ICNIRP (2004). The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). Health Physics Society, pp: 171-186.
- Kuo, F.L., Carey, J.B., Ricke, S.C. (1997a). UV radiation of shell eggs: effect on populations of aerobes, molds and inoculated *Salmonella typhimurium*. *Journal of Food Protection*, 60, pp: 639-643.
- Kuo, F.L., Ricke, S.C. y Carey, J.B. (1997b). Shell egg sanitation: UV radiation and egg rotation to effectively reduce populations of aerobes, yeasts and molds. *Journal of Food Protection*, 60, pp: 694-697.
- Nigro, F., Ippolito, A. y Lima, G. (1998). Use of UV-C light to reduce *Botrytis* storage rot of table grapes. *Postharvest Biology and Technology*, 13, pp: 171-181.
- Rodríguez-Romo, L.A. y Yousef, A.E. (2005). Inactivation of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis on shell eggs by ozone and UV radiation. *Journal of Food Protection*, 98, pp: 711-717.
- Scott, T.A. (1993). The effect of UV-light and air filtering system on embryo viability and microorganism load on the egg shell. *Journal of Applied Poultry Research*, 2, pp: 19-25.
- Yaun, B.R., Sumner, S.S., Eifert, J.D. y Marcy, J.E. (2004). Inhibition of pathogens on fresh produce by ultraviolet energy. *International Journal of Food Microbiology*, 90, pp: 1-8.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la evisceración de los lagomorfos

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-003

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 11 de febrero de 2009

Grupo de Trabajo

Elías Rodríguez Ferri (Coordinador)
Juan José Badiola Díez
Alberto Cepeda Sáez
Lucas Domínguez Rodríguez
Andrés Otero Carballeira
Gonzalo Zurera Cosano

Resumen

Los Reglamentos (CE) n^o 853/2004 y n^o 854/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo regulan la higiene e inspección de los conejos domésticos para consumo humano (UE, 2004a, 2004b) y el Real Decreto 640/2006 regula las condiciones de aplicación a España de la producción y comercialización de los productos alimenticios (MSC, 2006). Por razones técnicas, de programación y económicas, el sector cunícola ha propuesto la modificación del Real Decreto 640/2006 para permitir, como excepción, la permanencia de vísceras distintas al estómago e intestino que se mantengan en conexión anatómica con la canal, en base a la obligación de su retirada, que establece el Reglamento (CE) n^o 853/2004, "a menos que la autoridad competente autorice otra cosa". Los condicionantes de la excepción incluirían el examen completo (incluidas vísceras) de un porcentaje de animales, a determinar por el veterinario oficial, en base a la información de la cadena alimentaria, la inspección *ante mortem* y cualquiera otra consideración pertinente y si como resultado del mismo se constatará la presencia de alteraciones, se procedería a la inspección completa de todas las canales del lote.

El Comité Científico de la AESAN ha considerado, en base a la información científica y técnica disponible, que pese a la existencia de riesgos sanitarios, en las actuales condiciones de producción cunícola y siempre que se garantice la homogeneidad de los lotes sacrificados, la inspección mediante muestreo es eficaz y que la permanencia de las vísceras torácicas e hígado en la canal no influye significativamente en el riesgo, a condición de que: 1) en el plan de APPCC de cada matadero se contemplen los riesgos asociados de contaminación de canales y vísceras; 2) se garantice la homogeneidad sanitaria de los lotes y la trazabilidad de la información sanitaria y 3) se garantice la inspección completa (canales y vísceras) de en torno a un 5% de los animales sacrificados de cada lote y de todos si se observara la presencia repetitiva de lesiones.

Palabras clave

Conejos, inspección *post mortem*, inspección muestral de lotes, inspección de vísceras.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the evisceration of lagomorphs.

Abstract

Regulations (EC) No. 853/2004 and No. 854/2004 of the European Parliament and of the Council lay down specific rules for the hygiene and inspection of domestic rabbits for human consumption. Royal Decree 640/2006 lays down the conditions applicable in Spain to the production and sale of food products. For technical, planning and economic reasons, the rabbit production sector has proposed a modification in Royal Decree 640/2006 to allow viscera, other than the stomach and intestine, anatomically connected to the carcass to remain. This would mean an exception to the obligation of their removal as established by Regulation (EC) No. 853/2004, "unless the competent authority authorises otherwise." The conditions for this exception would include full examination (including viscera) of a percentage of animals, to be determined by the official veterinarian according to the food chain information available, *ante mortem* inspection and any other relevant considerations, and, should any abnormalities be detected, a full inspection of all carcasses in the lot would be carried out.

Despite the existence of health risks, the AESAN Scientific Committee considers that, based on the scientific and technical information available, within the current conditions of rabbit production and as long as the uniformity of the slaughtered lots is guaranteed, inspection through sample-taking is effective and the thoracic viscera and liver remaining in the carcass do not have a significant impact on risk, provided that: 1) the risks associated with carcass and viscera contamination are included in the HACCP plan of each slaughterhouse; 2) the uniformity in terms of health of the lots and traceability of health information is guaranteed and 3) full inspection (carcass and viscera) of about a 5% of the animals slaughtered in each lot, and of all the animals if lesions are detected repeatedly, is guaranteed.

Key words

Rabbits, *post mortem* inspection, batch sample inspection, viscera inspection.

1. Antecedentes legislativos

Las normas que regulan actualmente en la Unión Europea la higiene e inspección de los conejos domésticos se recogen en los Reglamentos (CE) nº 853/2004 y 854/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, cuya entrada en vigor se hizo efectiva desde comienzos de 2006. En ambos casos son de aplicación las mismas consideraciones que las que se refieren a la carne de aves de corral.

El Reglamento (CE) nº 854/2004, capítulo V, desarrolla cuanto se refiere a la inspección *ante* y *post-mortem* de las aves de corral y en el caso de los conejos se refiere a ella señalando que son de aplicación todos los extremos contemplados en el caso de las aves. De forma particular, además de remitirse a las secciones I y II del mismo anexo que recogen las funciones generales del veterinario oficial y las funciones consecutivas a los controles, establece que éste último llevará a cabo los siguientes controles:

- a) inspección diaria de las vísceras y cavidades del cuerpo de una muestra representativa de las aves (o conejos);
- b) inspección detallada de una muestra aleatoria en cada lote de aves (o conejos) del mismo origen, de partes de aves (o conejos) o de aves (o conejos) enteras declaradas no aptas para el consumo humano tras la inspección *post mortem*, y
- c) realizar todos los exámenes necesarios cuando haya motivos para sospechar que la carne de las aves (o conejos) en cuestión podría no ser apta para el consumo humano.

El Real Decreto 640/2006, de 26 de mayo, regula determinadas condiciones de aplicación de las disposiciones comunitarias en materia de higiene, de la producción y comercialización de los productos alimenticios. Se refiere a los dos Reglamentos anteriores (853 y 854/2004) e incorpora parcialmente la Directiva 2004/41/CE (UE, 2004c). En el caso de las aves de corral y lagomorfos solo se refiere a la carne de los animales sacrificados en la explotación, que únicamente podrá dedicarse al consumo doméstico privado.

