

# **INFORME SOBRE LAS POSIBILIDADES DEL USO DEL TERMINO “POSTBIOTICO” EN EUROPA**

**Dr Javier Morán**

*Catedrático de Innovación Alimentaria, Director del Instituto Universitario de Innovación Alimentaria y Director de la spin-off San Antonio Technologies en la UCAM-Universidad Católica San Antonio de Murcia. Profesor Titular excedente del Instituto Nacional de Salud Pública de México. Profesor Visitante en la Universidad ISalud de Buenos Aires-Argentina. Profesor Visitante en la Universidad USIL de Lima (Perú).*

## **PRELIMINARES**

Los alimentos fermentados, especialmente los productos lácteos fermentados, generalmente contienen bacterias viables. El consumo de dichos alimentos está ampliamente relacionado con la reducción de ciertos tipos de enfermedades<sup>1</sup>. El panel de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) reconoció resultados convincentes, pero también enfatizó la dificultad de verificar si los resultados beneficiosos se originan en las matrices de alimentos, de los microorganismos (viables) o una combinación de ambos. Además, los alimentos fermentados tradicionales no califican para el término probiótico debido a que pueden contener cantidades variables y especies microbianas cambiantes a lo largo del tiempo, y su composición microbiológica no se conoce o controla completamente por lo que **ISAPP ha propuesto el término "que contiene cultivos bacterianos vivos y activos" para los alimentos fermentados tradicionales**<sup>2</sup>.

La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) introdujo el concepto de presunción de seguridad calificada (Qualified Presumption of Safety-QPS)<sup>3</sup> para establecer un enfoque genérico de evaluación de riesgos para agentes biológicos, con el objetivo de simplificar y armonizar la evaluación de agentes biológicos notificados en los distintos Paneles y Unidades Científicas de la EFSA. El enfoque QPS también permite una aplicación más enfocada de los recursos disponibles a agentes con mayor potencial de riesgo<sup>4</sup>, simplificando la evaluación de microorganismos de bajo riesgo. El concepto QPS está destinado a establecer una evaluación de seguridad para los microorganismos utilizados en la producción de alimentos. **Si una cepa específica notificada para autorización de puesta en el mercado puede conectarse sin ambigüedad a una unidad taxonómica en la lista QPS, los pasos de evaluación de seguridad necesarios, si los hay, se indican en la lista para esa unidad taxonómica.** Las bacterias con un historial previo de uso

---

<sup>1</sup> Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res.* 2016 Nov 22;60:32527.

<sup>2</sup> Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14.

<sup>3</sup> Qualified presumption of safety (QPS): <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>

<sup>4</sup> Leuschner RGK, Robinson TP, Hugas M, Cocconcelli PS, Richard-Forget F, Klein G, et al. Qualified presumption of safety (QPS): a generic risk assessment approach for biological agents notified to the European Food Safety Authority (EFSA). *Trends Food Sci. Technol.* 2010 21, 425–435.

seguro generalmente se incluyen en la lista QPS. El Panel sobre Riesgos Biológicos de la EFSA evalúa el estado de QPS de una cepa y declara que el microorganismo asignado no muestra problemas de seguridad o problemas menores definidos y resueltos con las calificaciones según lo expresado en la lista QPS. **Los microorganismos en la lista de QPS, por lo tanto, no necesitan una evaluación de seguridad exhaustiva, excepto los especificados en dicha lista.**

