



PERÚ

**Ministerio de
Salud**

**Instituto Nacional
de Salud**

**Centro Nacional de
Salud Pública**

NOTA TÉCNICA N° 04

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS EN LA SALUD HUMANA: REVISIÓN DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Lima, Mayo 2011

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS EN LA SALUD HUMANA: REVISIÓN DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) refieren que los riesgos originados en la salud humana por la introducción de cualquier alimento o fármaco nuevo deben ser cuidadosamente evaluados, y existen directrices en este sentido. Los Alimentos Genéticamente Modificados (AGM), son aquellos obtenidos de organismos genéticamente modificados (GM), que a su vez se definen como organismos en los cuales el material genético (ADN) ha sido alterado de un modo artificial mediante ingeniería genética.

A pesar que estas instituciones mencionan que los AGM disponibles en el mercado internacional han pasado las evaluaciones de riesgo y no es probable que presenten riesgos para la salud humana, se aconseja continuar estas evaluaciones y determinar sus efectos a largo plazo.

Con la finalidad de evaluar si existen efectos adversos a la salud humana asociados al consumo de AGM, se realizó una exploración exhaustiva de la literatura médica, dividida en tres revisiones: la primera acerca de estudios primarios en humanos, la segunda una revisión de revisiones sobre el tema y la tercera estudios primarios publicados en los dos últimos años para identificar los estudios más recientes no incluidos en las anteriores revisiones.

MATERIALES Y METODOS

Las tres revisiones utilizaron la metodología estándar para la búsqueda sistemática de artículos publicados en las bases de datos MEDLINE, LILACS, Cochrane, TOXNET y TRIPdatabase. Los artículos identificados fueron evaluados con respecto a su calidad en base a preguntas extraídas de las escalas STROBE y SURE para artículos primarios y revisiones respectivamente. Posteriormente, se extrajeron los datos sobre la metodología, resultados y conclusiones de los artículos.

RESULTADOS

- 1) Revisión en humanos: de los 556 artículos identificados con los criterios de búsqueda, solo tres evaluaron los efectos del consumo de AGM en la salud humana. Un estudio de cohortes en personas ileostomizadas (n=7) y voluntarios sanos (n=12), demuestra transferencia del gen modificado de la soya genéticamente modificada (GM) a la microflora intestinal. Un segundo estudio de una serie de casos (n=17) de personas que consumieron maíz GM y reportaron reacciones alérgicas, no encontró Ig E específica a la proteína GM en ninguno de los casos. Un ensayo clínico aleatorizado (n= 16) demostró que el consumo de arroz GM con alto contenido de almidón resistente a la digestión disminuye la glicemia postprandial y la respuesta insulinémica en voluntarios sanos.
- 2) Revisión de revisiones: Se identificaron 872 artículos con los criterios de búsqueda, de ellos, ocho cumplieron los criterios de selección. En la evaluación de la calidad, todas las revisiones fueron calificadas con limitaciones importantes o errores fatales. Casi todos los estudios han sido realizados en modelos animales. El consumo de AGM no se asoció con alergenicidad ni transferencia de genes de resistencia a antibióticos. El análisis de la composición mostró una equivalencia de antinutrientes entre los AGM y sus homólogos. Con respecto a los cambios morfológicos y fisiológicos, la mayoría de estudios no hallaron cambios significativos; sin embargo, una revisión encontró alteraciones en el desarrollo de órganos y el sistema inmunológico asociados al consumo de papa transgénica.
- 3) Revisión de los dos últimos años: de los 232 artículos identificados con los criterios de búsqueda, seis cumplieron los criterios de selección. Todos se realizaron en modelos animales. Cuatro estudios evaluaron los efectos de la alimentación con arroz, soya, papaya o maíz GM. No encontraron cambios significativos en los parámetros morfológicos, bioquímicos ni histológicos de los órganos. Sin embargo, los otros dos estudios reportaron alteraciones significativas en el sistema inmune (quinta generación de ratones alimentados con trigo GM) y en la función renal y hepática (ratones expuestos a maíz GM).

CONCLUSIONES

Son escasos los estudios de buena calidad científica que evalúan la inocuidad de los AGM. En humanos, solo encontramos un ensayo clínico. No encontramos revisiones sistemáticas que cumplieran con criterios estándar de calidad. La mayoría de estudios primarios en modelos animales tuvieron limitaciones importantes (tamaño muestral insuficiente y tiempo de seguimiento corto).

Si bien la mayor parte de los estudios revisados no encontraron evidencias de efectos adversos asociados al consumo de AGM, algunos sí hallaron alteraciones significativas a nivel morfológico y funcional de ciertos órganos.

Del análisis de las publicaciones identificadas se concluye que la evidencia científica no es suficiente para determinar que el consumo de los AGM no genera efectos adversos en la salud humana. Es necesario desarrollar estudios de evaluación de la inocuidad de los AGM en humanos y animales de acuerdo a los estándares científicos internacionales.

INFORME PREPARADO POR:

UNAGESP, CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA, INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL PERU
12 DE MAYO DEL 2011

EQUIPO DE TRABAJO:

Lely Solari, Fernando Donaires, Gisely Hajar, Renzo Zavala, Alberto Mendoza, Paul Pachas, Carmen Suarez, Víctor Fiestas, Jessica Loyola, Víctor Suárez Moreno.

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS EN LA SALUD HUMANA: REVISIÓN DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

INTRODUCCIÓN

Los significativos avances en genómica ocurridos en las últimas décadas han dado origen a diversos productos beneficiosos para la salud humana, como vacunas a base de antígenos producidos por *Pichia pastori*, anticuerpos monoclonales producidos por *E. coli* ambos genéticamente modificadas. Estos productos han demostrado tener efectos adversos para la salud significativamente menores a los beneficios que brindan y actualmente constituyen parte importante de las herramientas disponibles en salud pública (1).

El caso de los alimentos genéticamente modificados (AGM) es *sui generis*. En los últimos años, papa, soya, arroz y otros productos agrícolas genéticamente modificados fueron desarrollados con la finalidad de impulsar su productividad a través de la disminución de su susceptibilidad a determinadas plagas y productos químicos como insecticidas (2). Posteriormente se han realizado algunas modificaciones genéticas con la finalidad de adicionar nutrientes a determinados alimentos (3). A pesar de que en algunos países ya se ha implementado su uso desde hace varios años, existen varios grupos de expertos que postulan que su consumo repetido podría potencialmente originar diversos tipos de daños (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) refieren que los riesgos originados en la salud humana por la introducción de cualquier alimento o fármaco nuevo deben ser cuidadosamente evaluados, y existen directrices en este sentido. A pesar que estas instituciones mencionan que los AGM disponibles en el mercado internacional han pasado las evaluaciones de riesgo y no es probable que presenten riesgos para la salud humana, se aconseja continuar estas evaluaciones y determinar sus efectos a largo plazo.

En el Perú, mediante Decreto Supremo 003-2011, se ha aprobado la introducción de estos cultivos en nuestro territorio (5). Esto tiene enormes implicancias ambientales, económicas y agrícolas cuya discusión no es motivo del presente documento. Lo que sí es importante precisar que la controversia acerca de sus potenciales efectos adversos a la salud humana continúa, basada en estudios de investigación en modelos animales que muestran daño producido a diversos niveles:

- Alergenicidad
- Transmisión de genes confiriendo resistencia a antibióticos a bacterias entéricas
- Administración de anti-nutrientes
- Cambios morfológicos evidenciados por histopatología
- Cambios fisiológicos a evidenciados a nivel bioquímico/molecular

Existen múltiples estudios publicados en la literatura, desde 1996 hasta la actualidad, referentes al tema de la seguridad de estos alimentos, sin embargo, hasta la fecha no se ha sintetizado toda esta gran cantidad de información.