2. Antecedentes socioeconómicos

El sector cunícola español ha propuesto la modificación del Real Decreto 640/2006, en base a las siguientes consideraciones:

- a) La evisceración total no se lleva a cabo por todos los agentes del sector (dificultades técnicas de la evisceración torácica, de programación y económicas).
- b) Determinados sectores de consumidores siguen demandando presentaciones sin eviscerar y rechazan la presentación con corte en la cavidad torácica.
- c) Cierta heterogeneidad en la aplicación de la normativa vigente en el sector y en las administraciones públicas.
- d) Pérdida de competitividad en las exportaciones hacia otros países consumidores de conejo en que no se exige la evisceración total y consiguiente caída de precios.

La modificación legislativa objeto del dictamen

El Reglamento (CE) nº 853/2004 señala entre las medidas higiénicas de obligado cumplimiento durante el sacrificio de aves y lagomorfos (anexo III, sección II, capítulo IV, punto 7) que “tras la inspección *post mortem*, y con excepción de los riñones, las vísceras o partes de vísceras que queden en la canal deberán retirarse sin demora y, si fuera posible, en su totalidad, a menos que la autoridad competente autorice otra cosa”.

La modificación legislativa objeto del dictamen pretende desarrollar la autorización de la autoridad competente a que se refiere el párrafo anterior del Reglamento (CE) nº 853/2004. La autorización se sustanciaría del modo siguiente:

“Como excepción a lo establecido en la letra c) del punto 7 del capítulo IV de la sección II del anexo III del Reglamento (CE) nº 853/2004, tras la inspección *post mortem*, las canales de aquellas aves de corral y lagomorfos recogidos en el anexo de la presente norma, podrán contener vísceras distintas al estómago y al intestino que se mantengan en conexión anatómica con el cuerpo, siempre que se sometan a una inspección *post mortem* por parte del veterinario oficial que cumpla los siguientes requisitos:

- a) El veterinario oficial del establecimiento determinará en cada ocasión el porcentaje de animales de los que es necesario examinar las vísceras, en base a la información de la cadena alimentaria, a la inspección *ante mortem* y a cualquiera otra consideración pertinente.
- b) Si en las inspecciones por muestreo se constatará la presencia de alteraciones en las vísceras de varias canales, se procederá a la inspección de todas las canales del lote. Con el fin de permitir una inspección más precisa de las canales del lote entero, el veterinario oficial podrá ralentizar oportunamente la velocidad de la línea”.

Cuestión que se plantea

Con objeto de hacer uso de la posibilidad que se recoge en el Reglamento (CE) nº 853/2004 de que la autoridad competente autorice una excepción a la evisceración completa, salvo los riñones, en el caso de los conejos, la Subdirección General de Gestión de Riesgos Alimentarios de la AESAN, solicita al Comité Científico de la misma, si considera que las medidas establecidas en la propuesta de modificación legislativa recogida en el apartado anterior son suficientes, si es necesario añadir alguna consideración más, o en el caso de que resulte procedente, elabore un informe sobre el riesgo añadido para la salud pública que puede suponer la comercialización de canales de conejo que contengan vísceras distintas al estómago y al intestino, que se mantengan en conexión anatómica con el cuerpo, con respecto a las canales completamente evisceradas.

La pregunta pues se circunscribe a las medidas higiénicas relativas al sacrificio de lagomorfos y, en consecuencia, el dictamen se refiere únicamente a estos animales.

Consideraciones científicas y económicas

En primer lugar, debe considerarse que la normativa jurídica establece un cuerpo de doctrina único para la inspección *post mortem* de lagomorfos (conejos) y aves de corral, sin embargo, el dictamen se refiere únicamente a los lagomorfos.

La carne de conejo representa un sector en alza y con un considerable margen de crecimiento. En 2007, el mercado interior produjo algo más de 74.000 Tm de carne al que se suman aproximadamente 1.000 Tm procedentes de la importación, con una exportación de 4.000 Tm. El consumo *per capita* permanece estable en torno a 1,5-1,6 kg al año y un autoabastecimiento, también estable, del 104%. El censo de animales, de algo más de 8 millones de cabezas (8,36 millones) repartidos en 4.749 granjas, se concentra principalmente en Cataluña (el 43,5% del total) seguido de Galicia (7,4%) y Castilla y León (7,3%).

Evaluación del riesgo

La seguridad, desde el punto de vista del consumidor de alimentos y en el caso de la carne fresca, depende directamente del rigor y la eficacia de las tareas de inspección *ante* y *post mortem* de los animales productores, a cargo del veterinario oficial.

La reciente reglamentación europea (Reglamento (CE) nº 854/2004), común a lagomorfos (conejos) y aves, en lo que se refiere a la inspección *ante mortem*, posible a nivel de explotación o de matadero y a la inspección *post mortem*, concede gran importancia a la trazabilidad de la información sanitaria (desde la explotación) y, en consecuencia, permite que la decisión por parte del veterinario oficial acerca de la aptitud para el consumo de los lotes de canales sacrificadas se haga mediante la inspección *post mortem* de únicamente una parte de las mismas (vísceras y canales).

No hay que olvidar, sin embargo, que, junto con la inspección *ante mortem* y *post mortem*, otras medidas higiénicas, como el seguimiento de unas buenas prácticas higiénicas y la implantación eficaz de un sistema de prevención basado en los principios del APPCC, que también son auditadas por el veterinario oficial, constituyen medidas de intervención fundamentales en relación con la seguridad para el consumo de carnes y vísceras de los animales sacrificados en los mataderos.

En relación con la cuestión que se plantea, relativa al sacrificio de lagomorfos, autorizar la permanencia de hígado, vesícula biliar, riñones y paquete torácico (corazón y pulmones) podría conllevar un riesgo de contaminación de la canal por traslado, debido al contacto físico de microorganismos o parásitos que pueden acceder desde las posibles lesiones presentes en esas vísceras o aún en su ausencia. Un caso y otro suponen, además, la posibilidad de disponer de un foco de contaminación para las manos del manipulador (vendedor al detalle o mayorista) o el preparador de los alimentos (en la cocina) igual que para el consiguiente utillaje utilizado. Al menos en el primer caso (mataderos) el riesgo ha de estar contemplado en el correspondiente plan APPCC y tendría que garantizar que en esa etapa de la cadena producción-consumo, se evita su diseminación a otras posteriores.

En varios trabajos en los que se ha investigado las causas de decomiso total de conejos, la implicación de lesiones en el hígado y pulmones supuso alrededor del 50% de los decomisos, que llegaban al 70% si se añadían causas sistémicas (Ferrari et al., 1989) (Herenda y Franco, 1991) (Rossel, 2000) (Moreno, 2006). Entre los agentes de infección y parasitosis que pueden afectar a estos órganos se incluyen: *Pasteurella multocida*, agente de lesiones piogénicas (abscesos) en distintos órganos y sistemas, incluyendo neumonía, piómetra, metritis, orquitis, otitis, conjuntivitis e incluso lesiones entéricas y septicemia, etc.; *Bordetella bronchiseptica*, que causa de lesiones purulentas, etc.; enterotoxemias producidas por *Clostridium perfringens* o *C. spiriforme*; enteritis por *Escherichia coli*;

enfermedad de Tyzzer, por *Bacillus piliformis*; Listeriosis, estafilococias (mal de patas) por *Staphylococcus aureus*, que causa de abscesos, conjuntivitis y otras lesiones purulentas; Pseudotuberculosis, por *Yersinia pseudotuberculosis*; tiñas, por diferentes especies de dermatofitos (*Trichophyton mentagrophytes*), sarna, coccidiosis hepática (*Eimeria stiedai*), etc., a lo que se suman agentes víricos, como el virus de la mixomatosis del conejo o el de la enfermedad hemorrágica, entre otros. En la Tabla 1 se resumen los aspectos principales de este listado. Además deben contemplarse otras razones no infecciosas, pero de tanta importancia al menos, en particular la presencia de residuos de antibióticos y otros quimioterápicos.