El Reglamento (CE) N° 1924/2006<sup>5</sup> sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos ha generado un considerable debate y preocupación entre los científicos y la industria pues la **EFSA hasta el momento no ha aprobado ninguna declaración sobre probióticos a pesar de los numerosos ensayos en humanos y metaanálisis que muestran pruebas de efectos beneficiosos.** Numerosos autores hacen recomendaciones sobre como presentar solicitudes más apropiadas que puedan ser evaluadas positivamente por EFSA aconsejando que siempre se formule una hipótesis precisa y concreta, y metas y parámetros apropiados antes de comenzar un ensayo; asegurar que los ensayos tengan suficiente tamaño de muestra, de manera que tengan el poder suficiente para llegar a conclusiones estadísticamente significativas, ya sea apoyando o rechazando la hipótesis a priori, teniendo en cuenta el ajuste por pruebas múltiples (esto podría requerir más de un sitio de reclutamiento); asegurar que los ensayos sean de duración apropiada; enfocarse en un único objetivo primario y sólo evaluar múltiples parámetros cuando estén basados en hipótesis<sup>6</sup>. Además, se insiste en la necesidad urgente de definir mejor qué biomarcadores se consideran valiosos para justificar una declaración de propiedades saludables, al objeto de determinar adecuadamente la gama de funciones fisiológicas influenciadas por los probióticos. Además, se requieren biomarcadores validados que reflejen los factores de riesgo de enfermedad para las declaraciones de propiedades del artículo 14 del Reglamento. Las etiquetas de los productos probióticos carecen de información sobre los beneficios para la salud asociados con el producto lo que se debe a una combinación de restricciones reglamentarias y limitaciones científicas en Europa. **Sin embargo, esto no significa que falten pruebas de los beneficios probióticos y, de hecho, muchas veces el consumidor recibe información objetiva, más allá de lo permitido por las leyes, a través de terceros como científicos independientes, profesionales de la salud, u organizaciones clínicas.**

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud en el huésped. Los probióticos abarcan una amplia gama de usos, incluidas diferentes categorías reguladoras, diferentes especies hospedadoras objetivo y diferentes vías de administración. La especificidad de la cepa en los efectos probióticos ha sido aceptada durante décadas como un principio fundamental basado en la investigación mecanicista por parte de los científicos en el campo y hoy en día, es raro ver productos comerciales que no enumeren las designaciones de cepas o leer un ensayo clínico que no identifique el probiótico al nivel de la cepa y directrices reconocidas a nivel mundial han reforzado este concepto<sup>7</sup>.

---

<sup>5</sup> Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

<sup>6</sup> Gibson GR, Brummer RJ, Isolauri E, Lochs H, Morelli L, Ockhuizen T, Rowland IR, Schrezenmeier J, Stanton C, Verbeke K. The design of probiotic studies to substantiate health claims. Gut Microbes. 2011 Sep 1;2(5):299-305.

<sup>7</sup> Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Geneva, 2002.

## NACE UNA NUEVA CATEGORIA

La mayoría de los informes científicos definen los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud al huésped”. Esta definición especifica que los microorganismos probióticos deben estar “vivos”, y esta estipulación está respaldada por un gran número de estudios que sugieren que para proporcionar beneficios para la salud, los microorganismos probióticos deben ser viables<sup>8</sup>. Numerosos estudios han proporcionado evidencia plausible de varios mecanismos subyacentes a los efectos beneficiosos para la salud de las células bacterianas intestinales; estos incluyen la modificación de la microbiota intestinal, la adherencia competitiva a la mucosa y al epitelio, la mejora de la función de barrera del revestimiento epitelial y la modulación del sistema inmunológico<sup>9,10</sup>. Es importante señalar que estos mecanismos dependen claramente del estado de viabilidad de las bacterias<sup>11</sup>.

**Sin embargo, la evidencia científica que indica que los microbios inactivados afectan positivamente la salud humana también se puede encontrar en la literatura<sup>12</sup> y varios estudios sugieren que la viabilidad bacteriana no es necesaria para lograr los efectos beneficiosos para la salud, ya que no todos los mecanismos ni los beneficios clínicos están directamente relacionados con las bacterias viables.**

Los mecanismos subyacentes de los efectos probióticos se atribuyen generalmente a la interacción de los probióticos con otros microorganismos (miembros de la microbiota o patógenos) o al intercambio de los probióticos con las células huésped. El primer tipo de interacción suele ser (aunque no exclusivamente) dependiente de la viabilidad de las células probióticas, ya que se ejerce por exclusión competitiva (competencia por los nutrientes o sitios de adhesión), inhibición directa de ciertos microorganismos (producción de moléculas antimicrobianas) o aumento del crecimiento de componentes saludables de la microbiota (proto-cooperación nutricional o ambiental). En contraste, la interacción directa con el huésped puede estar mediada por células bacterianas independientemente de su viabilidad y se basa en la capacidad de las células humanas para reconocer componentes o productos bacterianos específicos<sup>13</sup>.

Una cantidad considerable de datos publicados indica que el uso de células microbianas no viables o componentes celulares puede influir en el sistema inmunológico del huésped. La preocupación emergente con respecto a los posibles problemas de seguridad derivados del uso extensivo de

---

<sup>8</sup> Gobbetti M, Cagno RD, Angelis M. Functional microorganisms for functional food quality. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50:716–727.

