



ACADEMIA
ESPAÑOLA DE
NUTRICIÓN
Y DIETÉTICA

Suplementos de *Hoodia* para la pérdida de peso corporal

Postura de la Academia Española de Nutrición y Dietética

Autoría: Eduard Baladia^{1*}, Elena Mercedes Rubio¹, Manuel Moñino¹, Martina Miserachs¹, Giuseppe Russolillo¹

1. Academia Española de Nutrición y Dietética.

* e.baladia@academianutricion.org

Declaración de Postura:

La Academia Española de Nutrición y Dietética sugiere, después de una evaluación exhaustiva, que no se recomiendan los suplementos de extractos de las plantas del género *Hoodia* como una estrategia efectiva para la pérdida de peso corporal. A pesar de que evidencias muy limitadas y estudios clínicos de muy corta muy poca duración sugieren resultados prometedores a muy corto plazo, no pueden establecerse aún conclusiones firmes respecto a la eficacia de estos los suplementos. La falta de estudios clínicos aleatorizados de larga duración imposibilita evaluar de forma adecuada la relación riesgo-beneficio, ya que tanto la evaluación de los beneficios como sus posibles efectos adversos, es incompleta. Asimismo, desde la Academia Española de Nutrición y Dietética expresamos preocupación por las personas que puedan estar tomando suplementos con extractos de *Hoodia*, especialmente de aquellos productos que contengan extractos de esta planta que superen la dosis de seguridad establecida por la *European Food Safety Authority (EFSA)* en 9,4 mg al día. En consecuencia, la Academia Española de Nutrición y Dietética insta a la Agencia

Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición a verificar que los productos que contengan extractos de *Hoodia*, no incluyan declaraciones de propiedades saludables que no hayan sido aprobadas, y asegurar que los productos con extractos de esta planta que se venden, no superen la dosis de seguridad establecida por EFSA, y adicionalmente que se eleve a la Comisión Europea la aplicación de los suplementos dietéticos con los mismos criterios que a los alimentos para la autorización de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables.

Fecha de última actualización: 25 de julio de 2023

Contenido

Declaración de Postura:	1
Introducción y justificación.....	4
Consideraciones que justifican la postura.....	5
1. Existe incertidumbre sobre el uso de suplementos con extractos de <i>Hoodia Gordonii</i> como estrategia eficaz para la pérdida de peso corporal.	5
2. No se puede excluir la posibilidad de que los consumidores que tomen suplementos con extractos de glucósidos esteroides (incluyendo el P57) de plantas del género <i>Hoodia</i> , puedan experimentar efectos secundarios, especialmente aquellos que los contengan en altas cantidades (> 9,4 mg/día).....	7
3. No se recomiendan los suplementos de extractos de las plantas del género <i>Hoodia</i> como una estrategia efectiva para la pérdida de peso corporal	8
3. Conclusiones.....	9
Referencias	10

Reconocimiento:

Este informe actualiza una Declaración de Postura elaborada por el Grupo de Revisión Estudio y Posicionamiento de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas adoptada en mayo de 2010: Basulto J, Baladia E, Manera M. Postura del GREP-AEDN sobre la *Hoodia Gordonii* para la pérdida de peso. Mayo de 2010. [Monografía en Internet]. [Citado 17 de 07 de 2023]. Disponible en: <http://fedn.es/docs/grep/docs/hoodiaypeso.pdf>

Los autores/as de la Declaración de Postura de 2010 no han participado en la actualización y no tienen por qué estar de acuerdo con lo que este informe desarrolla.

Panel de revisión del documento:

Documento revisado por el Comité Científico de la Academia Española de Nutrición y Dietética, constituido en 2023 por: Néstor Benítez Brito; Alicia Bustos; Francisco Celdrán; María Colomer; Cristina Julián Almárcegui; M^a Cruz Martínez; Manuel Moñino; Alma Palau; Mar Ruperto; Giuseppe Russolillo; Alicia Salido; Alba M. Santaliestra Pasías; Mercedes Soto; Eva Trescastro; Claudia Urdangarín Fernández.