Tabla 1. Principales enfermedades de los lagomorfos con manifestaciones anatomopatológicas a nivel de las vísceras torácicas o abdominales y estimación de su prevalencia en España				
Enfermedad	Agente	Importancia sanidad animal (1)	Importancia salud pública (1)	Prevalencia en explotaciones Industriales en España
Pasteurelosis	<i>Pasteurella multocida</i>	+++	+	alta
Bordetelosis	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	+	-	baja
Enterotoxemias	<i>Clostridium perfringens</i> tipo E, <i>C. spiriforme</i>	+	- (inmuno-deprimidos)	Moderada (final de engorde)
Enteritis	<i>Escherichia coli</i> O103	+	-	Moderada (en gazapos)
Enf. de Tyzzer	<i>Bacillus piliformis</i>	+	-	baja
Listeriosis	<i>Listeria monocytogenes</i>	+	++	baja
Estafilococias (mal de patas)	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	Moderada (abscesos en adultos)
Pseudo-tuberculosis	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	+	-	baja
Coccidiosis hepática	<i>Eimeria stiedai</i>	++	-	Moderada (cría familiar)
Tiña	<i>Trichopyton mentagrophytes</i>	++	++ (contagio directo, no interhumana)	moderada
Mixomatosis	Virus de la mixomatosis (<i>Poxvirus. Leporipoxvirus</i>)	++	-	alta
Enfermedad hemorrágica vírica	Virus de la enfermedad hemorrágica (<i>Caliciviridae. Lagovirus</i>)	+	-	baja

(1) +, baja; ++, media; +++, alta

Hay que considerar, sin embargo, que, en las circunstancias actuales de producción cunícola, siempre que se garantice la homogeneidad de los lotes sacrificados, la inspección mediante muestreo es eficaz para tener una opinión fundada del estado sanitario de los animales (inspección *ante mortem*) y de las canales (inspección *post mortem*).

Conclusiones del Comité Científico

En consecuencia, este Comité Científico considera que:

- 1) La inspección *post mortem* de las vísceras de los conejos sacrificados es un elemento de gran importancia en relación con la sanidad humana y la sanidad animal.
- 2) La permanencia de las vísceras torácicas y del hígado en las canales de conejos no influiría significativamente en el riesgo para el consumidor siempre que:
 - a) se contemplaran los riesgos de contaminación de canales y vísceras que pudieran estar asociados a esta práctica de sacrificio en el plan APPCC de cada matadero,
 - b) se garantizara la homogeneidad sanitaria de los lotes de animales sacrificados y la trazabilidad de la correspondiente información sanitaria,
 - c) se garantizara que, por parte del Veterinario Oficial, la inspección muestral de las canales y vísceras de los animales sacrificados, no fuera inferior en número a la realizada para aquellos lotes en los que la evisceración torácica fuera completa. Para facilitar la labor inspectora, sería conveniente fijar el porcentaje mínimo de canales (sin evisceración torácica) y vísceras que habría de ser examinado directamente por el Veterinario Oficial en torno a un 5%,
 - d) se garantizara la inspección completa de las vísceras de todos los animales pertenecientes a un lote en el que se observara, de resultas de la inspección muestral, una repetición significativa de alteraciones en las vísceras.

Referencias

- Ferrari, P., Ventura, L. y Rosmini, R. (1989). Principali lesioni anatomopatologiche riscontrate all' ispezione sanitaria del coniglio. *Rivista de Conigliocultura*, 4, pp: 37-41.
- Herenda, D.C. y Franco, D.O.A. (1991). En libro: Food animal pathology and meat hygiene Mosby Year Book. Nueva York.
- Kpodekon, M., Rideaud, F. y Coudert, P. (1999). Pasteurellosis in rabbit: a review. *Revue Med. Veterinaire*, 150 (3), pp: 221-232.
- Moreno García, B. (2006). Capítulo 29. En libro: Higiene e inspección de la carne de conejo y de caza de cría o granja. Moreno, B. Díaz de Santos, pp: 441-458.
- MSC (2006). Ministerio de Sanidad y Consumo y Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Real Decreto 640/2006, de 26 de mayo, por el que se regulan determinadas condiciones de aplicación de las disposiciones comunitarias en materia de higiene, de la producción y comercialización de los productos. BOE núm. 126 de 27 de mayo de 2006, pp: 19999-20002.
- Rossel, J.M. (2000). En libro: Enfermedades del Conejo. Tomo II. Ediciones Mundi Prensa. Madrid.
- UE (2004a). Reglamento (CE) nº 853/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004. DO L 226 de 25 de junio de 2004, pp: 22-82.
- UE (2004b). Reglamento (CE) nº 854/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se establecen normas específicas para la organización de los controles oficiales de los productos de origen animal. DO L 226, de 25 de junio de 2004, pp: 83-127.

UE (2004c). Directiva 2004/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de abril de 2004, por la que se derogan determinadas directivas que establecen las condiciones de higiene de los productos alimenticios y las condiciones sanitarias para la producción y comercialización de determinados productos de origen animal destinados al consumo humano y se modifican las Directivas 89/662/CEE y 92/118/CEE del Consejo y la Decisión 95/408/CE del Consejo. DO L 157, de 30 de abril de 2004, pp: 12-15.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre una hipótesis metabólica relativa a la hepatotoxicidad asociada al consumo de ciertos complementos alimenticios y a productos alimenticios destinados a una alimentación especial, relacionados con dietas de control de peso

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-001

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 21 de enero de 2009

Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (Coordinador)
Catalina Pico Segura (Consultora externa)
M^a Luisa Bonet Piña (Consultora externa)
Concepción Becerril Moral (AESAN)

Resumen

Este informe desarrolla una hipótesis metabólico-nutricional, explicativa de la posible generación de casos, aislados pero significativos, de daño hepático en grupos de población consistentes en consumidores de productos adelgazantes de forma incontrolada. Se plantea como alternativa a la imposibilidad de poder atribuir una relación causa-efecto al consumo *per se* de complementos alimenticios y de productos alimenticios destinados a una alimentación especial, relacionados con dietas de control de peso y los daños hepáticos observados en personas expuestas. No parece existir una relación entre las anomalías hepáticas observadas con el consumo de un producto concreto sino, más bien, los efectos adversos se asocian a un determinado tipo de hábitos de consumo de algunos de estos productos, que tienen en común el tener atribuidos beneficios para adelgazar y para mejorar el bienestar general. Entre este grupo de personas no es infrecuente encontrar ejemplos de comportamientos para adelgazar de forma muy rápida, con combinaciones de esfuerzos de privación de alimentos, con alteración de otros hábitos alimentarios y/o con la ingesta de diversos extractos botánicos o de productos de síntesis o, en general, ingesta de suplementos alimenticios a los que se atribuyen esperanzadoras propiedades adelgazantes.

