

# Declaraciones consensuadas del Workshop “PROBIÓTICOS Y SALUD. EVIDENCIA CIENTÍFICA”

Madrid, 18 de diciembre de 2009

- 1 Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador.
- 2 Las sustancias “constituyentes de” o “producidas por” microorganismos no deben considerarse probióticos aun cuando tengan efectos biológicos saludables.
- 3 Para que un microorganismo sea calificado de probiótico es imprescindible demostrar científicamente que produce efectos beneficiosos en la salud del hospedador.
- 4 Los efectos beneficiosos para la salud deben demostrarse mediante estudios realizados en población humana con metodología científica adecuada.
- 5 Los estudios de laboratorio o en modelos animales son un requisito imprescindible antes de realizarlos en población humana, y proporcionan información sobre mecanismos de acción, pero por sí mismos no son prueba suficiente de eficacia en salud humana.
- 6 Los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie.
- 7 Una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta (por ejemplo, prevención de diarrea) no es necesariamente válida para otras indicaciones (por ejemplo, prevención de alergia).
- 8 La eficacia de algunas cepas probióticas está ampliamente documentada para indicaciones concretas de salud gastrointestinal (por ejemplo, algunos tipos de diarrea, estreñimiento, intestino irritable, inflamación intestinal).
- 9 Existen cepas probióticas con eficacia demostrada para indicaciones concretas sobre el sistema inmune (por ejemplo, prevención de infecciones).
- 10 Las evidencias científicas observadas sobre un tipo de población no son extrapolables a otra población que varíe en edad (niños y ancianos) o en estado fisiológico (por ejemplo, gestación y lactancia).

1. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador.

Esta definición, que fue propuesta en el marco de un informe de consulta a expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS<sup>1</sup>, se encuentra ampliamente establecida en la bibliografía, siendo la más referenciada desde su primera publicación. En general, aspectos tales como viabilidad de los microorganismos, administración oral y efecto beneficioso demostrado para la salud tras su consumo, son criterios permanentes en la mayoría de las definiciones que se han propuesto para probióticos. Aunque no esté reflejado explícitamente, la definición también implica que los probióticos mantengan activa su capacidad beneficiosa cuando alcanzan los lugares donde interactúan con el hospedador y que explican sus mecanismos de acción. La definición también hace referencia a que la viabilidad de los probióticos debe mantenerse durante la vida útil del producto en el que se administran, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

2. Las sustancias “constituyentes de” o “producidas por” microorganismos no deben considerarse probióticos aun cuando tengan efectos biológicos saludables.

Algunos mecanismos de acción relativos al efecto beneficioso de probióticos incluyen, entre otros, la liberación de enzimas microbianas en el intestino (p. ej.  $\beta$ -galactosidasa que hidroliza la lactosa presente en los alimentos), la secreción de proteínas y las proteínas extracelulares u otras macromoléculas asociadas a las envolturas microbianas que interactúan con receptores de reconocimiento de patrones en las células del hospedador<sup>2</sup> o la producción de metabolitos o péptidos con actividad antimicrobiana (p. ej. bacteriocinas). Aunque están relacionadas con los mecanismos de acción por los que los microorganismos probióticos ejercen su efecto beneficioso en el hospedador, estas sustancias no deben considerarse en sí mismas como probióticos, ya que no son organismos vivos o viables. De igual manera, las capacidades metabólicas aportadas por la microbiota intestinal residente o autóctona de las que carecen las células intestinales humanas, como son la degradación de componentes no digeribles de la dieta, metanogénesis, gluconeogénesis, destoxificación de xenobióticos o la biosíntesis de aminoácidos esenciales, vitaminas e isoprenoides, no les confieren a estos microorganismos la categoría de probióticos.

3. Para que un microorganismo sea calificado de probiótico es imprescindible demostrar científicamente que produce efectos beneficiosos en la salud del hospedador.

La capacidad de producir un efecto beneficioso para la salud es la propiedad esencial que caracteriza a un probiótico. En el contexto de la sociedad del siglo XXI, es evidente que los efectos sobre la salud pueden y deben estar verificados por métodos científicos que avalen y garanticen la eficacia y seguridad del agente que los produce. Por tanto no son aceptables las alegaciones sobre salud que no se fundamentan en datos científicos<sup>3</sup>. En consecuencia es necesario que exista evidencia científica que demuestre que el consumo de un microorganismo determinado produce un efecto saludable concreto para acreditar su categoría de probiótico.