Documento sujeto a exposición del Cuerpo de Académicos de la Academia Española de Nutrición y Dietética del 10 al 20 de octubre de 2023.

Introducción y justificación

Hoodia gordonii es una planta de la familia Apocynaceae, originaria de las regiones áridas de Sudáfrica, Botsuana y Namibia (1) a la que se le han atribuido propiedades medicinales. Se cree que esta planta se utilizaba antiguamente, en las comunidades africanas de Khoi-San, consideradas como una de las más antiguas de la humanidad (2), para suprimir el hambre y la sed en los largos viajes de caza. Uno de los compuestos que se cree responsable de la actividad supresora del apetito es un glucósido esteroide denominados P57 (3,4). Se cree que el P57 actúa aumentando los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) en las neuronas del hipotálamo que regulan la ingesta de alimentos en el organismo, y se asocia con la inhibición del apetito al afectar a las neuronas hipotalámicas mediante la alteración de las vías mediadas por neuropéptidos del sistema nervioso central (SNC) (5). En 2014, un grupo de investigadores identificó otro glucósido, el gordonoside F, con un efecto potencial sobre las enfermedades metabólicas al estimular la secreción de la insulina (6).

La obesidad ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud y la Comisión Europea, como una epidemia global (7,8), con una tendencia en aumento a nivel mundial (9), europeo y también a nivel español.

El manejo terapéutico de la obesidad se centra en la modificación de estilos de vida, con especial énfasis en el uso de dietas terapéuticas de eficacia probada (10). No obstante, dada su etiología multifactorial, el enfoque terapéutico de la obesidad, pueda requerir un abordaje multidisciplinar psicoterapéutico y/o farmacológico (11) o incluso, quirúrgico (12).

La dificultad para mantener a largo plazo un tratamiento dietético que modifique el estilo de vida en personas que viven con obesidad, así como la alta exposición a entornos alimentarios obesogénicos donde es más fácil y asequible acceder a alimentos poco saludables, y posiblemente, la falta de dietistas-nutricionistas en la sanidad pública, provoca que, de forma periódica, emerjan métodos y productos milagrosos que prometen soluciones rápidas sin fundamento científico alguno. Este tipo de dietas y productos se caracterizan por prometer una pérdida de peso definitiva y sin esfuerzo, y exageran las propiedades de algunos alimentos, nutrientes o sustancias, y van más allá de lo que la evidencia científica permite afirmar. En la mayoría de los casos, tienen un interés comercial directo por la venta de productos específicos asociados a la dieta, o indirecto, por la existencia de un mercado de productos o programas, que, sin ser necesarios para la pérdida de peso, se comercializan como si lo fueran.

Se ha realizado una revisión de la literatura para evaluar si la suplementación con *Hoodia Gordonii* es eficaz y segura en el control del exceso de peso corporal, cuyos resultados se presentan a continuación. En esta declaración de postura se analizan los estudios clínicos que

evalúan el impacto en el peso corporal de los suplementos de la *Hoodia Gordonii* (ampliando la búsqueda a otras plantas consideradas del mismo género de la *Hoodia*) o de sus extractos, con el fin de tratar de establecer su eficacia y seguridad para en el manejo y control del exceso de grasa corporal y de la obesidad.

Consideraciones que justifican la postura

1. Existe incertidumbre sobre el uso de suplementos con extractos de *Hoodia Gordonii* como estrategia eficaz para la pérdida de peso corporal.

Tomando en primera instancia los resúmenes de evidencias y las revisiones sistemáticas disponibles, en una revisión sistemática publicada en 2019 (13), sobre la *Hoodia Gordonii* y sus extractos, no se encontraron ensayos controlados y aleatorizados que asociaran el consumo de este suplemento con la pérdida de peso corporal.