Se plantea aquí la potencial relación de los daños hepáticos observados con una respuesta hepática, hasta cierto punto fisiológica pero anómala o exacerbada por la excesiva liberación de grasa en periodos de movilización acelerada de los depósitos del tejido adiposo. Así, se plantea que el exceso de ácidos grasos captados por el hígado, en presencia de una limitada capacidad de metabolización y/o de reexportación de triglicéridos, en personas sensibles puede incrementar la infiltración grasa, la formación de un hígado graso (esteatosis); en general una alteración suave y reversible y, de continuar, una posible progresión inflamatoria a esteatohepatitis, es decir con daños hepáticos ya muy serios.

Se analiza esta posibilidad a la luz de los antecedentes sobre los casos detectados, la información sobre las propiedades toxicológicas de algunos complementos alimenticios y de productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso, la etiología y condicionantes del hígado graso y el estado actual del conocimiento sobre el metabolismo de las grasas y las interrelaciones hígado-tejido adiposo. Se concluye que es bastante plausible que los casos observados puedan obedecer, al menos en parte, al *stress* hepático que, en personas especialmente más sensibles, es ocasionado por un exceso de disponibilidad de ácidos grasos en respuesta a unas condiciones de incrementada lipólisis y movilización de la grasa almacenada en el tejido adiposo. En estas personas, la incapacidad de metabolizar el exceso de ácidos grasos, ni suficientemente de modo parcial (formando y exportando cuerpos cetónicos), junto a la limitación para la síntesis de lipoproteínas (VLDL) y así re-exportar la grasa hacia otros tejidos; todo ello llevaría a una alternativa metabólica desequilibrante, desestabilizadora de la homeostasis hepática, y acumular el exceso de triglicéridos en las propias células hepáticas (hígado graso). El propio exceso de cuerpos cetónicos, por su carácter anorexigénico, también podría contribuir en estas personas a acentuar esta respuesta anómala, al facilitar una menor ingesta energética, incrementar consecuentemente los procesos lipolíticos y así la captación hepática y la infiltración grasa de los hepatocitos. En ciertos casos determinados (tales como una mayor susceptibilidad por razones genéticas o adquiridas, o la propia condición de resistencia a la insulina) la respuesta puede resultar aún más exacerbada y desestabilizadora. En casos más extremos, las condiciones pueden incluso progresar hasta cuadros claros de esteatohepatitis, cuyas características pueden asimilarse (al menos en parte) con las descritas y que serían, en gran parte, reversibles, al desaparecer las condiciones desencadenantes (adelgazamiento rápido).

Cabe recomendar que en este tipo de productos se incluya un aviso sobre posibles riesgos para la salud asociados a las pérdidas muy aceleradas de peso.

Palabras clave

Hepatotoxicidad, dieta control peso, complementos alimenticios.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on a metabolic hypothesis relating to the hepatotoxicity associated with consumption of certain food supplements and food products for particular nutritional uses related to weight-control diets.

Abstract

This report develops a metabolic-nutritional hypothesis, explaining the possible creation of isolated yet significant cases of liver damage in certain population groups consuming slimming products in an uncontrolled manner. This is proposed as an alternative due to the impossibility to attribute a cause-effect relationship between the consumption of food supplements and food products for particular nutritional uses in relation to weight-control diets *per se* and the liver damage found in those exposed to these products. There seems to be no link between the hepatic anomalies noted and the consumption of a specific product. The adverse effects are rather associated to the particular habits of

consumption of these products that have been attributed with benefits for slimming and for improving general wellbeing. It is not uncommon to find examples of rapid weight-loss behaviour among this group of people, with combinations of food-deprivation alternating with other eating habits and/or taking different botanical extracts or synthetic products or, more generally, taking food supplements to which promising slimming properties have been attributed.

A possible relationship is suggested here between the observed liver damage and a liver response which is to some extent physiological, but also anomalous or exacerbated by the excessive release of fat in periods of accelerated mobilisation of the adipose tissue. Thus, we propose that the excess of fatty acids captured by the liver in the presence of a limited metabolising capacity and/or re-exported triglycerides in sensitive people may increase the fat infiltration and the development of a fatty liver; in general, this is a minor and reversible disorder but if it continues it may cause an inflammatory progression to fatty liver disease: in other words, very serious liver damage.

This possibility is being analysed in light of the precedents of detected cases, the information on the toxicological properties of some food supplements and food products for particular nutritional uses relating to weight-control diets, the aetiology and factors determining fatty liver and the state of current knowledge on the metabolism of fats and the liver-adipose tissue interrelationship. The conclusion is that it is quite plausible that the cases observed may be due, at least in part, to the hepatic stress which, especially in more sensitive people, is caused by an excessive availability of fatty acids in response to conditions of increased fat breakdown and mobilisation of the fat stored in adipose tissue. The inability of these people to metabolise excess fatty acids, not even in a partial way (forming and exporting ketones), together with limited lipoprotein synthesis (VLDL) leads to fat being re-exported towards other tissues. All of this would lead to a metabolic alternative which is unbalancing and destabilising for liver homeostasis, and to the accumulation of excess triglycerides in the liver cells themselves (fatty liver). The excess of ketones in itself may also contribute to accentuating this anomalous response in these people due to its anorexiant nature, as it facilitates lower energy intake, and consequently increases the lipolytic processes and therefore liver capture and the fat infiltration of hepatocytes. In certain specific cases (such as those with greater susceptibility due to genetic or acquired reasons, or the insulin-resistant condition itself) the response may be even more severe and destabilising. In more extreme cases, conditions may even progress to clear fatty liver disease quadrants, whose characteristics may be assimilated (at least in part) with those described here and which would be reversible to a large extent once the triggering conditions (rapid weight-loss) disappear.

We recommend that this type of product carry a warning about the possible health risks associated with very rapid weight-loss.

Key words

Hepatotoxicity, weight-control diets, food supplements.

Antecedentes

Inicialmente, el Ministerio de Sanidad y Política Social tuvo conocimiento de la existencia de algunos casos de toxicidad hepática (es decir, dolencias en el hígado con manifestaciones diversas), presuntamente asociados al consumo de complementos alimenticios y a productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso. Estos productos se comercializan en España, y en otros muchos países, con la calificación de dietéticos, complementos alimenticios y alimentos, según los casos, a los que se atribuyen beneficios para adelgazar y mejorar el bienestar general del consumidor.

Según la legislación comunitaria, algunos productos dietéticos deben cumplir, entre otras, la normativa en cuanto a composición y etiquetado pero no es obligado notificar su puesta en el mercado. Otros productos dietéticos y todos los complementos alimenticios sólo requieren una notificación de inicio de comercialización en cualquiera de los 27 Estados miembros de la Unión Europea.

Los casos

Se han descrito dos casos ocurridos en Suiza e Israel de personas hospitalizadas por daño hepático, que carecían de factores de riesgo asociado (virus, consumo de alcohol, problemas de autoinmunidad o enfermedades de hígado hereditarias) pero que habían consumido con anterioridad simultáneamente de 3 a 17 productos, relacionados con dietas de control de peso durante diferentes periodos de tiempo (Elinav et al., 2007).