OBJETIVO

El objetivo del presente reporte es sistematizar las publicaciones existentes en la literatura médica acerca de los potenciales efectos adversos del consumo de AGM, comúnmente conocidos como “alimentos transgénicos”, a la salud humana.

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda y sistematización de los artículos publicados se dividió en tres partes:

- a) Revisión de estudios primarios realizados en humanos
- b) Revisión de revisiones de la literatura
- c) Revisión de estudios primarios *in vivo* publicados en los dos últimos años que no estuvieran incluidos en las revisiones del ítem 2.

Para el desarrollo de cada una de las partes, se siguieron las pautas del consenso PRISMA (6).

A) REVISIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN HUMANOS

Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda de estudios primarios publicados en las base de datos MEDLINE; y LILACS con los siguientes criterios:

MEDLINE

Términos MeSH y estrategia:

“Food, Genetically Modified”, “Plants, Genetically Modified”, “Health risks”, “Effects adverse”, “Toxicity”, “Safety”

[“Food, Genetically Modified” OR “Plants, Genetically Modified”] AND [“Health risks” OR “Effects adverse” OR “Toxicity” OR “Safety”]

Límites: “estudios en HUMANOS”

LILACS

Términos DeCS y estrategia: “*Food, Genetically Modified*”

Límites: “estudios en HUMANOS”

Ambas búsquedas se realizaron hasta el 4 de Mayo

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Estudios primarios (reportes de casos, series de casos) sobre eventos adversos al consumo de AGM
- Estudios que tuvieran como sujetos de estudio a humanos

Exclusión:

- Estudios sobre productos GM no nutricionales
- Estudios secundarios
- Estudios en modelos animales

Evaluación de la calidad y extracción de data

Se utilizaron los criterios de “Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology” (STROBE) para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales identificados, y en el caso de ensayos clínicos se utilizó la escala de Jadad. Dos revisores del equipo evaluaron de manera independiente cada uno de los estudios incluidos. La información requerida (descripción de la metodología, resultados y conclusiones) fue extraída de forma independiente y en caso de discrepancias en la interpretación de la metodología, resultados o conclusiones estas se resolvieron mediante consenso.

B) REVISIÓN DE REVISIONES

Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE; Cochrane Library, LILACS, TRIPdatabase y TOXNET con los siguientes criterios:

MEDLINE

Términos MeSH:

“*Food, Genetically Modified*”, “*Plants, Genetically Modified*”, “*Health risks*”, “*Effects adverse*”, “*Toxicity*”, “*Safety*”.

Límites: Se seleccionaron las publicaciones clasificadas por MEDLINE como “revisiones”. No hubo límites de lenguaje, sujetos de estudio (humanos versus animales), edad o fecha de publicación.

LILACS: Término utilizado: *Food Genetically Modified*, sin límites

COCHRANE: Término utilizado: *Food Genetically Modified*, sin límites

TRIPDATABASE: Término utilizado: *Food Genetically Modified*, sin límites

TOXNET: Término utilizado: *Food Genetically Modified*, sin límites

Todas las búsquedas se realizaron hasta el 4 de Mayo del 2011

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Revisiones de la literatura que incluyen información sobre estudios *in vivo*
- Revisiones sobre evaluación de los efectos adversos a la salud por el consumo de AGM

Exclusión:

- Reportes evaluando aspectos éticos, regulatorios o normativos.
- Revisiones narrativas que no proporcionaban información sobre los estudios primarios
- Revisiones incluyendo evaluaciones del consumo de proteínas transgénicas en lugar de alimentos

Evaluación de la calidad y extracción de data

De cada revisión sistemática se extrajo información sobre las características de la búsqueda bibliográfica, la sistematización de los estudios, resultados y conclusiones obtenidas.

C) REVISION DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN LOS DOS ULTIMOS AÑOS NO INCLUIDOS EN LAS REVISIONES

Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda de estudios primarios publicados en las base de datos MEDLINE; y LILACS con los siguientes criterios:

MEDLINE

Términos MeSH y estrategia:

“Food, Genetically Modified”, “Plants, Genetically Modified”, “Health risks”, “Effects adverse”, “Toxicity”, “Safety”

[“Food, Genetically Modified” OR “Plants, Genetically Modified”] AND [“Health risks” OR “Effects adverse” OR “Toxicity” OR “Safety”]

Límites: Se utilizó como único límite la fecha: “estudios realizados en los 2 últimos años”

LILACS

Términos DeCS y estrategia: “*Food, Genetically Modified*”

Límites: “estudios publicados en los dos últimos años”

Las búsquedas se realizaron hasta el 4 de Mayo del 2011

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Estudios primarios (reportes de casos, series de casos) sobre eventos adversos al consumo de AGM

Exclusión:

- Estudios sobre productos no nutricionales GM
- Estudios secundarios

Evaluación de la calidad y extracción de data

Se utilizaron los criterios de STROBE para la evaluación de la calidad de los artículos obtenidos.

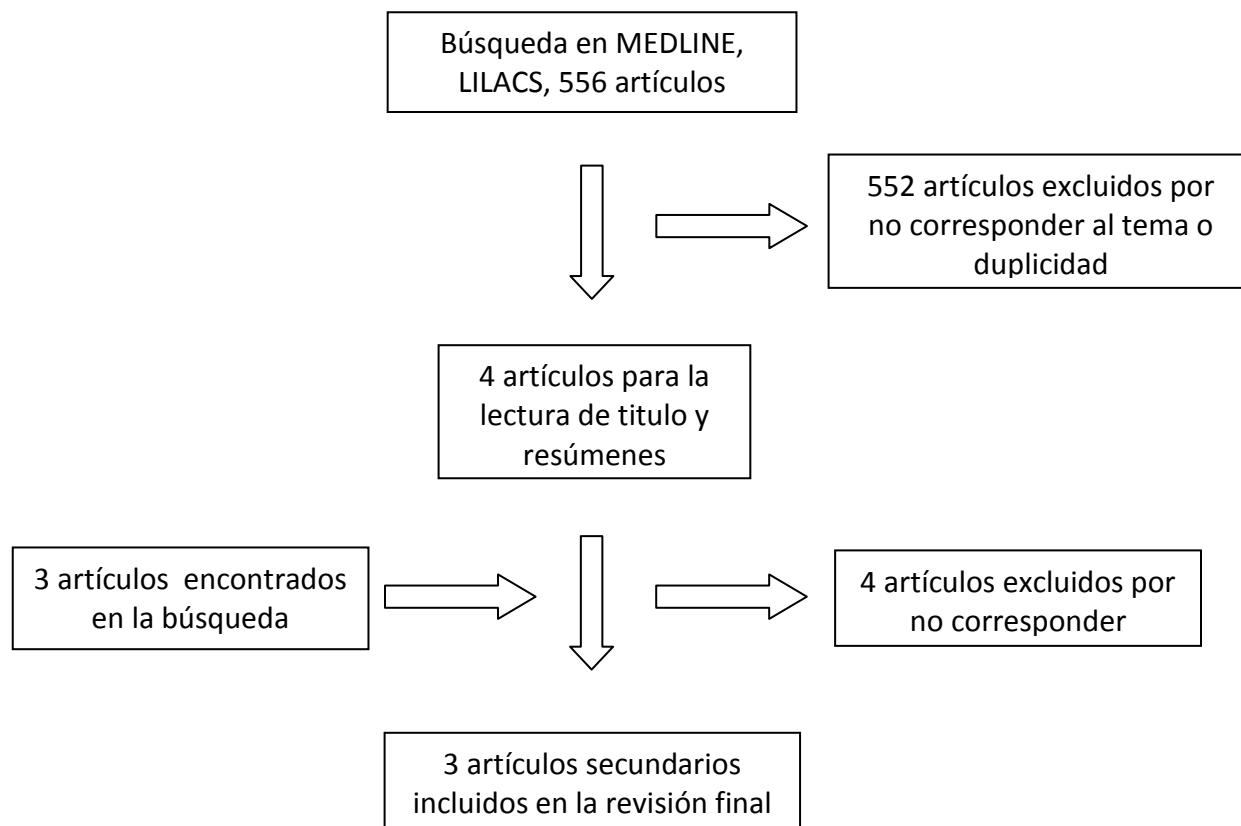
Finalmente, se extrajo la información requerida acerca de la metodología, resultados y conclusiones de los mismos.