4. Los efectos beneficiosos para la salud deben demostrarse mediante estudios realizados en población humana con metodología científica adecuada.

Los métodos usuales para mostrar evidencia científica de un efecto fueron revisados tanto por el grupo de expertos de OMS y FAO<sup>1</sup> como por los grupos de trabajo de PASSCLAIM<sup>3</sup>, de tal modo que esas dos publicaciones ofrecen una visión amplia sobre el tema. Existe consenso unánime sobre el concepto de que no hay prueba final sobre un efecto de salud si no se ha confirmado su eficacia en individuos de la misma especie para la que se propone su uso. Por tanto, los probióticos que se proponen para la salud humana deben haber demostrado eficacia en estudios con individuos humanos.

1. FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. En "FAO Food and Nutrition Paper 85", 2006, ISBN 92-5-105513-0. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/tao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.

2. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8 (3):171-184.

3. Aggett PJ, Antoine JM, Asp NG, Bellisle F, Contor L, Cummings JH, Howlett J, Müller DJ, Persin C, Pijls LT, Rechkemmer G, Tuijelaars S, Verhagen H. PASSCLAIM: consensus on criteria. *Eur J Nutr.* 2005 Jun;44 Suppl 1:15-30.

5. Los estudios de laboratorio o en modelos animales son un requisito imprescindible antes de realizarlos en población humana, y proporcionan información sobre mecanismos de acción, pero por sí mismos no son prueba suficiente de eficacia en salud humana.

La necesidad ineludible de demostrar eficacia y seguridad en estudios realizados con individuos humanos no debe inducir a pensar que los estudios de laboratorio o en modelos animales son superfluos o incluso inútiles. En el caso de los probióticos, siempre es necesario partir de una caracterización adecuada del microorganismo que se pretende seleccionar para su uso en aplicaciones humanas. La caracterización adecuada del microorganismo según las recomendaciones del grupo OMS/FAO<sup>4</sup> debe incluir su identificación a nivel de género, especie y cepa por métodos fenotípicos (propiedades biológicas expresadas in vitro) y genotípicos (secuenciación de sus genes, especialmente de fragmentos del gen 16SrRNA, y descripción de métodos para su identificación en medios biológicos por técnicas específicas incluyendo técnicas de 'fingerprinting' como PFGE o similares) y depósito de la cepa en colecciones reconocidas internacionalmente. La caracterización adecuada y los estudios de seguridad en modelos animales son requisitos necesarios antes de su empleo en población humana. Los estudios de laboratorio y en modelos animales son además muy convenientes para entender e ilustrar los mecanismos de acción de un efecto sobre la salud humana.

6. Los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie.

Una cepa microbiana se define por las distintas propiedades y características que la diferencian de otros microorganismos de su especie, abarcando propiedades fenotípicas (morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, ecológicas, etc.), estructurales (membrana citoplasmática, pared celular, cápsula, etc.) y genéticas (ADN, ARN). Las cepas que resulten de nuevos aislamientos microbianos deben evaluarse para demostrar un efecto beneficioso, independientemente de que correspondan a una especie en la que se ha descrito alguna cepa probiótica. El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha permitido identificar diferentes estructuras celulares y moléculas efectoras que son cepa-dependientes y que están relacionadas con las interacciones específicas entre los microorganismos probióticos y las células del hospedador<sup>4</sup>. Algunas características cepa-dependiente descritas son, entre otras, la producción de adhesinas y de exopolisacáridos, relacionados con la permanencia de probióticos en el intestino, la actividad inmunomoduladora y la producción de bacteriocinas. Adicionalmente, el carácter específico de cepa de los probióticos hace necesario el desarrollo de huellas genéticas que permitan determinar, además de la viabilidad en los productos en que se administran, la autenticidad de los microorganismos que sean declarados como probióticos.

7. Una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta (por ejemplo, prevención de diarrea) no es necesariamente válida para otras indicaciones (por ejemplo, prevención de alergia).