<sup>9</sup> Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-74.

<sup>10</sup> Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716.

<sup>11</sup> Sanders ME. How Do We Know When Something Called “Probiotic” Is Really a Probiotic? A Guideline for Consumers and Health Care Professionals. *Functional Food Reviews*, Vol 1, No 1 (Spring) 2009; 3–12.

<sup>12</sup> Kataria J, Li N, Wynn JL, Neu J. Probiotic microbes: do they need to be alive to be beneficial? *Nutr Rev.* 2009;67:546–550.

<sup>13</sup> Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev.* 2010;23:37–46.

células microbianas vivas ha sido validada dramáticamente por la comunicación de Besselink<sup>14</sup> sobre los efectos de los probióticos en la pancreatitis aguda. Estas preocupaciones han aumentado el interés en los microorganismos no viables o los extractos de células microbianas, ya que podrían reducir drásticamente los problemas de vida útil y eliminar los riesgos de translocación microbiana e infección para el consumidor<sup>15</sup>.

La forma bacteriana inactivada térmicamente cae fuera de las definiciones aceptadas de probióticos, debido a que la viabilidad de las células bacterianas es una condición esencial. Sin embargo, se ha informado que las células microbianas no viables y, por lo tanto, no cultivables e inmunológicamente activas, brindan beneficios para la salud a los consumidores. El uso de bacterias muertas, siempre que el efecto beneficioso sea total o parcialmente mantenido, es muy interesante cuando el uso de bacterias vivas no está autorizado o puede ser potencialmente dañino para algunas personas, como pacientes con un sistema inmunitario débil o en condiciones inflamatorias. **Para definir el uso de microorganismos no viables que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio al consumidor, se ha propuesto el término "paraprobiótico".**

Los paraprobióticos, también conocidos como "probióticos no viables", "probióticos inactivados" o "probióticos fantasmas", se refieren a células microbianas inactivadas (no viables) que, cuando se administran en cantidades suficientes, confieren beneficios a los consumidores<sup>16,17</sup>. A pesar de los beneficios comprobados para la salud de los probióticos, las células microbianas no viables pueden tener ventajas de seguridad sobre los probióticos al reducir el riesgo de translocación microbiana, infección o respuestas inflamatorias mejoradas, como se muestra en el caso de algunos probióticos en consumidores con sistemas inmunológicos desequilibrados o comprometidos. La inactivación de las células bacterianas puede lograrse mediante métodos físicos (interrupción mecánica, tratamiento térmico, irradiación UV, alta presión hidrostática, liofilización, liofilización, sonicación) o químicos (desactivación ácida) que pueden alterar las estructuras celulares microbianas o sus funciones fisiológicas; por lo tanto, las bacterias se vuelven incapaces de crecer y, por lo tanto, conservan los efectos beneficiosos para la salud que proporciona su forma viable<sup>18</sup>.

Las investigaciones realizadas por Lee, Zang, Choi, Shin y Ji en 2002<sup>19</sup> reportaron capacidades inmunorreguladoras significativas de cuatro fracciones diferentes de *Bifidobacterium bifidum* BGN4 (es decir, extractos de células enteras, extractos libres de células, pared celular purificada y

---

<sup>14</sup> Besselink MG, Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371:651–659.

<sup>15</sup> Cross ML, Ganner A, Teillac D, Fray LM. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42:173–180.

<sup>16</sup> Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261-74.

<sup>17</sup> Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes*. 2013 Mar 1;4(1):101-7.

<sup>18</sup> de Almada CN, Almada CN, Martínez RCR, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in food science & technology* 2016 (58): 96-114.

<sup>19</sup> Lee MJ, Zang Z, Choi EY, Shin HK, Ji GE. Cytoskeleton reorganization and cytokine production of macrophages by bifidobacterial cells and cell-free extracts. *J Microbiol Biotechnol*. 2002;12:398–405.

sobrenadante de cultivo), donde cada fracción mostró diferentes patrones de reacciones inmunológicas. Además, las fracciones y extractos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* spp., que contienen altos niveles de carbohidratos microbianos, han mostrado una profunda actividad de supresión tumoral *in vitro*<sup>20</sup>. Por lo tanto, han surgido nuevos términos como paraprobiótico y postbiótico que implican que la viabilidad bacteriana no es un requisito esencial para los beneficios para la salud, lo que ofrece una oportunidad potencial en el campo de los alimentos funcionales.