RESULTADOS

A) REVISIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN HUMANOS

Se obtuvo 556 artículos con la estrategia utilizada: 537 de MEDLINE y 19 de LILACS. En la Figura 1 se muestra el flujo de artículos y los que fueron incluidos.

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión de estudios primarios en humanos



Los 4 artículos excluidos (7-10) eran revisiones, o estaban dirigidos a varios temas, además, de alimentos GM.

Las características de los 3 artículos incluidos se muestran en la Tabla 1. Un estudio de cohorte realizado en personas ileostomizadas (n=7) y voluntarios sanos (n=12), demuestra transferencia del gen modificado de la soya genéticamente modificada (GM) a la microflora intestinal. El segundo estudio fue una serie de casos (n=17) de personas que consumieron maíz GM y reportaron reacciones alérgicas, no encontraron Ig E específica a la proteína GM en ninguno de los casos. Un ensayo clínico aleatorizado (n= 16) demostró que el consumo de arroz GM con alto contenido de almidón resistente a la digestión disminuye la glicemia postprandial y la respuesta insulinémica en voluntarios sanos.

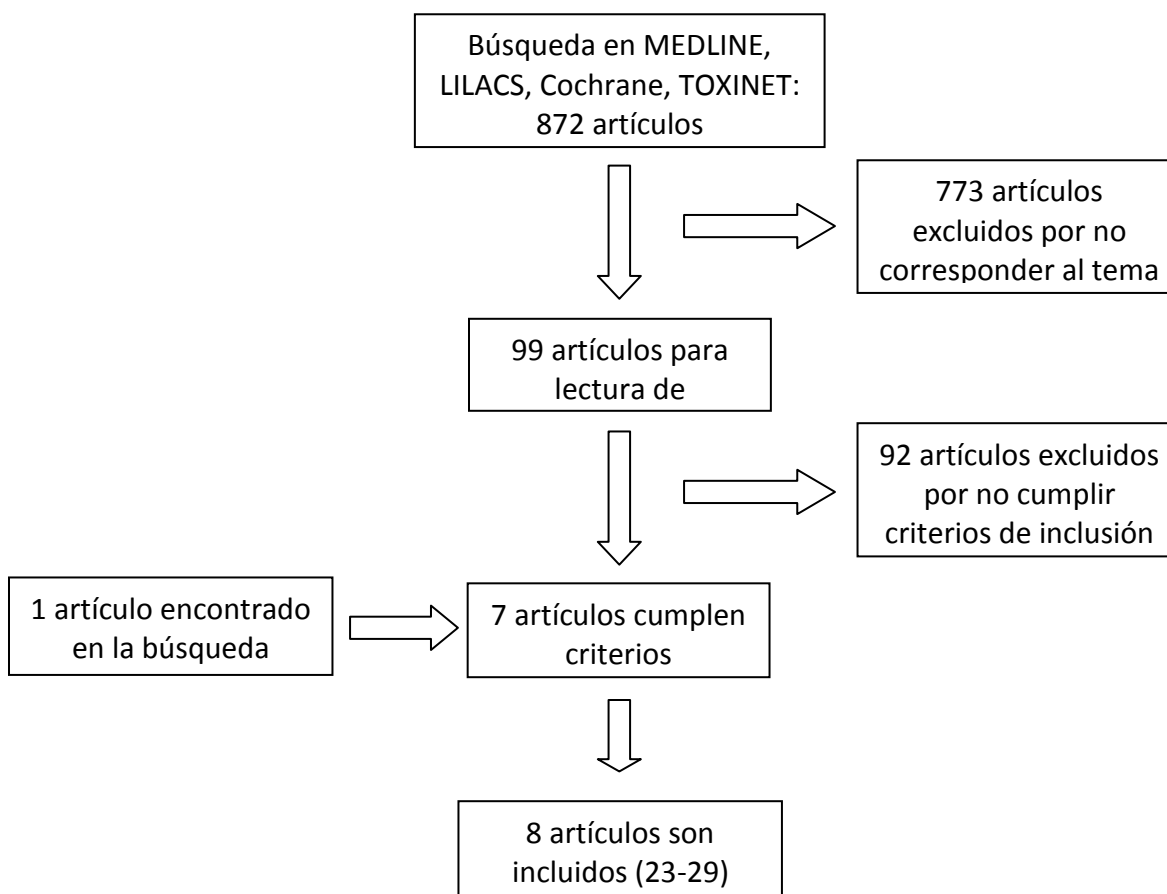
Tabla 1. Estudios primarios en humanos que evaluaron efectos sobre la salud de los alimentos GM

Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
Trudy Netherwood, Susana M Martín-Orúe, Anthony G O'Donnell <i>et al.</i> Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. <i>Nature Biotechnology</i> , 2004; 22 (2): 204-9. (12)	Es un estudio de cohorte realizado en Inglaterra; compararon 7 pacientes ileostomizados alimentados con soya GM contra 12 controles sanos alimentados con soya GM para evaluar la sobrevivencia del ADN transgénico (gen <i>epsps</i> que procesa proteína 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintetasa) en el tracto gastrointestinal humano (estomago e intestino delgado) y evaluar la transferencia del gen de la soya GM a la microflora intestinal y al epitelio intestinal	El tamaño muestral no fue calculado y es pequeño. No se utilizaron pruebas estadísticas para evaluar diferencias entre los grupos.	En ileostomizados, el gen es recuperable a nivel del Tracto digestivo superior, mientras que en sujetos normales no. Hubo transferencia del gen estudiado a la microflora intestinal en pequeñas cantidades. No se logró evidenciar transferencia genética a las células epiteliales.	Se demostró que una pequeña proporción de los transgenes de la soya GM, como el ADN de la soya nativa, sobrevive el pasaje a través del tracto gastrointestinal superior del humano, pero se degrada finalmente en el intestino grueso. Se encontró evidencia de la transferencia de genes pre-existentes entre la soya GM y la microflora del intestino delgado, pero las bacterias que contiene el transgén representaban una proporción muy pequeña de la población microbiana, y no había ninguna indicio de que el transgén completo había sido transferido a los procariontes. Es poco probable que los eventos de transferencia de genes evidenciados en este estudio alteren la función gastrointestinal o supongan un riesgo para la salud humana.
CDC. 2001. Investigation of Human Health Effects Associated with Potential Exposure to Genetically Modified Corn: A Report to the U.S. Food and Drug Administration from the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA:Centers for Disease Control and Prevention. (11)	Es un reporte de casos realizado en EUA. Se investigaron 51 potenciales casos de Reacción alérgica al Maíz Starlink reportados por la FDA. De los cuales 23 no cumplían con la definición de caso, uno no se logró contactar, tres no dieron permiso. Finalmente se incluyeron 24 y se obtuvieron muestras séricas en 17 de ellos. Con un test de ELISA se determinaron los niveles de Ig E específico para la proteína Cry9c, comparándolos con dos grupos controles: sueros de pacientes atópicos y sueros de controles negativos de un banco de sueros.		Todas la muestras fueron No reactivas al test de ELISA para Ig E	Los resultados no proporcionan ninguna prueba de que las reacciones alérgicas que fueron reportadas se asociaran con hipersensibilidad a la proteína Cry9c. Sin embargo, no se puede descartar completamente esta posibilidad, debido a que la alergia a los alimentos puede ocurrir con IgE sérica no detectable a los alérgenos
Li M, Piao JH, Tian Y, Li WD, Li KJ, Yang XG. Postprandial glycaemic and insulinaemic responses to GM-resistant starch-enriched rice and the production of fermentation-related H2 in healthy Chinese adults. <i>Br J Nutr.</i> 2010;103(7):1029-34. (13)	Es un ensayo clínico cruzado realizado en China con 16 voluntarios de 23 a 26 años divididos en 3 grupos: 1 consumió 40 g de glucosa, otro 40 g de carbohidratos provenientes arroz GM enriquecido con almidón, y el otro 40g de arroz "wild type". Luego midieron los niveles de glucosa e insulina en plasma, así como el test de hidrógeno en el aliento para medir metabolitos de carbohidratos.	El tamaño muestral no fue calculado y es reducido. No se utilizaron pruebas estadísticas para evaluar diferencias entre los grupos.	En el grupo que consumió arroz GM los niveles de glucosa e insulina en plasma fueron más bajos que en los otros grupos. Los niveles de H en aliento fueron más altos en el grupo que consumió arroz GM.	El consumo de arroz GM reduce significativamente la glicemia postprandial y la respuesta insulinémica, acompañado por la producción de alto nivel del aliento de H 2 en los adultos jóvenes chinos. Sin embargo, es necesario determinar la seguridad y efectos benéficos de este consumo a largo plazo.