Las cepas con categoría de probiótico, dependiendo de sus características, pueden ser eficaces sobre una patología determinada u otra. Es el caso de *Lactobacillus rhamnosus* GG cuya utilidad se ha demostrado en múltiples estudios para el tratamiento de la gastroenteritis pediátrica y diarreas asociadas a tratamiento con antibióticos<sup>5,6,7</sup>. Sin embargo, no hay recomendaciones para el uso de esta cepa en otras situaciones como prevención de las infecciones genitourinarias<sup>8</sup>. Los estudios aleatorizados de intervención con *L. rhamnosus* GG y controlados con placebo, realizados para contrastar la capacidad preventiva sobre el desarrollo de eczema y sensibilización atópica en niños con riesgo, han dado lugar a resultados contradictorios en cuanto a la prevención de eczema, en general, y negativos en cuanto a la prevención de eczema con sensibilización atópica, en particular<sup>9,10,11,12</sup>.

8. La eficacia de algunas cepas probióticas está ampliamente documentada para indicaciones concretas de salud gastrointestinal (por ejemplo, algunos tipos de diarrea, estreñimiento, intestino irritable, inflamación intestinal).

Una de las principales áreas de aplicación de probióticos ha sido la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Hay amplia evidencia científica que documenta la eficacia de determinadas cepas probióticas en procesos agudos del aparato digestivo. Algunas de estas indicaciones ya forman parte de la práctica clínica. En cambio el uso de probióticos o prebióticos en procesos gastrointestinales crónicos es mucho más limitado. Recientemente la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) publicó una guía práctica sobre el uso de probióticos y prebióticos en gastroenterología<sup>13</sup>. La guía de la WGO fue elaborada por un grupo internacional de expertos y traducida a distintos idiomas, de modo que está disponible en la página web de la organización en su versión en inglés, francés, español, portugués, ruso y chino-mandarín. Es interesante resaltar que la guía clínica incluye una tabla de indicaciones precisas que pueden tratarse con cepas probióticas determinadas, evitando por tanto recomendaciones generalizadas que no tienen fundamento científico.

4. Kleerebezem M, Vaughan EE. Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: Molecular approaches to study diversity and activity. *Ann Rev Microbiol*. 2009; 63:269-290.

5. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics*, 1999, 135(5): 564-568

6. NASPGHAN Nutrition Report Committee. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:550-7. Disponible en <http://www.naspgghan.org/userassets/Documents/pdf/PositionPapers/probiotics.pdf>

7. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Mišak Z, Kolaček S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Clinical Nutrition*, In Press, Corrected Proof, Available online 5 November 2009

8. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006;66(9):1253-61.

9. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9.

10. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1019-21.

11. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e850-6.

12. Salfeld P, Kopp MV. Probiotics cannot be generally recommended for primary prevention of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jul;124(1):170; author reply 170-1.

13. World Gastroenterology Organization. Global Guideline 'Probiotics and Prebiotics in Gastroenterology'. <http://www.worldgastroenterology.org>

## 9. Existen cepas probióticas con eficacia demostrada para indicaciones concretas sobre el sistema inmune (por ejemplo, prevención de infecciones).

Se acepta en la actualidad, y se ha demostrado por experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*, que las cepas probióticas interactúan con el sistema inmunológico del hospedador<sup>14</sup>. Por ejemplo, la formulación de múltiples especies contenidas en el preparado probiótico VSL#3 ha mostrado un efecto antiinflamatorio beneficioso en ratones por una estimulación local de respuestas epiteliales inmunes innatas (aumento de la síntesis de TNF- $\alpha$  epitelial y restablecimiento de la permeabilidad intestinal)<sup>15</sup>.

Algunos efectos sobre el sistema inmune que cuentan con numerosas evidencias científicas obtenidas de estudios de intervención en humanos incluyen:

### Modulación de la activación de la fagocitosis.

*Lactobacillus johnsonii* La1 puede limitar la inflamación crónica de bajo grado debida a sobrecrecimiento bacteriano intestinal en personas mayores disminuyendo la fagocitosis<sup>16</sup>. *L. rhamnosus* HN001 ha mostrado capacidad para modular la inmunidad celular innata aumentando la capacidad fagocítica de células polimorfonucleares (PMN) y monocitos, así como un incremento de la actividad de las células *natural killer* (NK) en personas adultas o mayores<sup>17,18</sup>. Lo mismo se ha puesto de manifiesto para *Bifidobacterium lactis* HN019, aunque los dos estudios que lo han documentado han sido realizados con un pequeño número de individuos<sup>19,20</sup>.