Varios estudios mecanísticos han demostrado que los compuestos químicos específicos aislados de bacterias pueden inducir respuestas inmunes específicas. **En estos casos, el término "postbiótico" se ha propuesto para referir cualquier factor resultante de la actividad metabólica de una bacteria o cualquier molécula bacteriana liberada capaz de conferir efectos beneficiosos al consumidor de manera directa o indirecta.** Postbióticos es un término que se refiere a la amplia gama de compuestos que se producen por la actividad metabólica de las bacterias probióticas. Estos compuestos postbióticos producidos por probióticos desempeñan papeles extremadamente importantes en la regulación de la salud y en el mantenimiento de un microbioma saludable.

El término postbióticos, también conocido como metabióticos, biogénicos, o simplemente metabolitos/CFS (sobrenadantes libres de células); se refiere a factores solubles (productos o subproductos metabólicos) segregados por bacterias vivas o liberados después de la lisis bacteriana. Estos subproductos ofrecen beneficios fisiológicos al huésped al proporcionarle bioactividad adicional<sup>2122</sup>. Tales factores solubles han sido recolectados de varias cepas de bacterias; ejemplos incluyen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), enzimas, péptidos, ácidos teicoicos, muropéptidos derivados de peptidoglicanos, endopolisacáridos y exo polisacáridos, proteínas de superficie celular, vitaminas, plasmalógenos y ácidos orgánicos<sup>23</sup>.

Numerosos datos científicos han aportado pruebas de que los postbióticos poseen diferentes propiedades funcionales, entre las que se incluyen las antimicrobianas, las antioxidantes y las inmunomoduladoras, entre otras. Estas propiedades pueden afectar positivamente a la homeostasis de la microbiota y/o a las vías metabólicas y de señalización del huésped, afectando así a reacciones fisiológicas, inmunológicas, neurohormonales, biológicas, reguladoras y metabólicas específicas<sup>2425</sup>.

---

<sup>20</sup> Choi SS, Kim Y, Han KS, You S, Oh S, Kim SH. Effects of *Lactobacillus* strains on cancer cell proliferation and oxidative stress *in vitro*. *Lett Appl Microbiol*. 2006 May;42(5):452-8.

<sup>21</sup> Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Nov-Dec;48 Suppl 1:S18-22.

<sup>22</sup> Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;10(12):741-5.

<sup>23</sup> Oberg TS, Steele JL, Ingham SC, Smeianov VV, Briczinski EP, Abdalla A, Broadbent JR. Intrinsic and inducible resistance to hydrogen peroxide in *Bifidobacterium* species. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2011 Dec;38(12):1947-53.

<sup>24</sup> Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol*. 2016;7:1940.

<sup>25</sup> Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24:10.3402/mehd.v24i0.20399.

Actualmente existe una vasta literatura disponible que aborda aspectos fundamentales, terapéuticos y tecnológicos de bacterias viables "buenas". La mayor parte de esta literatura se ha centrado en células enteras (células vivas o muertas por calor) o en sus componentes de membrana y pared celular<sup>26272829</sup> y se ha prestado poca atención a la fracción intracelular soluble (los llamados postbióticos) si bien los datos experimentales disponibles indican que los factores derivados de los probióticos ("postbióticos") tienen propiedades beneficiosas contra la inflamación inducida por patógenos y la alteración relacionada de la liberación de citocinas. Se han propuesto y descrito varios mecanismos celulares y moleculares distintos, tales como la mejora de la inmunidad innata, así como la promoción de la supervivencia de las células epiteliales intestinales y la función de barrera. La identificación de los factores solubles que median los efectos beneficiosos de los probióticos puede presentar una oportunidad no sólo para comprender sus finos mecanismos de acción, sino también para desarrollar estrategias farmacológicas eficaces dirigidas a integrar la acción de los tratamientos con bacterias vivas.

Los efectos beneficiosos de los postbióticos para la salud está aumentando progresivamente<sup>303132333435</sup>, y su composición precisa y los mecanismos subyacentes se resumen en estudios sobre diferentes especies de microorganismos<sup>36</sup>.