B) REVISIÓN DE REVISIONES

Con la estrategia de búsqueda utilizada, se obtuvieron 780 publicaciones en MEDLINE, 76 publicaciones en LILACS, 22 publicaciones en Cochrane Library y 334 publicaciones en TOXINET. Luego de excluir los artículos encontrados por dos o más bases de datos, quedaron 872 artículos.

Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión de revisiones



Un total de 8 revisiones fueron evaluadas y resumidas. Las principales características de las mismas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características principales de las revisiones encontradas

AUTOR	TÍTULO	REFERENCIA	OBJETIVO DE LA REVISIÓN	ESTRATEGIA DE BÚSQUDA (base de datos/fecha/MESH)	ARTÍCULOS INCLUIDOS	CONFLICTO DE INTERÉS
Domingo JL.	Riesgos sobre la salud de los Alimentos modificados genéticamente : una revisión bibliográfica	Rev.Esp Salud Publica 2000; 74;255-261 (23)	Determinar cuál es el estado del conocimiento actual acerca de los riesgos sobre la salud de los AMG.	Medline y Toxline/Enero 1980 y mayo de 2000/genetically modified foods, toxicity of transgenic foods,adverse effects of transgenic foods y health risks of transgenic foods.	No menciona	No tiene
Pryme IF, Lembcke R.	Estudios in vivo sobre posibles consecuencias de alimentos genéticamente modificados con especial énfasis en ingredientes consistentes en materiales de plantas genéticamente modificadas	Nutr Health. 2003;17(1):1-8 (24)	Determinar el posible daño a la salud de los OMG en animales.	No menciona	No menciona	No menciona
Gay PB, Gillespie SH.	Marcadores de resistencia a antibióticos en plantas genéticamente modificadas: un riesgo para la salud humana?	Lancet Infect Dis. 2005; 5(10):637-46 (25)	Evaluar la evidencia científica en relación a la seguridad de los marcadores de resistencia a los antibióticos para la salud humana	No menciona	No menciona	Consultores de Monsanto. Uno además trabajó para Novartis
Domingo JL.	Toxicidad de los estudios de Plantas Genéticamente Modificadas: una revisión de la literatura publicada	Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(8):721-33 (26)	Evaluar en la literatura científica la seguridad del consumo de Alimentos Genéticamente Modificados.	*MEDLINE *Ene-1980 a Oct-2006 *MeSH: "genetically modified foods", "GM foods", "transgenic foods" "toxicity", "health risks" , "adverse effects"	No menciona	No menciona
Magaña-Gómez JA, de la Barca AM	Evaluación de riesgo de cultivos genéticamente modificados para nutrición y salud	Nut Rev. 2008; 67(1):1–16 (27)	Conocer cuál es la seguridad del consumo de alimentos GM relacionados a la nutrición y a la salud	No menciona	40	No menciona
Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding	Seguridad y evaluación nutricional de plantas genéticamente modificadas y alimentos derivados de las mismas: el papel de los ensayos de nutrición en animales	Food and Chemical Toxicology 2008; 446: S2–S70 (28)	Revisar el potencial y limitaciones de los ensayos de alimentación de animales para evaluar la seguridad y el valor nutricional de alimentos GM.	No menciona	8	Miembros de panel de EFSA, para OGM.

AUTOR	TÍTULO	REFERENCIA	OBJETIVO DE LA REVISIÓN	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA (base de datos/fecha/MESH)	ARTÍCULOS INCLUIDOS	CONFLICTO DE INTERES
Camara MC, Marinho CL, Guilam MC, Nodari RO.	Productos transgénicos: una evaluación de la producción científica con respecto a posible inseguridad alimentaria	Nut Rev 2009; 67(1):1-16 (14).	Identificar y analizar críticamente la producción científica brasileña en el campo de la salud pública sobre los organismos genéticamente modificados (OGMs) y seguridad alimentaria	*Scielo, RDCCPALLC, CAPES. *Búsqueda al 2009 *DOCS: transgénicos, OGM, transgénicos y seguridad alimentaria, OGM y seguridad alimentaria, transgénicos y salud pública	8	No menciona
Domingo JL, Giné Bordonaba J.	Una revisión de la literatura sobre evaluación de la seguridad de plantas genéticamente modificadas	Environ Int. 2011; 37(4):734-42 (29).	Evaluar en la literatura científica el estado actual de la técnica de GMO con respecto a los posibles efectos adversos/seguridad de plantas modificadas genéticamente para el consumo humano.	Medline database (Ene-1980 a Ago-2010); Mesh: "genetically modified foods", "GM foods", "transgenic foods", "toxicity", "health risks", "adverse effects", Scopus database (Ene-1980 a Ago-2010); Key-terms: "Genetically modified plants", "toxicity", "adverse effects", "health risks"	No menciona	No menciona

En cuanto a evaluación de la metodología de la revisión, 4/8 revisiones (23, 26, 14, 29) mencionan una estrategia de búsqueda definida y reproducible. Asimismo, solo 3/8 mencionan el número de artículos incluidos en el análisis (27, 28, 14).

Con respecto a la valoración de los métodos, 5 revisiones fueron definidas como portadoras de “limitaciones importantes” y 3 con “errores fatales” (7, 8, 11). En cuanto a la evaluación de los métodos utilizados para el análisis de los hallazgos, 3 revisiones tuvieron “limitaciones importantes” y 5 tuvieron “errores fatales”, por lo cual se aprecia que ninguna de las revisiones identificadas tuvo una calidad metodológica apropiada.