En 2020, el *National Center for Complementary and Integrative Health* de Estados Unidos, en un resumen de la evidencia aseguró que (14):

- “Sabemos muy poco sobre la *Hoodia* porque solo se dispone de un solo estudio en humanos”.
- “El estudio es de una muestra pequeña e incluyó a mujeres con sobrepeso, que tras el consumo de *Hoodia Gordonii* durante 15 días, no perdieron más peso en comparación con el grupo que tomó placebo”.
- “Poco se sabe acerca de la seguridad de *Hoodia*. Sin embargo, el único estudio llevado a cabo en humanos plantea contradicciones, ya que los participantes suplementados con *Hoodia* tuvieron más efectos secundarios como náuseas, vómitos, mareos y parestesia en la piel, comparado con el grupo placebo. Además, en las mujeres que consumían *Hoodia* se observaron cambios significativos en la presión arterial, los niveles de bilirrubina y la función cardíaca”.
- “Tampoco se sabe si es seguro usar *Hoodia* durante el embarazo o la lactancia”.
- “Se desconoce si la *Hoodia* interactúa con medicamentos u otros suplementos”.

Además de estos dos trabajos de escrutinio de las evidencias sobre la *Hoodia Gordonii*, existen dos publicaciones adicionales (15,16), que no permiten obtener resultados concluyentes. El trabajo de Whelan AM publicado en 2010 (15), a pesar de tener por título “Eficacia de *Hoodia* para bajar de peso: ¿existe evidencia que respalde la eficacia de las afirmaciones?”, lejos de ser

un compendio de evidencia, es un caso clínico de una mujer de 57 años de edad. Asimismo, en la revisión narrativa publicada por de Ríos-Hoyo A y Gutiérrez-Salmeán G de 2016 (16), sólo se incluye un estudio realizado en humanos, el estudio de Blom WAM et al de 2011 (17).

Según las revisiones mencionadas, el único estudio publicado realizado en humanos en el que se haya utilizado un extracto de *Hoodia Gordonii*, es un ensayo controlado aleatorizado publicado por Blom WAM et al., en noviembre de 2011 (17), en el que se analizó el efecto del consumo de un extracto purificado de *Hoodia Gordonii* (EPHg) durante 15 días en la ingesta energética y el peso corporal. El estudio incluyó 49 mujeres sanas con sobrepeso (25 mujeres en el grupo intervención y 24 mujeres en el grupo placebo). El EPHg se formuló como una bebida de yogur con sabor a frambuesa que contenía 1110 mg de EPHg por ración (2 veces al día); el placebo tenía un sabor y composición nutricional idénticos, a excepción del extracto de *Hoodia*. Los autores del estudio concluyeron que el consumo de EPHg durante el periodo de 15 días en condiciones controladas no tuvo efectos significativos en la ingesta energética, el peso corporal o el porcentaje de grasa corporal comparado con el grupo placebo. En 2016 se publicó un estudio derivado de este primero (18), que a consideración de los autores de este documento de postura no aporta datos adicionales de interés.

Para completar la búsqueda de evidencias sobre eficacia y seguridad de la *Hoodia*, se amplió la búsqueda de la revisión de artículos publicados a todas las plantas del género de *Hoodia*. Landor M et al. publicaron en febrero de 2015 un ensayo controlado aleatorizado que estudió durante 40 días la aceptación, eficacia y tolerancia en un grupo de consumidores de un producto congelado a base de *Hoodia Parviflora* dirigido al control del apetito y peso corporal (19). El producto de estudio se elaboró con un 95% de partes frescas molidas de *H. Parviflora*, zumo natural de limón concentrado, glicósidos de esteviol y presentados en cubitos de 3 g. De los 204 individuos que se presentaron al ensayo y se aleatorizaron, sólo 103 terminaron el estudio. Los participantes se dividieron en 2 grupos de intervención y 1 grupo placebo. Los grupos de intervención tomaron durante 40 días suplementos de *H. Parviflora* en dos dosis diferentes: el grupo 1 tomó dos raciones de *H. Parviflora* durante 10 días y una ración durante los 30 días siguientes; el grupo 2 tomó una ración diaria durante los 40 días. Las raciones de *Hoodia* para este estudio contenían 142,5mg de *H. Parviflora*, con un contenido en glucósidos esteroideos de 1,43mg. En los preparados se verificó la presencia de 12 glucósidos, incluyendo el P57. El equivalente en polvo seco de *H. Parviflora* por porción fue de 142,5 mg con un contenido equivalente a 1,43 mg glucósidos esteroideos. El estudio se diseñó como un ensayo de consumo de 40 días con una intervención mínima, en el que se midieron los cambios en el peso corporal, el perímetro de la cintura y el IMC entre el día 1 y el día 40. Además, se evaluaron las respuestas de los cuestionarios sobre el consumo de alimentos, la aparición del hambre, la incidencia y la compulsividad alimentaria, el bienestar y la eficacia del producto en