---

<sup>26</sup> Sánchez B, Ruiz L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P, Margolles, A. Toward improving technological and functional properties of probiotics in foods. *Trends in Food Science & Technology* 2012; 26(1): 56-63.

<sup>27</sup> Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Feb;30(1):17-25.

<sup>28</sup> Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Current Opinion in Chemical Biology* [04 May 2017, 40:8-16].

<sup>29</sup> Huang S, Vignolles ML, Dong Chen X, Le Loir Y, Jan G, et al. Spray drying of probiotics and other food-grade bacteria: A review. *Trends in Food Science and Technology* 2017, 63: 1-17.

<sup>30</sup> Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, Joo HG, Woo HJ. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci.* 2004 Mar;5(1):41-8.

<sup>31</sup> Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog.* 2014 Jun 14;6:23.

<sup>32</sup> Haileselassie Y, Navis M, Vu N, Qazi KR, Rethi B, Sverremark-Ekström E. Postbiotic Modulation of Retinoic Acid Imprinted Mucosal-like Dendritic Cells by Probiotic *Lactobacillus reuteri* 17938 In Vitro. *Front Immunol.* 2016 Mar 17;7:96.

<sup>33</sup> Nakamura F, Ishida Y, Sawada D, Ashida N, Sugawara T, Sakai M, Goto T, Kawada T, Fujiwara S. Fragmented Lactic Acid Bacterial Cells Activate Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Ameliorate Dyslipidemia in Obese Mice. *J Agric Food Chem.* 2016 Mar 30;64(12):2549-59.

<sup>34</sup> Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, Saxami G, Ypsilantis P, Lampri ES, Simopoulos C, Kotsianidis I, Galanis A, Kourkoutas Y, Dimitrellou D, Chlichlia K. *Lactobacillus casei* Exerts Anti-Proliferative Effects Accompanied by Apoptotic Cell Death and Up-Regulation of TRAIL in Colon Carcinoma Cells. *PLoS One.* 2016 Feb 5;11(2):e0147960.

<sup>35</sup> Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, Salvatore U, Nardone G. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2017 Apr 14;17(1):53.

<sup>36</sup> Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol.* 2013 Mar;40(1):11-25.

Así pues, los "postbióticos" pueden representar una oportunidad para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas eficaces que eviten los riesgos asociados a la administración de bacterias vivas<sup>37</sup>. Además, estos factores encierran el potencial para el desarrollo de alimentos funcionales fermentados con probióticos<sup>38</sup>, cuyas propiedades biogénicas son el resultado de la producción microbiana de metabolitos bioactivos durante el proceso de fermentación<sup>39</sup>.

## ASPECTOS REGULATORIOS

Basándose en una categorización cuestionable en las Orientaciones de la Comisión Europea de 2007 sobre la aplicación del Reglamento relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables<sup>40</sup>, **el uso del término "probiótico", utilizado tradicionalmente y reconocido por las autoridades nacionales, la comunidad científica y los consumidores, quedaba prohibido en la mayoría de los Estados miembros después del 14 de diciembre de 2012, fecha en que finalizó el período transitorio para las declaraciones de propiedades saludables no aprobadas de conformidad con el artículo 13, apartado 3, del Reglamento 1924/2006.** El texto exacto de las Orientaciones es el siguiente:

*Whilst claim "contains" is normally a nutrition claim, in some cases the use of the term "contains" in a claim refers to groups of substances with a specific functional effect. In such cases, the "contains" claims is a health claim and must be authorised accordingly.*

*The following examples aim at better explaining the difference between the two categories of claims using the term "contains":*

*A claim is a nutrition claim if in the naming of the substance or category of substances, there is only factual information;*

*Examples: "contains lycopene" ; "contains lutein"*

*A claim is a health claim if in the naming of the substance or category of substances, there is a description or indication of a functionality or an implied effect on health,*

*Examples: "contains antioxidants" (the function is an antioxidant effect); "contains probiotics/prebiotics" (the reference to probiotic/prebiotic implies a health benefit);*

---

<sup>37</sup> Ghishan FK, Kiela PR. From probiotics to therapeutics: another step forward? J Clin Invest. 2011;121:2149–2152.

<sup>38</sup> Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. Gut. 2012;61: 1007–1015.

<sup>39</sup> Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. Curr Opin Biotechnol. 2005;16:198–203.