Con respecto a los resultados de las revisiones, se han dividido de acuerdo al tipo de efecto adverso que estudian:

1) ALERGENICIDAD

Dos revisiones evalúan los riesgos de alergenicidad. La primera (9) encuentra que en los estudios publicados evaluando maíz transgénico (TG), no se evidencia inmunotoxicidad (no hay aumento en los niveles de IgE ni IgA). Los estudios sobre soya evidencian aumento de IgG pero no lo catalogan como inmunotoxicidad, adicionalmente encuentran que la alergenicidad es similar en adultos que consumen extractos de soya genéticamente modificada (GM) y no-GM. En cuanto al arroz, tampoco se evidencia inmunotoxicidad, y a la canola se le considera con bajo riesgo de alergenicidad. Esta revisión concluye que no existe evidencia de alergenicidad con los alimentos GM, ni riesgos para la salud. La segunda revisión que trata el tema (11) examina 4 estudios, de los cuales uno demuestra mayor riesgo de alergia por soya GM, pero en los otros tres no hay incremento de alergia comparado al control, por lo cual concluye que se requieren más trabajos al respecto antes de considerar a estos alimentos totalmente seguros, y que la potencial alergia o toxicidad debe considerarse en la evaluación de la seguridad de los alimentos GM.

2) RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Sólo una revisión (9) evalúa el tema. Encuentra estudios que evalúan el maíz GM en nutrientes de cerdos, que evidencian el ADN de los alimentos GM es parcialmente resistente a la actividad mecánica y enzimática gastrointestinal. Por lo tanto, fragmentos de ADN podrían atravesar la pared intestinal e ingresar a órganos y tejidos y además es probable la transferencia de genes a la microflora intestinal (de manera particular los genes de resistencia antibiótica), sin embargo esto no está corroborado por los respectivos modelos *in vivo*.

3) EVALUACIÓN DE ANTINUTRIENTES

Existen dos revisiones que abordan el tema de antinutrientes. La primera (11), describe 13 artículos evaluando un rango amplio de nutrientes de plantas GM y encuentran que las cantidades de estos componentes fueron similares a las encontradas en alimentos no GM. Algunas diferencias estadísticas fueron pequeñas, inconsistentes, y “sin significancia biológica”. Concluyen que el análisis de la composición de alimentos y su biodisponibilidad no provee una evaluación del efecto nutricional, por lo cual sugieren realizar mejores estudios, como estudios de alimentación de ganado. La otra publicación (9) evalúa la composición nutricional de la soya y no evidencia diferencia significativa en las concentraciones de nutrientes y antinutrientes de la soya original y la GM, por lo cual concluyen que la soya introducida es similar, pero que el periodo de evaluación es muy corto como para concluir que no hay riesgo alguno.

4) CAMBIOS MORFOLÓGICOS / HISTOPATOLÓGICOS

Hay 5 revisiones que abordan el tema de los cambios morfológicos originados por el consumo de AGM. Sus principales resultados y conclusiones se resumen en la Tabla 3. En general, se puede apreciar que la mayoría de estudios no encuentran cambios o estos son sutiles y son interpretados como no significativos, sin embargo se recomienda continuar con las investigaciones.

5) CAMBIOS A NIVEL CELULAR

Existen 2 revisiones que evalúan cambios a nivel celular, La primera (10), reporta que para la papa existen 3 estudios que muestran diferencias comparados con los controles. Para la Soya: 13 de 16 estudios no muestran diferencias comparados con el control. En cuanto al Maíz: 11 de los 14 artículos no muestran diferencias. Y en lo referente al arroz, en los 3 artículos se menciona que existen diferencias significativas en la fisiología celular asociadas al uso de arroz GM. Concluye que para demostrar la seguridad de los alimentos transgénicos, es necesario agotar todas las posibilidades disponibles. Mayores esfuerzos científicos e investigación son necesarios para asegurar que el consumo de alimentos GM no provoca ningún problema a la salud.

La segunda revisión (9) muestra que luego del consumo de papa transgénica, existe leve incremento de los niveles del sodio sérico. Asimismo, se incrementa la fagocitosis monocitaria, y el porcentaje de neutrófilos productores de radicales libres de oxígeno. En cuanto a la soya, refiere que modifica la función de la membrana del hepatocito así como la actividad enzimática. Por último, concluye que existen mínimos cambios en la función celular inmunitaria y hepática con el consumo de AGM, que no conllevan un riesgo de efectos deletéreos para la salud.

Tabla 3. Resultados de las Revisiones que evalúan cambios morfológicos/histopatológicos.

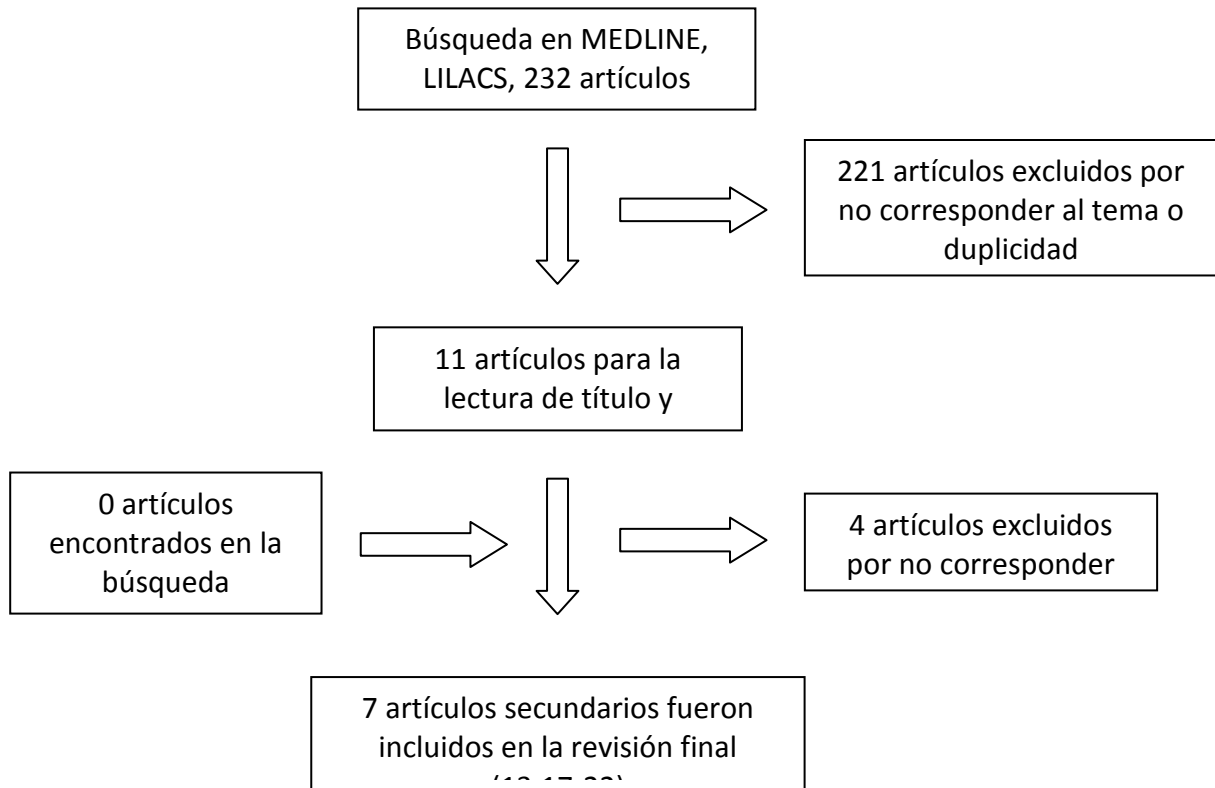
Referencia	Número de artículos	Resultados	Conclusión	Consideraciones adicionales
Rev.Esp Salud Publica 2000;74;255-261	6	Los hallazgos son: (1) Ausencia de diferencias significativas en las concentraciones de importantes nutrientes y antinutrientes.(2)Ligeros cambios en la configuración estructural del íleon (3) Ausencia de diferencias significativas en los índices de supervivencia y en los pesos. (4)Modificaciones en hepatocitos por consumo de soya transgénica (membrana y actividad enzimática). (5) Proliferación de la mucosa gástrica (6) Enlace de la lectina con proteína de los leucocitos.	No se han realizado o publicado los suficientes estudios experimentales sobre los potenciales efectos adversos de los AMG en la salud animal o humana que puedan servir de base para justificar su seguridad	
Nutr Health. 2003;17(1):1-8.	8	No existen cambios en cuanto al peso corporal ni el peso de los órganos evaluados (riñón, hígado, genitales, bazo). Fares and El-sayed (1998) reporta cambios estructurales en íleon en ratones expuestos a papas GM. Ewen and Pusztai (1999) reporta un aumento significativo del número de linfocitos intraepiteliales.	Es probable que los alimentos modificados genéticamente no produzcan alteraciones en la salud cuando son utilizados por largo tiempo. Esto deberá ser evidenciado transparentemente antes de su comercialización	Muchos de los estudios evaluados tienen seguimiento a sólo 14 días
Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(8):721-33.	No menciona	<ul style="list-style-type: none"> • Papa: No efectos en la composición hematológica, peso, ganancia de peso, ni en el peso de órganos internos. Cambios leves en la configuración estructural del íleon, proliferación de la mucosa gástrica. Ausencia de anormalidades histológicas en hígado y riñones. • Maíz: No efectos en la composición hematológica, bioquímica, peso, ganancia de peso, ni peso de órganos internos (timo, bazo e hígado). No diferencia en la composición de ácidos grasos, aminoácido o fitatos. No cambios histológicos en los tejidos evaluados. • Soya: No efectos en el tamaño y peso del cuerpo. No efectos en el desarrollo testicular ni crecimiento de los roedores. No cambios histológicos en los tejidos de órganos inmunes. • Arroz: No efectos en la peso, ganancia de peso, ni en el peso de órganos internos. Algunas alteraciones hematológicas leve. Ausencia de anormalidades histológicas en hígado y riñones. No cambios histológicos en los tejidos de órganos inmunes. 	Algunos estudios evidencian cambios mínimos en las estructuras histológicas, que aparentemente no tienen significancia funcional ni en el peso corporal ni de órganos evaluados.	
Food and Chemical Toxicology 46 (2008) S2–S70	29	Se revisaron estudios de AGM (papa, tomate, soya, arroz, maíz) en ratas o ratones (peso, corporal, ingesta de alimentos, bioquímica sanguínea, peso de órganos, histopatología). En la mayoría no se observan efectos clínicos o anormalidades histopatológicas en órganos o tejidos de animales expuestos. Sin embargo, en algunos casos se detectaron algunos efectos adversos como aumento del tamaño e órganos linfoides, cuya interpretación es difícil debido a deficiencias en los estudios.	La evidencia en la gran mayoría de artículos revisados es que los GM son seguros de acuerdo a los modelos animales ensayados.	Estos estudios pueden ser usados para asistir a la evaluación de la seguridad de los alimentos GM y lograr que se consideren tan seguros como los no GM