- En Suiza se detectaron doce casos entre 1998 y 2004 y en 10 de ellos se disponía de suficiente información como para admitir una (plausible) relación de causalidad entre la enfermedad y estos productos. La causalidad fue valorada como “cierta” en dos de ellos, “probable” en siete y “posible” en uno. La biopsia de los hígados (7/10) mostraba necrosis hepática, marcada infiltración linfocítica/eosinofílica y colestasis en cinco. Un paciente con daño hepático fulminante mostró hepatitis de células gigantes.
- En Israel se investigó a doce personas que sufrieron daño hepático agudo de origen desconocido que habían consumido estos productos. Tres pacientes después de superar el episodio volvieron a consumirlos y desarrollaron un segundo ataque hepático, demostrando así una inequívoca relación causa-efecto. Las biopsias de los pacientes mostraron una hepatitis activa, inflamación portal con eosinófilos, reacción ductular e inflamación parenquimal. Un paciente desarrolló un episodio sub-fulminante y dos fulminantes de fallo hepático.

En España, la mayoría de casos han tenido lugar entre 2003 y 2007. En este sentido, el SEFV (Servicio de Farmacovigilancia) ha recibido notificación de nueve casos de alteraciones hepáticas en las que algunos de los productos aludidos se consideraron sospechosos de producir alteraciones de las enzimas hepáticas y hepatitis. De estos nueve casos, cinco fueron recogidos y valorados por el Centro de Farmacovigilancia Regional del Principado de Asturias. Todos ellos fueron comunicados mediante notificación espontánea por el Hospital San Agustín (Avilés, Asturias). Tres de estos casos fueron comunicados en el año 2007, describiéndose un caso de hepatitis y dos de elevación de enzimas hepáticas. En los tres casos, se describió una evolución favorable al eliminar el tratamiento con los citados productos lo que indica una estrecha relación causa-efecto (Duque et al., 2007).

Los cuatro casos restantes notificados en España, fueron comunicados por el Grupo de Estudio de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos y fueron obtenidos de los centros hospitalarios colaboradores del Registro de Hepatotoxicidad de la Universidad de Málaga.

A nivel europeo, además de los casos citados anteriormente detectados en Suiza, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información acerca de un caso en Finlandia, siete en Francia, uno en Italia y seis en Islandia. Estos casos han sido referenciados en los últimos dieciséis años y han sido comunicados a la AEMPS tras una consulta efectuada por la misma a los responsables de farmacovigilancia de los demás Estados miembros.

Además de los casos posiblemente relacionados con el consumo de los productos anteriormente citados, Portugal notificó en abril de 2008 tres casos de pacientes con cuadro alérgico grave y antecedentes de consumo de un complemento nutricional. Ante esta comunicación, el Centro Nacional de Epidemiología, a petición de la AESAN, informó a los servicios de vigilancia de las Comunidades Autónomas solicitando además la notificación de casos compatibles con los comunicados por Portugal. En este sentido, se ha informado de cuatro casos que presentaron cuadro alérgico de cierta gravedad.

El análisis de estos casos y la información sobre sus circunstancias relacionadas no ha permitido establecer una relación de causalidad.

Evaluación toxicológica

Existe una gran variedad de productos de este tipo de venta legal en toda la Unión Europea destinados a ser utilizados en dietas hipocalóricas, como complementos alimenticios, bebidas energéticas, etc. Sus componentes son extractos de hierbas y/o ingredientes nutricionales: vitaminas, minerales, etc.

Una serie de preparados de los productos reseñados han sido remitidos a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), con objeto de considerar la posible toxicidad de los ingredientes declarados por el fabricante en cada uno de ellos.

Para facilitar el estudio, los productos se han clasificado agrupándolos en función de sus características. Para una mejor valoración se ha recogido para cada uno de los productos las indicaciones que aparecen en la etiqueta: modo de empleo, información nutricional, ingredientes y las advertencias de uso u otros datos de interés (CNA, 2008).

El informe (CNA, 2008) recoge también datos de los usos medicinales, efectos, contraindicaciones y datos toxicológicos (DL_{50} , mutagenicidad, teratogenicidad, etc.) de las hierbas que aparecen entre los ingredientes; así se encuentran:

1. Preparados destinados a ser consumidos como "sustitutivos de comida para control de peso".
2. Preparados destinados a ser consumidos como complemento alimentario; y entre ellos: a) complementos de vitaminas y minerales; b) complementos alimentarios con efectos nutricional o fisiológico.
3. Preparados con alto contenido en proteínas.
4. Preparados alimenticios.
5. Preparados líquidos.
6. Otros productos diversos.

Todas las hierbas que se declaran en los ingredientes de estos productos tienen tradición de uso con fines medicinales desde antiguo y están recogidas en la lista de plantas y preparados de plantas que EFSA elaboró en 2007 como seguras para uso alimentario (CNA, 2008) o no identificadas como tóxicas (EFSA, 2007). Sin embargo, se indica que existen pocos estudios sobre toxicidad crónica, efectos teratogénicos y en ocasiones las conclusiones que se recogen de los distintos estudios son claramente contradictorias.

De la evaluación individualizada de la toxicidad de los productos anteriormente citados se destaca que, según los datos recogidos sobre los compuestos que se declaran en las etiquetas, no se justifica la aparición de daño hepático, siempre y cuando sean consumidos a las dosis recomendadas, aun destacando la limitada información de que se dispone en muchos casos, información a veces contradictoria, el desconocimiento de posibles efectos sinérgicos entre diferentes principios activos, la falta de información sobre efectos a largo plazo, etc.

Se destaca que algunas personas pueden presentar reacciones de hipersensibilidad que pueden derivar en daño hepático. Tampoco se descartan identificaciones erróneas de la especie botánica, que la concentración de los principios activos sea variable en función de las características ambientales del cultivo, o posibles adulteraciones y contaminaciones químicas o biológicas.

En suma, los datos disponibles no justifican los efectos observados pero no se descartan reacciones determinadas por una incrementada sensibilidad individual al agente –o agentes o factores, diríamos también– que fueran responsables de tales efectos.

El CNA (Centro Nacional de Alimentación de la AESAN) ha realizado análisis de varias muestras de algunos de estos productos para poder evaluar su posible toxicidad. En concreto, se han analizado parámetros como: contenido de arsénico, aflatoxina B1, aminas biógenas, citotoxicidad y toxicidad oral aguda. Respecto a las aminas biógenas, solo se ha detectado Tiramina en una concentración de 6 mg/kg en uno de ellos.

En lo que respecta a la citotoxicidad, se concluyó que la muestra analizada solo presentaba efecto citotóxico a concentraciones muy elevadas, que en ningún caso cabe esperar que se alcancen a través de un consumo normal del citado producto. Por último los análisis realizados indicaron que, en lo respecta a la toxicidad oral aguda, la muestra analizada no produjo toxicidad manifiesta en animales.

Posible relación entre los efectos indeseables de algunos complementos alimenticios y productos alimenticios destinados a una alimentación especial relacionados con dietas de control de peso y la acelerada movilización de las reservas grasas en procesos de adelgazamiento incontrolado

Ya se ha comentado que el análisis de los casos y la información sobre sus circunstancias relacionadas no ha permitido establecer una relación de causalidad; los consumidores consumen productos diversos y, más que los productos concretos, pudieran incidir los hábitos o las combinaciones de diversos productos de la misma marca, o su combinación con otros y, en general, diversos factores que de un modo u otro el consumidor de estos productos puede percibir que su práctica o consumo está en consonancia con sus objetivos.