<sup>40</sup> Guidance on the implementation of Regulation N° 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods. Conclusions of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health. 14 December 2007.

*Equally, claims which refer to an indication of a functionality in the description of a nutrient or a substance (for instance as an adjective to the substance) should also be classified as a health claim.*

*Examples: “with prebiotic fibres” or “contains prebiotic fibres”;*

Esta teoría fue reafirmada por la Comisión Europea en una pregunta del Parlamento Europeo en 2013<sup>41</sup>:

*Answer given by Mr Borg on behalf of the Commission*

*Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods states that a health claim means any claim which states, suggests or implies that a relationship exists between a food category, a food or one of its constituents and health.*

*The Guidance on the implementation of the abovementioned Regulation of 2007, approved as conclusions of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, clarifies that a claim is a health claim if in the naming of the substance or category of substances there is a description or indication of a functionality or an implied effect on health. The Guidance document gives a concrete example of such health claim, namely ‘contains probiotics’ explaining that the reference to probiotics implies a health effect.*

*Member States may use this Guidance when applying and enforcing Regulation (EC) No 1924/2006.*

**Esta prohibición no limita el uso de probióticos en alimentos y bebidas, pero prohíbe a la industria revelar de manera sencilla la presencia de probióticos en sus productos.** Según numerosos sectores<sup>42</sup>, esta prohibición afecta negativamente al derecho de los consumidores a estar informados sobre las características específicas de determinados alimentos (aunque el uso de los nombres latinos de las cepas individuales de probióticos en el etiquetado de los ingredientes sigue estando permitido, es posible que los consumidores no entiendan a qué se refieren); perjudica injustamente la competitividad de la industria alimentaria probiótica europea y tiene un considerable impacto negativo en la imagen de los productos probióticos, en detrimento de esta fuerte y competitiva industria europea a escala mundial.

Las Orientaciones de 2007 indican que la palabra "probiótico" debe considerarse como una declaración de propiedades saludables, que para su uso necesita aprobación o ir acompañada de una declaración aprobada en caso de que se utilice como declaración no específica (por ejemplo, acompañar a la declaración aprobada sobre yogurt y lactosa: “Los cultivos vivos del yogurt o de la

---

<sup>41</sup> Parliamentary questions/ 12 December 2013. E-012361/2013. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=E-2013-012361&language=EN>

<sup>42</sup> Gibson GR, Brummer RJ, Isolauri E, Lochs H, Morelli L, Ockhuizen T, Rowland IR, Schrezenmeier J, Stanton C, Verbeke K. The design of probiotic studies to substantiate health claims. Gut Microbes. 2011 Sep 1;2(5):299-305.

leche fermentada mejoran la digestión de la lactosa del producto en las personas con problemas para digerir la lactosa<sup>4344</sup>).

Aún así, el uso de la palabra “probiótico” sigue siendo un tema de debate. En su documento de Orientación de 2007, la Comisión Europea y los Estados Miembros acordaron una interpretación común según la cual el término “probiótico” debe considerarse declaración de propiedades saludables, ya que el consumidor entiende que transmite un beneficio para la salud y porque el término no está suficientemente definido para permitir una evaluación científica por lo que sólo puede considerarse referencia a los beneficios generales y no específicos de los nutrientes o alimentos para la buena salud general o el bienestar relacionado con la salud y, en consecuencia, sólo se permite cuando va acompañado de una declaración de propiedades saludables específica aprobada. Este sería el caso si tal término se utilizara en el contexto de un beneficio para la salud. Sin embargo, el término también se ha utilizado tradicionalmente en la UE para indicar productos que contienen cepas específicas de bacterias (principalmente pertenecientes a los grupos de bifidobacterias y lactobacilos) que puede demostrarse que pasan por el tracto gastrointestinal y llegan al colon en número suficiente. Esta es una propiedad del producto que puede ser demostrada por metodologías científicas generalmente aceptadas. Tal paso y supervivencia no es un efecto fisiológico, ni describe ningún papel en el crecimiento, el desarrollo y las funciones orgánicas y en este contexto, el término “probiótico” podría considerarse admisible. Este es también el caso de la información factual relacionada con el paso y la supervivencia de los microorganismos y así lo corrobora la EFSA en sus diversos dictámenes, que afirman que el aumento del número de microorganismos gastrointestinales no constituye en sí mismo un efecto fisiológico beneficioso. **Por lo tanto, la información relativa al paso, la supervivencia y el aumento del número de bacterias a través del tracto gastrointestinal podría considerarse como una declaración de hechos que queda fuera del ámbito del Reglamento 1924/2006.** Sin embargo, cualquier declaración que vaya más allá de la información fáctica y que implique un beneficio para la salud se considerará una declaración de propiedades saludables y deberá ser aprobada antes de que se permita su uso. **En todo caso, los efectos mencionados anteriormente deben demostrarse con metodologías científicas generalmente aceptadas y los resultados de estas pruebas deben mantenerse a disposición de las Autoridades nacionales de control. Esto es lo que ha llevado a varios Estados Miembros a aceptar el término “probiótico” si se utiliza para indicar que un producto contiene microorganismos vivos que sobreviven al paso por el intestino en número suficiente.** Este es uno de los temas que se está discutiendo en la revisión que la Comisión Europea está realizando en estos momentos sobre el Reglamento 1924/2006<sup>45</sup>.