Referencia	Número de artículos	Resultados	Conclusión	Consideraciones adicionales
Nutr Rev. 2009 Jan;67(1):1-16.	8	<ul style="list-style-type: none"> * Existe evidencia que los ratones alimentados con maíz transgénico Cry 1Ab presentaron degeneración, necrosis y aumento del hígado * Un estudio evidencio que los ratones alimentados con maíz transgénico tuvo menor ganancia de peso y comportamiento animal * Un estudio desarrollado en Escocia evidencio que papa transgénica produce alteraciones en el sistema inmunológico y desarrollo de órganos vitales de las ratas 	<ul style="list-style-type: none"> * Existe evidencia de que el maíz transgénico Cry 1Ab no es seguro (Venzke, 2006) * Existe evidencia que papa transgénica produce alteraciones en el sistema inmunológico y desarrollo de órganos vitales 	En cuanto al estudio de la papa transgénica, la The Royal Society, cuestiono tales hallazgos en base a estudios semejantes que no llegaron a los mismos resultados

C) REVISIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS NO INCLUIDOS EN LAS REVISIONES

Se obtuvo 232 artículos con la estrategia utilizada: 230 de MEDLINE y 2 de LILACS. En la Figura 2 se muestra el flujo de artículos y los que finalmente fueron incluidos.

Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión de estudios primarios en los dos últimos años no incluidos en las revisiones.



De los 4 artículos excluidos (14-16), 2 eran revisiones de la literatura, 1 era una publicación sobre opiniones de expertos y el cuarto trataba sobre carne de animales clonados, no productos agrícolas genéticamente modificados.

Adicionalmente, 1 artículo que ya había sido identificado y analizado en la revisión hecha en humanos fue separado de esta revisión (13). Las características de los 6 artículos incluidos en esta revisión se muestran en la Tabla 4. Todos son estudios utilizando modelos animales.

Dos estudios concluyen que hay daño causado por los alimentos GM, mientras que 4 estudios concluyen que estos son inocuos para la salud.

Tabla 4. Estudios realizados en los dos últimos años.

Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
Joël Spiroux de Vendômois, François Roullier, Dominique Cellier and Gilles-Eric Séralini. A Comparison of the Effects of Three GM Corn Varieties on Mammalian Health. <i>Int. J. Biol. Sci.</i> 2009; 5(7):706-726 (16)	Modelo animal realizado en Francia que compara los efectos del consumo de 3 tipos de maíces GM (NK 603, MON 810 y MON 863) en concentraciones de 11% y 33% durante 90 días. Se evaluaron parámetros morfológicos, hematológicos, y bioquímicos (Glicemia, TGC, función hepática y renal)	El tamaño muestral no fue calculado, pero cumple con los protocolos estándares de estudios de reproductibilidad toxicológica (20 animales/grupo)	Se evidencian diferencias significativas en el grupo alimentado con maíz NK 603, MON 810 y MON 863 que fueron sexo y a menudo dosis dependiente. Estos efectos estaban relacionados con el riñón y el hígado, aunque diferentes en los 3 maíces evaluados.	El consumo de maíz transgénico está asociado a alteraciones metabólicas hepáticas y renales en ratas a los 90 días de seguimiento. Se requieren estudios adicionales en un mayor número de especies que permitan evaluar efectos a largo plazo.
Domon E, Takagi H, Hirose S, Sugita K, Kasahara S, Ebinuma H, Takaiwa. 26-Week oral safety study in macaques for transgenic rice containing major human T-cell epitope peptides from Japanese cedar pollen allergens. <i>J Agric Food Chem.</i> 2009;57(12):5633-8. (18)	Estudio experimental con modelo animal realizado en macacos alimentados con arroz transgénico a 2 diferentes dosis con grupo control. Las dosis fueron de 3 y 6 gr/Kg durante 26 semanas. Se midieron parámetros hematológicos, bioquímicos, histológicos y clínicos	El estudio no considero cálculo del tamaño muestral, el tamaño de los grupos es reducido, no hubo aleatorización, no hubo cegamiento para la realización de los análisis.	No existen diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, hematológicos ni clínicos entre los grupos, salvo una excepción: en el grupo en que la ingesta de arroz fue de 3g/Kg de arroz transgénico, se observó una disminución de albúmina y un aumento de la proteína transportadora de ésta, a niveles estadísticamente significativos ($p < 0.05$).	Los resultados revelaron que no existen efectos adversos aparentes debido a la administración a largo plazo (26 semanas) del arroz transgénico 7 CRP-10. Los signos clínicos apreciados son normales durante las 26 semanas, además, el consumo de alimentos no fue significativamente diferente entre los grupos. No se observaron diferencias significativas atribuibles a la administración de arroz transgénico
Azevedo L, Dragano NR, Sabino AP <i>et al.</i> In vivo antimutagenic properties of transgenic and conventional soybeans. <i>J Med Food.</i> 2010;13(6):1402-8. (19)	Es un modelo animal con 70 ratones, divididos en 10 grupos de 7 ratones cada uno. Se les administró una dieta experimental conteniendo soya transgénica (BRS 245 RR) al 10% o 20% por 15 días con o sin ciclofosfamida y se realizó un test de aberraciones cromosómicas en médula ósea, índice de mitosis, test de micronucleados en la médula ósea y estudio histopatológico de hígado, intestino delgado y estómago	A pesar que el tamaño muestral es reducido, hubo aleatorización de los ratones. No hubo cegamiento	No hubo diferencia significativa en el test de aberraciones cromosómicas ni en el test de micronucleados de la médula ósea entre el grupo experimental y el control. Sin embargo, hubo una disminución del índice mitótico en los ratones con dieta experimental con 20% de soya transgénica.	La soya transgénica y la convencional tienen propiedades antimutagénicas. No hubo cambios histológicos en los órganos de los animales tratados con la dieta experimental. Sin embargo, más estudios son necesarios, utilizando otros tests y concentraciones, para confirmar o identificar mejor las razones de los efectos adversos y protectores de la soya