los días 1, 10 y 40, así como los efectos adversos. Los autores concluyeron que, tras 40 días de intervención, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de intervención. Al comparar los grupos que tomaron suplementos de *H. Parviflora* con el grupo placebo, los autores encontraron una pérdida significativa del peso corporal (- 0.58 kg vs + 0.2 kg; $p = 0.04587$), y el perímetro de la cintura (- 2.3 cm vs - 0.47 cm; $p = 0.0299$) y el IMC (- 0.21 kg/m² vs + 0.06 kg/m²; $p = 0.04283$).

En 2020, Perna S. et al. publicaron otro ensayo controlado aleatorizado en el que se evaluó la suplementación con *Hoodia Parviflora* durante 4 semanas en un grupo de 30 personas, de las que 25 fueron mujeres con sobrepeso (15). Los participantes del grupo intervención consumieron un suplemento compuesto por 9 mg de *Hoodia* y 200 mg de Fructooligosacáridos dos veces al día durante cuatro semanas. Los autores de este estudio encontraron diferencias significativas con el peso corporal (-1.632kg; IC95% de -2.545-0.719), índice de masa corporal (-0.636 kg/m²; IC95% de -0.980-0.292), perímetro de la cintura (-2.080 cm; IC95% de -4.082 -0.078), y la grasa subcutánea (-45.95g; IC95% de - 233.85g-58.05 g).

A pesar de los resultados prometedores sobre el impacto de los suplementos de los extractos de *Hoodia* en el peso corporal y otros parámetros relacionado de los estudios de 2015 (19) y 2020 (15), los estudio disponibles son con muestras pequeñas y de muy corta duración. Los efectos de *Hoodia Parviflora* son aún inciertos, y se desconoce los posibles efectos adversos.

2. No se puede excluir la posibilidad de que los consumidores que tomen suplementos con extractos de glucósidos esteroides (incluyendo el P57) de plantas del género *Hoodia*, puedan experimentar efectos secundarios, especialmente aquellos que los contengan en altas cantidades (> 9,4 mg/día)

En el estudio de Blom WAM et al. de 2011 (17) no se produjeron efectos adversos considerados graves o irreversibles, sin embargo, en el grupo de intervención con PEHg se registraron efectos adversos en algunos parámetros clínicos, tales como cambios significativos en la presión arterial, la frecuencia cardiaca, o las concentraciones de bilirrubina. En este estudio, el suplemento utilizado contenía principalmente el glucósido Hg-12 (P57) y se administró por vía oral altas dosis (1110 mg) de extracto purificado de *H. Gordonii* a razón de dos veces al día, lo que supuestamente alcanzó una concentración plasmática de 100 ng/ml de P57 (aunque las concentraciones máximas alcanzadas en suero realmente oscilaron entre 15 y 335 ng/ml).

En el estudio de Landor M et al. 2015 (19), los efectos adversos presentados fueron leves, de duración limitada e independientes de los grupos de estudio. En conclusión, los resultados de este ensayo indican que el consumo oral de partes aéreas enteras de *H. Parviflora* en las dosis de 2,86 mg glucósidos esteroideos parecen seguras. En el estudio de Perna S. et al., de 2020 (15) concluyeron que no se observaron efectos secundarios relevantes en el grupo de intervención.