### Efecto coadyuvante en vacunas.

En estudios de expresión de marcadores de activación y producción de citoquinas en cultivos *in vitro* de células dendríticas (derivadas de monocitos) y células T cocultivadas con distintas especies de lactobacilos (*L. johnsonii*, *L. reuteri*, *L. gasseri*), se ha demostrado que las células dendríticas así activadas secretan interleuquina (IL)-12 e IL-18 y polarizan la respuesta de los linfocitos hacia un tipo de respuesta Th1 al inducir la secreción de interferon (IFN)- $\gamma$  pero no de IL-4 o IL-13<sup>21</sup>. Lo mismo se ha observado con *L. fermentum* CECT5716 ya que su administración junto a la vacunación antigripal mejora la respuesta Th1 y la producción de anticuerpos<sup>22</sup>. Asimismo, la leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN 014 001 y fermentos del yogur también ha demostrado el efecto coadyuvante en vacunas frente a la gripe estacional<sup>23</sup>.

### Frente a la severidad de las infecciones invernales comunes.

Aunque son varios los estudios de intervención con probióticos que han puesto de manifiesto este efecto positivo para la salud, no se puede atribuir a una única especie o cepa, ya que las diversas evidencias proceden, bien de estudios que emplean combinaciones de especies bacterianas, bien de estudios que emplean una sola cepa como *L. johnsonii* La1<sup>25</sup> pero que convendría fueran replicados de forma independiente en un segundo estudio.

## 10. Las evidencias científicas observadas sobre un tipo de población no son extrapolables a otra población que varíe en edad (niños y ancianos) o en estado fisiológico (por ejemplo, gestación y lactancia).

Son numerosos los estudios que han tratado de demostrar la eficacia y seguridad de las bacterias probióticas en distintos grupos de población y estados fisiológicos. Los estudios que han demostrado evidencias científicas de los probióticos solo pueden ser atribuidos a la/las cepas analizadas en cada tipo de población estudiada y no se pueden generalizar a todas las poblaciones y estados fisiológicos<sup>26</sup>. Las diferencias anatómicas y fisiológicas (no solo en la microbiota intestinal) entre los niños, adultos y ancianos en población sana son significativas, por lo que cada estudio normalmente ha tratado de demostrar la eficacia de las bacterias probióticas en un tipo de población específica. Lo mismo ocurre con estados fisiológicos concretos como la gestación y la lactancia. En cualquier caso, los meta-análisis que han incluido diferentes grupos de población han encontrado efectos diferentes no extrapolables. En este sentido, un meta-análisis realizado por Sazawal y cols<sup>27</sup> mostró que el uso de los probióticos para la prevención de diarrea aguda es más eficaz en los niños que en los adultos. Por lo tanto, no todos los probióticos (ni la combinación de los mismos) actúan de igual forma en un grupo de población que en otro, ni en un estado fisiológico concreto, por lo que es necesario demostrar sus efectos en estudios bien diseñados para cada situación.

14. Corthesy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross-talk between probiotic host immune system. *J Nutr* 2007; 137:781S-90S.

15. Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):454-9.

16. Schiffrin EJ, Parlesak A, Bode C, Bode JC, Grathwohl D, Guigoz Y. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. *Br J Nutr* 2009 Apr;101(7):961-6.

17. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:149-56.

18. Gill HS, Cross ML, Rutherford KJ, Gopal PK. Dietary probiotic supplementation to enhance cellular immunity in the elderly. *Br J Biomed Sci* 2001;58(2):94-6.

19. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 2000 Mar;54(3):263-7.

20. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nu*. 2001 Dec;74(6):833-9

21. Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WK, Ruthe G, Demmin G.L., Warfield K.L, Bavari S, and Klaenhammer TR. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:2880-2885.

22. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, Rodriguez JM, Xaus J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23:254-60.

23. Boge T, Rémyguy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*. 2009 Sep 18;27(41):5677-84.

24. De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeier J. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B-bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005. Aug;24(4):481-91

25. Fukushima Y MS, Yamano T, Kaburagi T, Iino H, Ushida K, Sato K. Improvement of nutritional status and incidence of infection in hospitalized enterally fed elderly by feeding of fermented milk containing probiotic *Lactobacillus johnsonii* La1(NCC533). *Br J Nutr* 2007; 98:969-77.

26. Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probiotics and prebiotics in clinical practice. *Nutr Hosp*. 2007;22(2):26-34. Review.

27. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:374-82.

## Firmantes del Consenso

1. Guillermo Álvarez Calatayud. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid;
2. Rebeca Arroyo Rodríguez. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Madrid;
3. Rosa Aznar Novella. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (CSIC, Valencia) y Universidad de Valencia (UVEG);
4. Fernando Azpiroz. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona;
5. Begoña Bartolomé Sualdea. Instituto de Fermentaciones Industriales. CSIC. Madrid;
6. Miguel Bixquert. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia;
7. Juan Borrero del Pino. UCM;
8. Mar Calvo Terrades. CAP Peralada. Girona;
9. Cristina Campanero Pintado. UCM;
10. M<sup>a</sup> Cristina Castellote Bargallo. Universidad de Barcelona (UB). Barcelona;
11. August Corominas. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Barcelona;
12. María Lourdes de Torres Aured. Hospital de Zaragoza. Zaragoza;
13. Lúgia Esperanza Díaz. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
14. Lúdia Domínguez Clavería. UAB. Barcelona;
15. Irene Espinosa. UCM. Madrid ;
16. Pilar Fernández de Palencia. Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid;
17. María Fernández. Instituto de Productos Lácteos. Asturias;
18. Julio Gálvez. Universidad de Granada (UG). Granada;
19. Ángel Gil. UG. Granada;
20. Sonia Gómez. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
21. Carolina Teresa Hernández Haro. UCM. Madrid;
22. Francisco Ibáñez Moya. Universidad de Navarra (UN). Navarra;
23. Esther Jiménez Quintana. UCM. Madrid;
24. Pilar León Izard. Colegio de Farmacéuticos de Madrid. Madrid;
25. María Rosaura Leis Trabazo. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela;
26. M<sup>a</sup> Elvira López Caballero Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
27. Ana López de Lacey. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
28. María Marín Martínez. UCM. Madrid;
29. Abel Mariné. UB. Barcelona;
30. Abelardo Margolles. Instituto de Productos Lácteos. CSIC. Asturias;
31. Magdalena Martínez Cañamero. Universidad de Jaén (UJ). Jaén;
32. Carmen Martínez Rincón. UCM. Madrid;
33. Luis Alberto Menchén. Hospital Gregorio Marañón. Madrid;
34. Miguel Mínguez. Hospital Clínico Universitario. Valencia;
35. M<sup>a</sup> Pilar Montero García. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
36. M<sup>a</sup> Victoria Moreno Arribas. Instituto de Fermentaciones Industriales. CSIC. Madrid;
37. Esther Nova Rebato. Instituto del Frío-ICTAN. CSIC. Madrid;
38. Tamara Pozo. Instituto del Frío-ICTAN. CSIC. Madrid;
39. M<sup>a</sup> Isabel Prieto Gómez. UJ. Jaén;
40. Daniel Ramón Vidal. Biopolis. Valencia;
41. Margarita Ribó. Instituto Nutrición Margarita Ribó. Barcelona;
42. María Rodríguez González. UAB. Barcelona;
43. Eva Rodríguez Mínguez. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA). Madrid;
44. Javier Romeo. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
45. Patricia Ruas Madiago. Instituto de Productos Lácteos. CSIC. Asturias;
46. M<sup>a</sup> Pilar Rupérez Antón. Instituto del Frío. CSIC. Madrid;
47. Cristina Saro. Hospital de Cabueñes. Gijón ;
48. Germán Soriano Pastor. Hospital Sant Pau. Barcelona;
49. Paloma Torre Hernández. UN. Navarra;
50. Ana Isabel Vallejo. Sociedad Española de Nutrición. Madrid;
51. Soledad Vinuesa Vinuesa. Farmacéutica Oficial de Salud Pública;
52. Amelia Martí del Moral. Universidad de Navarra;
53. M<sup>a</sup> Carme Vidal. UB. Barcelona.
54. Francisco Guarnier. Hospital Vall d'Hebron;
55. Teresa Requena Rolanía. Instituto del Frío-CIAL. CSIC;
56. Ascensión Marcos Sánchez. Instituto del Frío-ICTAN. CSIC.