De hecho una de las primeras constataciones en las conclusiones del informe toxicológico referido

anteriormente (CNA, 2008) ha sido que “los productos referenciados están destinados a mejorar el bienestar general y/o obtener un peso ideal”.

Cabe considerar las diferentes posibilidades en el metabolismo lipídico, de las grasas de reserva en particular, y su posible respuesta anómala ante un exceso de movilización de las reservas.

1. Aspectos de interés en el metabolismo de las grasas

La mayor parte de los lípidos se encuentran en forma de triacilgliceroles o triglicéridos (TG); de hecho el término grasa, o grasa neutra, se refiere a esta clase más abundante de lípidos. Dichas grasas están localizadas principalmente en el tejido adiposo, concretamente en unas células especializadas, los adipocitos. Las grasas constituyen la forma más eficiente de almacenar energía, ya que proporcionan la mayor cantidad de calorías por gramo. En concreto, la grasa tiene un contenido calórico unas seis veces superior al de los hidratos de carbono, a igualdad de peso, debido a que la grasa está más reducida y se almacena en forma anhidra. El tejido adiposo de un hombre normal de 70 Kg contiene alrededor de 15 Kg de grasa, lo cual representa unas 140.000 kilocalorías: energía suficiente para mantener la vida durante unos 3 meses. Sin embargo, el tejido adiposo no es únicamente un depósito pasivo de almacenaje de energía, sino que, después del hígado, es un tejido muy importante en el mantenimiento de la homeostasia metabólica (Fischer-Posovszky et al., 2007) (Scherer, 2006) (Palou et al., 2008).

Los TG almacenados proceden de dos orígenes principales: la alimentación y la síntesis de novo, que se produce principalmente en el hígado. Los lípidos que ingerimos en la dieta, principalmente TG, son hidrolizados en el intestino, absorbidos por las células epiteliales del intestino y reconvertidos a TG. Estos TG son transportados a otros tejidos (tejido adiposo, músculo esquelético, etc.) como componentes de los quilomicrones (CM) y son hidrolizados por acción de la enzima endotelial lipoproteína lipasa (LPL). En la circulación se encuentran también otros tipos principales de lipoproteínas: las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y las HDL (lipoproteínas de alta densidad). Las VLDL tienen un metabolismo similar al de los CM, si bien su origen es hepático y transportan TG endógenos. Las LDL transportan principalmente colesterol a los tejidos, siendo captadas por endocitosis mediada por receptores de LDL. Las HDL recogen el colesterol en exceso de otras lipoproteínas de la sangre y de membranas celulares y lo transportan hasta el hígado. Diversas condiciones dietéticas o defectos genéticos en el metabolismo del colesterol pueden conducir a aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

El hígado sintetiza diariamente del orden de 25 a 50 g de TG y cantidades menores de otros lípidos. Estos lípidos se incorporan a las VLDL, que son liberadas a la circulación sistémica por exocitosis (Figura 1). Estas lipoproteínas tienen un elevado contenido en TG, al igual que los CM, pero son mayoritariamente de origen endógeno.

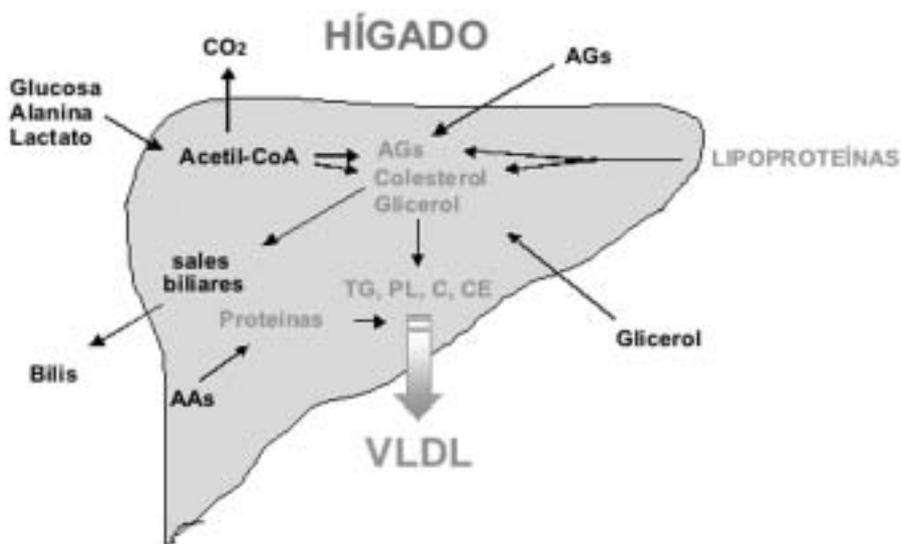


Figura 1. Metabolismo hepático y producción de VLDL. Abreviaciones: AGs (ácidos grasos), AAs (aminoácidos); TG (triacilglicérol); PL (fosfolípidos); C (colesterol); CE (colesterol esterificado).

2. Lipogénesis y lipólisis

Los adipocitos almacenan energía en forma de TG durante periodos de exceso calórico (lipogénesis) y los movilizan (lipólisis) en los casos en que el consumo energético sobrepasa la ingesta calórica, para compensar la deficiencia y proporcionar el combustible metabólico necesario. En condiciones normales, cuando abundan los nutrientes y la glucemia es relativamente alta, los ácidos grasos sintetizados por el hígado (o los procedentes de la dieta) son esterificados y almacenados como TG en el tejido adiposo. Cuando la glucemia disminuye, los TG del tejido adiposo son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol, que así pueden ser utilizados como combustible por diversos órganos y tejidos, o ser captados por el hígado para su transformación en glucosa (el glicerol) o en cuerpos cetónicos (los ácidos grasos), combustibles que vuelven al torrente circulatorio para su distribución a los tejidos que los consumen.

Cuando las hormonas señalan que existe una necesidad de energía metabólica se movilizan las reservas de TG almacenados en el tejido adiposo, y los ácidos grasos resultantes son transportados a través de la sangre a diversos tejidos para su utilización (Figura 2). Este proceso se desencadena principalmente por acción de las hormonas adrenalina y glucagón, que activan la adenilato ciclasa de la membrana plasmática de los adipocitos, produciendo un aumento de la concentración intracelular de AMPc. La insulina, por el contrario, antagoniza los efectos de las hormonas lipolíticas inhibiendo actividades enzimáticas como la de la lipasa sensible a hormonas, por lo que en condiciones de hipoglucemia se favorece la acción de las hormonas lipolíticas debido a la falta de insulina.