Cabe destacar, que ninguno de los estudios citados anteriormente fue diseñado para evaluar la seguridad del producto, sino su eficacia, y en consecuencia el tamaño muestral de los dos estudios era demasiado pequeño para evaluar la seguridad de los productos, por lo que muy posiblemente carezcan del poder estadístico suficiente para detectar efectos adversos, incluso cuando los hubiera.

Cabe también citar en este apartado que el Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) de la *European Food Safety Authority (EFSA)* consideró que es seguro utilizar extracto de *H. Gordonii* como complemento alimenticio a una dosis máxima de 9,4 mg/día (20).

En consecuencia, cabe alertar que no se puede excluir la posibilidad de que los consumidores que tomen suplementos con extractos de glucósidos esteroideos de *Hoodia* incluyendo el glucósido Hg-12 (P57), puedan experimentar efectos secundarios, especialmente aquellos que los contengan en altas cantidades (>9,4mg/día).

Asimismo, cabe mencionar que a pesar de la consideración de la EFSA, la evaluación seguridad del uso de extractos de glucósidos esteroideos de *Hoodia* a dosis bajas debe considerarse aún incompleta, por lo que se requieren de estudios a más largo plazo y con más participantes en los grupos de intervención para poder detectar los posibles efectos adversos (21).

3. No se recomiendan los suplementos de extractos de las plantas del género *Hoodia* como una estrategia efectiva para la pérdida de peso corporal

En la evaluación riesgo-beneficio de la intervención, la Academia Española de Nutrición y Dietética sugiere que en base a la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los suplementos con extractos de glucósidos esteroides (incluyendo el P57) de plantas del género *Hoodia* y del uso de los suplementos, actualmente no se recomiendan los suplementos de extractos de las plantas del género *Hoodia* como una estrategia efectiva para la pérdida de peso corporal.

La Academia insta a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria a comprobar que los productos dietéticos que contienen extractos de *Hoodia* comercializados en España:

- (a) No sugieren eficacia para la pérdida de peso corporal,
- (b) no contienen más de 9,4 mg/día de extracto de *H. Gordonii*, dosis segura establecida por la EFSA.

Además, la Academia solicita a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que eleve a la Comisión Europea la propuesta ya señalada en informes previos de la Comisión en el marco de la estrategia “de la granja a la mesa”, para que se aplique a los suplementos dietéticos los mismos criterios que a los alimentos para la autorización de declaraciones nutricionales y de propiedades saludable. Así mismo, el impulso de estrategias de promoción de un estilo de vida saludable que incremente los niveles de alfabetización alimentaria y de salud en la población española, es clave para mejorar las competencias de la población, así como para ayudarles a reconocer los productos y dietas milagrosas, y sus potenciales efectos adversos para su salud, así como para tomar decisiones informadas que mejoren su alimentación y estado de salud

3. Conclusiones

La Academia Española de Nutrición y Dietética sugiere, después de una evaluación exhaustiva, que no se recomiendan los suplementos de extractos de las plantas del género *Hoodia* como una estrategia efectiva para la pérdida de peso corporal. A pesar de que evidencias muy limitadas y estudios clínicos de muy corta muy poca duración sugieren resultados prometedores a muy corto plazo, no pueden establecerse aún conclusiones firmes respecto a la eficacia de estos los suplementos. La falta de estudios clínicos aleatorizados de larga duración imposibilita evaluar de forma adecuada la relación riesgo-beneficio, ya que tanto la evaluación de los beneficios como sus posibles efectos adversos, es incompleta. Asimismo, desde la Academia Española de Nutrición y Dietética expresamos preocupación por las personas que puedan estar tomando suplementos con extractos de *Hoodia*, especialmente de aquellos productos que contengan extractos de esta planta que superen la dosis de seguridad establecida por la *European Food Safety Authority (EFSA)* en 9,4 mg al día. En consecuencia, la Academia Española de Nutrición y Dietética insta a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición a verificar que los productos que contengan extractos de *Hoodia*, no incluyan declaraciones de propiedades saludables que no hayan sido aprobadas, y asegurar que los productos con extractos de esta planta que se venden, no

superen la dosis de seguridad establecida por *EFSA*, y adicionalmente que se eleve a la Comisión Europea la aplicación de los suplementos dietéticos con los mismos criterios que a los alimentos para la autorización de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables.