Referencia y Título	Descripción del estudio	Calidad del estudio	Resultados	Conclusiones
<p>Melissa Powell, Andrew O. Wheatley, Felix Omoruyi, et al. Comparative effects of dietary administered transgenic and conventional papaya on selected intestinal parameters in rat models. <i>Transgenic Res</i>; 2010(19)::511–518 (20)</p>	<p>Modelo animal realizado en Jamaica que compara los efectos del consumo de papaya transgénica (3 grupos) no transgénica (3 grupos) y un grupo control con formulación PMI por 13 semanas. Se evaluaron parámetros enzimáticos, morfológicos, histológicos y bacteriológicos.</p>	<p>El tamaño muestral no fue calculado y es reducido, pero sí se aplicó la aleatorización. Los investigadores no fueron ciegos a la intervención.</p>	<p>La ganancia de peso, el consumo alimentario, la media de excreción, el peso de los intestinos, la preservación de la superficie epitelial y glandular del tubo digestivo, así como la hiperplasia de los nódulos linfáticos fueron comparables en todos los grupos evaluados. No se encontraron alteraciones de la actividad enzimática ni signos de inflamación aguda en ningún grupo evaluados y presentaron leve incremento del conteo bacteriano.</p>	<p>El consumo de la papaya transgénica fue seguro en relación a la papaya convencional, en cuanto a efectos sobre parámetros enzimáticos, histológicos y bacteriológicos a nivel del tracto intestinal de las ratas estudiadas.</p>
<p>Krzyżowska M, Wincenciak M, Winnicka A et al. The effect of multigenerational diet containing genetically modified triticale on immune system in mice. <i>Pol J Vet Sci</i>. 2010;13(3):423-30. (21)</p>	<p>Modelo animal, hecho en Polonia, donde compararon 20 ratones alimentados con dieta normal a través de 5 generaciones sucesivas con 20 ratones alimentados con 20% trigo transgénico durante 5 generaciones sucesivas. A los 120 días fueron sacrificados y se les midió el peso y la estructura de los órganos linfoides, incluyendo ganglios, bazo, recuentos celulares en sangre</p>	<p>El estudio no considero cálculo del tamaño muestral, pero cumple con los protocolos estándares de estudios de reproductibilidad toxicológica (20 animales/grupo)</p>	<p>El tamaño de los ganglios linfáticos fue significativamente mayor en el grupo que consumió transgénicos. Asimismo, hubo alteración de la relación pulpa blanca/pulpa roja en el bazo y disminución del recuento de células T a expensas de CD3 y CD4 y aumento de células B Cd19. Hubo aumento de IL2 y disminución de IL6. No hubo alteración en las líneas eritrocíticas o plaquetarias</p>	<p>El uso multigeneracional de trigo modificado produjo una expansión del compartimiento de células B en los órganos linfoides, no causado por procesos malignos o alérgicos. Hubo aumento del recuento de leucocitos, cambios macroscópicos en los ganglios y cambios histológicos en los folículos linfoides, sin inflamación, con cambios en el porcentaje de células T y B. No hubo toxicidad en el desarrollo ni presencia de genes modificados en el DNA de los ratones experimentales</p>
<p>Scholtz ND, Halle I, Dänicke S et al. Effects of an active immunization on the immune response of laying Japanese quail (<i>Coturnix coturnix japonica</i>) fed with or without genetically modified <i>Bacillus thuringiensis</i>-maize. <i>Poult Sci</i>. 201;89(6):1122-8. (22)</p>	<p>En un modelo animal con codornices japonesas se evaluó el efecto de la inmunización activa usando albúmina sérica bovina (BSA) en hembras divididas aleatoriamente en dos grupos (n=120, cada uno): alimentadas con maíz modificado (<i>B.thuringiensis</i> -maíz) o su control isogénico. Se comparó la disminución de zinc sérico a las 36 horas (como indicador de reacción de fase aguda) y la producción de inmunoglobulina total y específica a BSA de la fracción soluble de la yema de huevo (Ig Y).</p>	<p>No se calculó el tamaño de muestra, pero sí se aplicó la aleatorización. Los investigadores no fueron ciegos a la intervención. Se controlaron potenciales variables confusoras como la presencia de toxinas el estudio.</p>	<p>La inyección de BSA no produjo reducción significativa en los niveles de Zinc en ambos grupos. Como era de esperar la Ig Y total así como la Ig Y específica para BSA se incrementaron con el tiempo en las codornices inmunizadas. La respuesta de ambas variables no difirió entre ambos grupos.</p>	<p>El alimento con maíz modificado genéticamente con proteínas de <i>B. thuringiensis</i> no deteriora el sistema inmune de las codornices.</p>

DISCUSIÓN

El consumo de AGM es cada vez más frecuente, por lo tanto existe preocupación en la comunidad científica y en la población general sobre sus potenciales efectos adversos para la salud humana. Nuestra revisión de la literatura científica ha sido orientada a proporcionar evidencias acerca de los mismos. Los estudios hallados tienen limitaciones metodológicas importantes, por lo que la evidencia disponible es insuficiente para determinar la inocuidad de los AGM para la salud humana.

Realizamos una búsqueda sistemática de los efectos adversos del consumo de los AGM en humanos. Encontramos solo un ensayo clínico aleatorizado y dos estudios observacionales. Todos ellos con limitaciones metodológicas y periodos cortos de seguimiento. Los efectos evaluados solo fueron de tipo fisiológico y microbiológico: medición de IgE, transferencia de genes a la microflora intestinal y efecto sobre la glicemia y la insulina.

En la revisión de revisiones sobre efectos adversos de los AGM, encontramos que ninguna de las seleccionadas era una revisión sistemática de la literatura y no cumplían satisfactoriamente los criterios de calidad. La mayoría incluyó estudios hechos en modelos animales con un limitado tamaño muestral y evaluaciones a corto plazo. A pesar de estas limitaciones metodológicas, los autores concluyen que no existe un aumento significativo de alergias originado por el consumo de AGM o que haya un riesgo de transferencia de genes de resistencia a antibióticos. En la evaluación de los antinutrientes se han realizado mucho más estudios, los cuales muestran equivalencia en la composición nutricional entre los AGM y los alimentos no GM, por lo cual esto aparentemente no constituiría un riesgo para la salud. Por otro lado, la evaluación de los cambios morfológicos, fisiológicos y a nivel celular proporcionan resultados contradictorios, por lo que es necesario realizar estudios con mejores diseños metodológicos para poder concluir si las diferencias observadas son o no significativas.