---

<sup>43</sup> EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8(10):1763. [18 pp.].

<sup>44</sup> Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.

<sup>45</sup> Evaluation of a) Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on food with regard to nutrient profiles and health claims made on plants and their preparations and of b) the general regulatory framework for their use in foods: [http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2015\\_sante\\_595\\_evaluation\\_health\\_claims\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2015_sante_595_evaluation_health_claims_en.pdf)

**En los últimos quince años, se han propuesto varias definiciones de probiótico, algunas de las cuales incluso comprenden células microbianas no viables.** Por ejemplo, Reuter en 1997<sup>46</sup> describió los probióticos como "una preparación microbiana que contiene células vivas y / o muertas, incluidos sus metabolitos, cuyo objetivo es mejorar el equilibrio microbiano o enzimático en las superficies mucosas o estimular los mecanismos inmunitarios". Del mismo modo, Salminen en 1999<sup>47</sup> habló sobre los probióticos como "preparaciones de células microbianas o componentes de células microbianas que tienen un efecto beneficioso sobre la salud y el bienestar del huésped". A pesar de la legitimidad potencial de estas definiciones, en la actualidad, al menos en los países occidentales, la definición de probióticos es casi unánimemente aceptada por la FAO / OMS ("microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud al huésped"). **En consecuencia, las instituciones nacionales / gubernamentales están introduciendo la definición de la FAO / OMS en sus directrices para los probióticos. Por ejemplo, esta definición se propone en las directrices del Ministerio de Salud italiano<sup>48</sup>, en un expediente de la Agencia Francesa para la Seguridad Alimentaria<sup>49</sup>, y en un documento de orientación soportado por la Agencia holandesa<sup>50</sup>.**

Los probióticos disponibles en el mercado deben considerarse como un medio de primera generación para corregir trastornos microecológicos pero esto no siempre es suficiente, lo que ha llevado a numerosos investigadores a desarrollar microorganismos inactivados o, más aún, seleccionar compuestos metabióticos bioactivos presentes en las bacterias y que son moléculas de señalización con una estructura química determinada (conocida) que puede optimizar las funciones fisiológicas específicas del huésped, reacciones reguladoras, metabólicas y / o de comportamiento relacionadas con la actividad de la microbiota indígena del huésped. Lo que tiene algunas ventajas debido a su estructura química exacta, bien dosificada, muy segura y larga vida útil. Algo que ya no debe considerar un mito sino el resultado de la evolución natural de la concepción probiótica<sup>515253</sup>.

**Por lo tanto, si el uso de la palabra “probiótico” debe restringirse a los productos que contienen microorganismos vivos, necesitaremos una nueva terminología para definir de manera inequívoca el uso de microorganismos no viables o fracciones microbianas que**

---

<sup>46</sup> Reuter G. Present and future probiotics in Germany and in Center Europe. *Biosci Microflora*. 1997;16:43–51.

<sup>47</sup> Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. Probiotics: how should they be defined. *Trends Food Sci Technol*. 1999;10:107–110.

<sup>48</sup> Direzione Generale per L'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e La Nutrizione - Ufficio 4. Linee guida su probiotici e prebiotici. Revisione marzo 2018.

<sup>49</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. AFSSA, 2005.

<sup>50</sup> Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018 Aug 6;18(1):103.