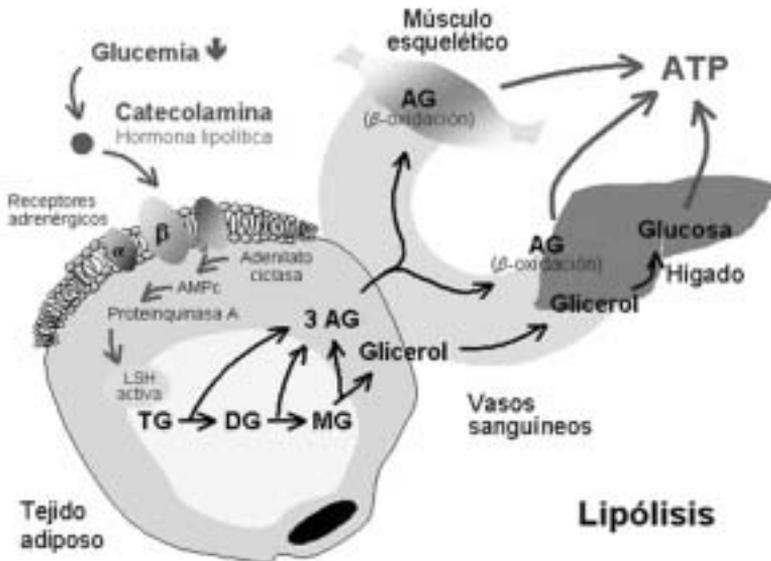


Figura 2. Proceso de lipólisis mediado por hormonas lipolíticas. Abreviaciones: LSH (lipasa sensible a hormonas); TG (triacilglicerol); DG (diacilglicerol); MG (monoacilglicerol); AG (ácidos grasos).

Los ácidos grasos libres resultantes de la hidrólisis de los TG difunden desde los adipocitos a la sangre, donde se unen a la albúmina sérica para ser transportados a los diversos tejidos (hígado, músculo, corazón, etc.).

Utilización de los ácidos grasos

Los ácidos grasos libres son oxidados en las células mediante una vía metabólica denominada β -oxidación, que tiene lugar en las mitocondrias (Mathews et al., 2002). Dado que la membrana interna mitocondrial es impermeable a los ácidos grasos libres de cadena larga, y a los acil-CoA, debe intervenir un sistema de transporte específico, en el que participa un transportador específico, la carnitina. El proceso de entrada de los grupos acilo al interior de las mitocondrias es un paso limitante de la velocidad de oxidación de los ácidos grasos. Es decir, en el hígado, las moléculas de acil-CoA formadas en el citosol pueden seguir dos rutas principales: a) entrar en la β -oxidación y por tanto oxidarse, por lo cual necesitan entrar en la mitocondria, o bien b) convertirse en TG o en fosfolípidos que se incorporan a las VLDL que el hígado sintetiza, proceso que tiene lugar en el citosol.

La β -oxidación es un proceso metabólico de oxidación de los ácidos grasos que consiste en la liberación secuencial de fragmentos de 2 átomos de C en forma de acetil-CoA, a partir del extremo carboxilo de la cadena de ácido graso, produciéndose la rotura entre los carbonos alfa y beta.

Formación y utilización de cuerpos cetónicos

El acetil-CoA formado en el hígado durante la oxidación de los ácidos grasos puede entrar en el ciclo de Krebs, o bien puede convertirse en cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona). El acetoacetato y el β -hidroxibutirato serán utilizados en tejidos extrahepáticos (cerebro, músculo, corteza renal, etc.) como fuente energética, siendo convertidos de nuevo en acetil-CoA y oxidados en el ciclo de Krebs.

En condiciones de fuerte restricción calórica o ayuno prolongado, o de diabetes mellitus no tratada, donde predomina el metabolismo lipídico, se da una sobreproducción de cuerpos cetónicos que lleva asociados diversos problemas médicos. El aumento de los niveles sanguíneos de acetoacetato y β -hidroxibutirato (que se produce en estos casos si la síntesis supera la velocidad de utilización por los tejidos extrahepáticos), conduce a una cetosis y una acidosis (cetoacidosis). En individuos sujetos a dietas muy bajas en calorías, las grasas almacenadas en el tejido adiposo constituyen la fuente principal de energía.

3. Biosíntesis de triglicéridos o triacilgliceroles. Lipogénesis

Las grasas o TG se sintetizan en casi todos los tejidos de mamíferos cuando las condiciones energéticas son favorables, pero principalmente en el tejido adiposo, donde se depositan como reserva hasta que llega el momento de su movilización (Mathews et al., 2002). Los ácidos grasos que se emplean para la síntesis de TG pueden proceder de la dieta o pueden ser sintetizados en el hígado (Figura 3).

La lipogénesis está controlada por una serie de mecanismos, incluyendo efectores alostéricos, modificación covalente y disponibilidad de sustrato, pero también está controlada por hormonas lipogénicas. La principal hormona reguladora de la lipogénesis es la insulina, hormona lipogénica por excelencia que promueve la entrada de glucosa en el adipocito y, por consiguiente, la lipogénesis, permitiendo así el almacenamiento de TG en estas células. Además, la insulina también ejerce un fuerte efecto antilipolítico, inhibiendo la actividad de la principal enzima lipolítica, la lipasa sensible a hormonas.

4. Conexión hígado-adiposo en el metabolismo glucídico

En la figura siguiente se esquematiza la conexión entre el hígado y el tejido adiposo por lo que hace referencia al metabolismo lipídico.

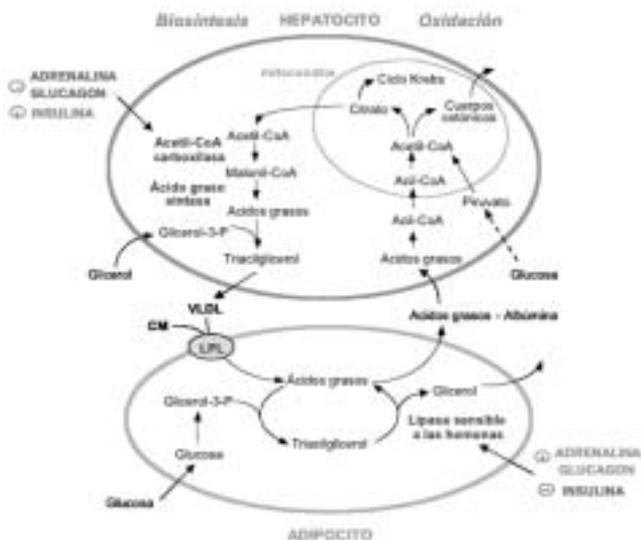


Figura 3. Esquema conjunto del metabolismo lipídico en el hígado y el tejido adiposo. Abreviaturas: CM (quilomicrones); VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad); LPL (lipoproteína lipasa). Adaptado de (Voet et al., 2007).

Pérdidas rápidas de peso e inflamación hepática

La enfermedad de hígado graso puede variar desde solo “hígado graso” (esteatosis) hasta un hígado graso con inflamación (esteatohepatitis). La enfermedad hepática no dependiente de alcohol es pues la inflamación grasa del hígado cuando no es debida a un excesivo consumo de alcohol. Se relaciona con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico y puede desencadenarse por tratamientos o procesos dirigidos a otras situaciones de resistencia a la insulina, como la pérdida de peso o el tratamiento con fármacos antidiabéticos. De hecho, la esteatohepatitis no alcohólica es la forma más extrema de este tipo de enfermedad, mimetiza la hepatitis alcohólica y se considera como la principal causa de cirrosis de origen desconocido, pues no se acaba de comprender bien el proceso.

La NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*) fue descrita por primera vez en 1980. En el estudio se describe que las biopsias se caracterizan por la presencia de cambios súbitos en los depósitos grasos, con evidencias de hepatitis lobular, necrosis focal, con variadas infiltraciones de tipo inflamatorio, en varios casos con cuerpos de Mallory, y evidencias de fibrosis en la mayor parte de las biopsias. En estos casos se trataba de pacientes con obesidad moderada, muchos con diabetes y colestasis y fueron frecuentes como rasgos clínicos la presencia de hepatomegalia y anomalías suaves de la función hepática (Ludwig et al., 2006) (Ludwig et al., 1980).

Sin embargo, en realidad, el término médico para un hígado graso es esteatosis (grasa) hepática (hígado) y, en principio se considera una condición relativamente benigna, caracterizada por depósitos de grasa en los hepatocitos (células hepáticas). Es una condición reversible que, en principio, no tiene potencial para dar lugar a cirrosis, fallo hepático o cáncer hepático. Sin embargo, puede progre-

sar a esteatohepatitis (inflamación) y necrosis hepática (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*) (NASH) que es cuando el hígado graso ha progresado a algo peor, con inflamación (esteatohepatitis) y necrosis hepática. La NASH ya es considerada una enfermedad hepática con el potencial de causar cirrosis, fallo hepático y cáncer hepático.

Desde luego están claros los efectos beneficiosos en general de una importante pérdida de peso, como por ejemplo los conseguidos con cirugía bariátrica (Mattar et al., 2005), que se cree vienen mediados por una mejora de la sensibilidad a la insulina, con una menor infiltración e inflamación y en definitiva una acción revertidora de la fibrosis y la cirrosis.

Sin embargo, son habituales, y creemos que fundamentadas, las recomendaciones sobre que la reducción del peso corporal (por ejemplo, para combatir el sobrepeso) debe hacerse de modo progresivo, por ejemplo menos de 1 kg por semana, ya que una reducción de peso excesivamente rápida puede producir daños hepáticos, especialmente en personas sensibles.

Conclusiones del Comité Científico

La capacidad del hígado para metabolizar grasa es muy elevada, pero puede verse limitada por muy diversos factores. Si un exceso de grasa, de ácidos grasos que llegan al hígado, no puede ser metabolizado (generando energía en la beta-oxidación, derivando productos de su oxidación parcial, como cuerpos cetónicos exportables a tejidos periféricos) o el exceso de grasa no puede ser reexportado, lo que puede hacer el hígado es guardar esa grasa, dando lugar a un hígado graso. Y estos cambios pueden tener lugar ya en los primeros días de una restricción energética drástica, hay además más inapetencia y se genera un círculo vicioso de más movilización grasa y daño hepático.

Un fallo en la adaptación a un balance energético negativo implica en realidad a todos los tejidos más implicados en el metabolismo energético. Las reservas de grasa periféricas están en mejores condiciones para movilizarse en condiciones de resistencia a la insulina.

Si se analizan las posibilidades de destinos metabólicos descritos en la sección relativa a las pérdidas rápidas de peso e inflamación hepática de este informe, se deduce que las consecuencias de una excesivamente rápida movilización de los depósitos grasos y la consecuentemente aumentada captación por el hígado son varias; pero cabe destacar a nuestros efectos:

1. Una tendencia a la deposición de triglicéridos, relevante para el desarrollo de un hígado graso.
2. Un incremento en la producción de cuerpos cetónicos, importante en relación con la resistencia a la insulina, e importante también como agentes anorexigénicos que pueden reforzar una menor ingesta calórica y, por tanto, más movilización de grasa, reforzando todo el proceso anterior.
3. El aumento de la producción/liberación de lipoproteínas a la sangre, afectando a los niveles circulantes de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos.

Los dos primeros puntos nos llevan a que las condiciones frecuentes en los consumidores de este tipo de productos son compatibles con casos concretos de daño hepático, en personas sensibles; desequilibrio que sería, en principio y más frecuentemente, de carácter benigno pero que en casos individuales podría progresar a procesos de infiltración inflamatoria como los descritos, y hepatitis severa. Por otro lado, la incapacidad de metabolizar apropiadamente el exceso de ácidos grasos podría acompañarse de un efecto anorexigénico, causado por la acción central de los cuerpos cetónicos, efecto que

reforzaría la respuesta anómala al facilitar una menor ingesta energética, una lipólisis aun más exacerbada y así contribuir a instaurar una condición estresante para el hígado, consistente en un exceso de grasa difícilmente manejable y que se canalizaría en parte como infiltraciones de grasa en los adipocitos. Junto a ello, pudieran generarse complicaciones adicionales por el aumento de la producción/liberación hepática de lipoproteínas a la sangre, afectando a los niveles circulantes de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos circulantes.

Tampoco se descarta que en los casos en los que en la composición figuran plantas, se produzcan identificaciones erróneas de la especie botánica, que la concentración de los principios activos sea variable en función de las características ambientales del cultivo, posibles adulteraciones y contaminaciones químicas o biológicas o reacciones debidas a una incrementada sensibilidad individual a los agentes o factores, que fueran responsables de tales efectos adversos.

Por tanto, sería recomendable que los consumidores de ciertos complementos alimenticios y productos alimenticios destinados a una alimentación especial asociados a dietas de control de peso conocieran los posibles riesgos para la salud relacionados con las pérdidas aceleradas de peso, especialmente cuando el consumo de estos productos se combina con una dieta hipocalórica y con una limitada capacidad de metabolización hepática.

Referencias

- CNA (2008). Informe del Centro Nacional de Alimentación (CNA). Evaluación toxicológica de complementos alimenticios remitidos a la Subdirección General de Coordinación Científica.
- Duque, J.M., Ferreiro, J., Salgueiro, E. y Manso, G. (2007). Hepatotoxicidad relacionada con el consumo de productos adelgazantes a base de plantas. *Medicina Clínica*, 128 (6), pp: 237-239.
- EFSA (2007). European Food Safety Authority. Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. Guidance document of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-233).
- Elinav, E., Pinsker, G., Safadi, R., Pappo, O., Bromberg, M., Anis, E., Keinan-Boker, L., Broide, E., Ackerman, Z., Kaluski, D.N., Lev, B. y Shouval, D. (2007). Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 47, pp: 514-520.
- Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M. y Hochberg, Z. (2007). Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm. Metab. Res.*, 39, pp: 314-321.
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B. y Oh, B.J. (2006). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21(1 Pt 1), pp: 14.
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B. y Oh, B.J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 55. PMID 7382552).
- Mathews, C.K., van Holde, K.E. y Ahern, K.G. (2002). Bioquímica. Addison Wesley Longman, Inc., Madrid.
- Mattar, S.G., Velcu, L.M., Rabinovitz, M., Demetris, A.J., Krasinskas, A.M., Barinas-Mitchell, E., Ramanathan, G.M., Taylor, D.S. y Schauer, P.R. (2005). Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. *Ann. Surg.*, 242 (4), pp: 610-620.
- Palou, A., Picó, C., Bonet, L., Serra, F., Oliver, P., Rodríguez, A. y Ribot, J. (2008). Las grasas en la alimentación. Ed. Flora, en prensa (2008).
- Scherer, P.E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55, pp: 1537-1545.
- Voet, D., Voet, J.G. y Pratt, C.W. (2007). Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular. Editorial médica Panamericana, Madrid.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Agencia
Española de
Seguridad
Alimentaria y
Nutrición