Para complementar la revisión de las revisiones, se realizó también una búsqueda sistemática de los estudios primarios publicados en los dos últimos años. Cuatro estudios mostraron ausencia de efectos adversos para la salud en modelos animales y dos estudios mostraron cambios importantes a nivel del sistema inmunológico, uno de ellos evaluando hasta la quinta generación de animales expuestos. Este tipo de estudios multigeneracionales en animales son escasos y posiblemente sean de los más adecuados para evaluar la inocuidad del consumo de los AGM.

A pesar del consumo masivo de los AGM, la evidencia científica acerca de su inocuidad para la salud humana tiene importantes limitaciones metodológicas. No existen publicados ensayos clínicos aleatorizados en humanos en número suficiente, no hay estudios poblacionales o de cohortes y no hay suficientes estudios multigeneracionales en animales. Por otro lado, las conclusiones acerca de la seguridad de los AGM no pueden ser generalizadas. Cada AGM debe ser evaluado de manera individual.

Del análisis de las publicaciones identificadas se concluye que la evidencia científica no es suficiente para determinar que el consumo de los AGM no genera efectos adversos en la salud humana. Es necesario desarrollar estudios de evaluación de la inocuidad de los AGM en humanos y animales de acuerdo a los estándares científicos internacionales. Similares conclusiones han sido formuladas por otros grupos científicos académicos (30, 31).

En función a estos hallazgos y a la presencia de los AGM para consumo masivo en nuestro país, consideramos necesario desarrollar un marco regulatorio coherente y un programa de evaluación de la inocuidad de los AGM para la salud humana que cuente con la tecnología apropiada en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winther MD, Dougan G. The impact of new technologies on vaccine development. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 1984;2:1-39.
2. O'Callaghan M, Glare TR, Burgess EP, Malone LA. Effects of plants genetically modified for insect resistance on nontarget organisms. *Annu Rev Entomol.* 2005;50:271-92.
3. Beyer P. Golden Rice and 'Golden' crops for human nutrition. *N Biotechnol.* 2010;27(5):478-81
4. Dona A, Arvanitoyannis IS. Health risks of genetically modified foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49(2):164-75.
5. Reglamento Interno Sectorial sobre Seguridad de la Biotecnología en el desarrollo de actividades con Organismos Vivos Modificados agropecuarios o forestales y/o sus productos derivados. Decreto Supremo N° 003-2011-AG de 14 de abril del 2011. Boletín Oficial Normas Legales del Diario Oficial El Peruano, año 28, n° 11365, (15-04-2011)
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 ;151(4):264-7) SURE checklist
7. Aris A, Paris K. Hypothetical link between endometriosis and xenobiotics-associated genetically modified food. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010 ;38(12):747-53.
8. Osamu Nakajima. ELISA method for monitoring human serum IgE speciWc for Cry1Ab introduced into genetically modiWed corn. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2007; 47:90–95.
9. Kayoko Takagi, Reiko Teshima. Improved ELISA method for screening human antigen-specific IgE and its application for monitoring specific IgE for novel proteins in genetically modified foods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 44:182–188.
10. Jonathan A. Bernstein, I. Leonard Bernstein, Luca Bucchini *et al.* Clinical and Laboratory Investigation of Allergy to Genetically Modified Foods. *Environmental Health Perspectives*, 2003; 111 (8) :1114-21.
11. CDC. 2001. Investigation of Human Health Effects Associated with Potential Exposure to Genetically Modified Corn: A Report to the U.S. Food and Drug Administration from the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA:Centers for Disease Control and Prevention.
12. Trudy Netherwood, Susana M Martín-Orúe, Anthony G O'Donnell et al. Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. *Nature Biotechnology*, 2004; 22 (2): 204-9.
13. Li M, Piao JH, Tian Y, Li WD, Li KJ, Yang XG. Postprandial glycaemic and insulinaemic responses to GM-resistant starch-enriched rice and the production of fermentation-related H2 in healthy Chinese adults. *Br J Nutr.* 2010 ;103(7):1029-34.
14. Camara MC, Marinho CL, Guilam MC . Transgenic products. A scientific-production evaluation of possible food (in)security. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2009; 16(3):669-81.
15. de Vendômois JS, Cellier D, Vélot C, Clair E, Mesnage R, Séralini GE. Debate on GMOs health risks after statistical findings in regulatory tests. *Int J Biol Sci.* 2010;6(6):590-8
16. Lee NJ, Yang BC, Hwang JS et al. Effects of cloned-cattle meat diet on reproductive parameters in pregnant rabbits. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(3):871-6.

17. Joël Spiroux de Vendômois, François Roullier, Dominique Cellier and Gilles-Eric Séralini. A Comparison of the Effects of Three GM Corn Varieties on Mammalian Health. *Int. J. Biol. Sci.* 2009; 5(7):706-726.
18. Domon E, Takagi H, Hirose S, Sugita K, Kasahara S, Ebinuma H, Takaiwa. 26-Week oral safety study in macaques for transgenic rice containing major human T-cell epitope peptides from Japanese cedar pollen allergens. *J Agric Food Chem.* 2009;57(12):5633-8.
19. Azevedo L, Dragano NR, Sabino AP et al. In vivo antimutagenic properties of transgenic and conventional soybeans. *J Med Food.* 2010;13(6):1402-8.
20. Melissa Powell, Andrew O. Wheatley, Felix Omoruyi, et al. Comparative effects of dietary administered transgenic and conventional papaya on selected intestinal parameters in rat models. *Transgenic Res*; 2010(19)::511–518
21. Krzywska M, Wincenciak M, Winnicka A et al. The effect of multigenerational diet containing genetically modified triticale on immune system in mice. *Pol J Vet Sci.* 2010;13(3):423-30.
22. Scholtz ND, Halle I, Dänicke S et al. Effects of an active immunization on the immune response of laying Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) fed with or without genetically modified *Bacillus thuringiensis*-maize. *Poult Sci.* 201;89(6):1122-8.
23. Domingo JL. Riesgos sobre la salud de los Alimentos modificados genéticamente : una revisión bibliográfica. *Rev.Esp Salud Publica* 2000; 74;255-261 (25)
24. Pryme IF, Lembcke R. In vivo studies on possible health consequences of genetically modified food and feed--with particular regard to ingredients consisting of genetically modified plant materials. *Nutr Health.* 2003;17(1):1-8.
25. Gay PB, Gillespie SH. Antibiotic resistance markers in genetically modified plants: a risk to human health? *Lancet Infect Dis.* 2005 ;5(10):637-46.
26. Domingo JL. Toxicity studies of genetically modified plants: a review of the published literature. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47(8):721-33.
27. Magaña-Gómez JA, de la Barca AM. Risk assessment of genetically modified crops for nutrition and health. *Nutr Rev.* 2009 ;67(1):1-16
28. Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. Seguridad y evaluación nutricional de plantas genéticamente modificadas y alimentos derivados de las mismas: el papel de los ensayos de nutrición en animales. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 446: S2–S70 (30)
29. Domingo JL, Giné Bordonaba J. A literature review on the safety assessment of genetically modified plants. *Environ Int.* 2011;37(4):734-42.
30. Pusttai A, Bardocz S. Potential Health Effects of Foods Derived from Genetically Modified Plants: What Are the Issues? Penang, 2011.
31. Committee on Identifying and Assessing Unintended Effects of Genetically Engineered Foods on Human Health. Safety of Genetically Engineered Foods: Approaches to Assessing Unintended Health Effects. Washington DC, 2004.