Referencias

1. Russell PJ, Swindells C. Chemical characterisation of Hoodia gordonii extract. Food Chem Toxicol. enero de 2012;50 Suppl 1:S6-13.
2. Tishkoff SA, Reed FA, Friedlaender FR, Ehret C, Ranciaro A, Froment A, et al. The Genetic Structure and History of Africans and African Americans. Science. 22 de mayo de 2009;324(5930):1035-44.
3. Avula B, Wang YH, Pawar RS, Shukla YJ, Schaneberg B, Khan IA. Determination of the appetite suppressant P57 in Hoodia gordonii plant extracts and dietary supplements by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry (LC-MSD-TOF) and LC-UV methods. J AOAC Int. 2006;89(3):606-11.
4. Avula B, Wang YH, Pawar RS, Shukla YJ, Khan IA. Chemical fingerprinting of Hoodia species and related genera: chemical analysis of oxy pregnane glycosides using high-performance liquid chromatography with UV detection in Hoodia gordonii. J AOAC Int. 2007;90(6):1526-31.
5. MacLean DB, Luo LG. Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. Brain Res. 10 de septiembre de 2004;1020(1-2):1-11.
6. Zhang S, Ma Y, Li J, Ma J, Yu B, Xie X. Molecular matchmaking between the popular weight-loss herb Hoodia gordonii and GPR119, a potential drug target for metabolic disorder. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 de octubre de 2014;111(40):14571-6.
7. European Comission. Health Promotion Knowledge Gateway: Obesity Prevention [website]. Disponible en: <https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/obesity> [consulta: 12/12/2022].
8. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. 11th Revision; 2022.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 16 de diciembre de 2017;390(10113):2627-42.
10. National Institute for Health and Care Excellence; NICE). Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. Nice Guidelines: United Kingdom; 2022.

11. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2003(3):CD004094.
12. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de agosto de 2014;2014(8):CD003641.
13. Farrington R, Musgrave IF, Byard RW. Evidence for the efficacy and safety of herbal weight loss preparations. *J Integr Med*. marzo de 2019;17(2):87-92.
14. NCCIH [Internet]. [citado 17 de julio de 2023]. Hoodia. Disponible en: <https://www.nccih.nih.gov/health/hoodia>.
15. Whelan AM, Jurgens TM, Szeto V. Efficacy of Hoodia for weight loss: is there evidence to support the efficacy claims? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(5):609-12.
16. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New Dietary Supplements for Obesity: What We Currently Know. *Curr Obes Rep*. junio de 2016;5(2):262-70.
17. Blom WAM, Abrahamse SL, Bradford R, Duchateau GSMJE, Theis W, Orsi A, et al. Effects of 15-d repeated consumption of Hoodia gordonii purified extract on safety, ad libitum energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. noviembre de 2011;94(5):1171-81.
18. Peters HPF, Koppenol W, Schuring EAH, Gouka R, Mela DJ, Blom WAM. The effect of two weeks ingestion of a bitter tastant mixture on energy intake in overweight females. *Appetite*. 1 de diciembre de 2016;107:268-73.
19. Landor M, Benami A, Segev N, Loberant B. Efficacy and acceptance of a commercial Hoodia parviflora product for support of appetite and weight control in a consumer trial. *J Med Food*. febrero de 2015;18(2):250-8.
20. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, et al. Safety of dried aerial parts of Hoodia parviflora as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal*. 2017;15(10):e05002.
21. Cuzick J. The importance of long-term follow up of participants in clinical trials. *Br J Cancer*. febrero de 2023;128(3):432-8.