<sup>51</sup> Patil S, Sawant S, Hauff K, Hampf G. Validated Postbiotic Screening Confirms Presence of Physiologically-Active Metabolites, Such as Short-Chain Fatty Acids, Amino Acids and Vitamins in Hylak® Forte. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018 Dec 17.

<sup>52</sup> Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr 12;24.

<sup>53</sup> Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol*. 2016 Dec 2;7:1940.

**pueden afectar positivamente la salud. Para este fin, se ha propuesto el uso de los términos “paraprobiótico” y “postbiótico” para definir, respectivamente, a las células microbianas no viables (intactas o rotas) o a los extractos de células crudas (es decir, con composición química compleja), que, cuando se administran por vía oral en cantidades adecuadas, confieren un beneficio al consumidor humano.** Además, una vez que se demuestra un beneficio para la salud, la asignación de un producto a estas categorías no debe verse influida por los métodos utilizados para la inactivación de células microbianas o la obtención de extractos probióticos, que pueden lograrse mediante estrategias físicas o químicas, incluido el tratamiento térmico, rayos γ o UV desactivación, alteración química o mecánica, presión, liofilización o desactivación ácida<sup>5455</sup>.

Tradicionalmente, los probióticos sobre la base de microorganismos vivos se consideran tanto beneficiosos como seguros. Desafortunadamente, algunos microorganismos con efectos beneficiosos para la salud conocidos pueden causar infecciones oportunistas, aumentar la incidencia de sensibilización alérgica y trastornos autoinmunes, producir desequilibrio microecológico, modificar la expresión de genes, transferir genes resistentes a antibióticos y virulencia, causar trastornos en la integridad del epigenoma y el genoma, inducir daño en el ADN cromosómico, y activar vías de señalización asociadas al cáncer y otras enfermedades crónicas<sup>56</sup>.

En general, los postbióticos poseen varias propiedades atractivas tales como estructuras químicas claras, parámetros de dosis de seguridad y mayor vida útil (hasta 5 años, cuando se usan como ingredientes para alimentos y bebidas o como suplementos nutricionales) que son muy buscadas<sup>5758</sup>. Además, la investigación realizada por Shenderov reveló que los postbióticos tienen una absorción, metabolismo, distribución y capacidad de excreción favorables, lo que podría indicar una alta capacidad para enviar señales a los diferentes órganos y tejidos del huésped, lo que provocaría varias respuestas biológicas. **Otra ventaja importante de los postbióticos es su perfil de seguridad favorable, ya que no hay necesidad de la absorción de miles de millones de microbios vivos.** Además, los postbióticos pueden aplicarse de forma controlada y estandarizada, mientras que, en el caso de la aplicación de bacterias vivas, el nivel de la estructura activa en el intestino depende del número y la actividad metabólica de la cepa respectiva<sup>59</sup>. Por lo tanto,

---

<sup>54</sup> Klemashevich C, Wu C, Howsmon D, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Curr Opin Biotechnol.* 2014 Apr;26:85-90.

<sup>55</sup> Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci.* 2018 Sep 3.

<sup>56</sup> Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010 May-Jun;1(3):164-85.

<sup>57</sup> Shigwedha N, Sichel L, Jia L, Zhang L. Probiotal cell fragments 925 (PCFs) as “novel nutraceutical ingredients”. *Journal of Biosciences and Medicines* 2014; 926 2, 43-55.

<sup>58</sup> Tomar SK, Anand S, Sharma P, Sangwan V, Mandal S. Role of probiotic, prebiotics, synbiotics and postbiotics in inhibition of pathogens. In A. Méndez-Vilas (Ed.), *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs* (pp. 717–732). Formatex Research Center, 2015.

<sup>59</sup> Gabriele H. Requirements for a successful future of probiotics. In P. Foerst, & C. Santivarangkna (Eds.), *Advances in probiotic technology* (pp. 139-145). New York: Taylor & Francis-CRC Press, 2016.

determinados factores solubles de bacterias específicas pueden convertirse en una clase de estrategia biológica bacteriana para el tratamiento de muchas enfermedades.

En cualquier caso y para poder obtener una respuesta vinculante, podríamos utilizar el “Help Desk” de EFSA para poder estar seguros de que podemos utilizar los postbióticos y describirlos como tales: <https://www.efsa.europa.eu/en/contact/askefsa>