Cuando el microbioma se convierte en un criterio de valoración regulatorio

Del coloquio científico de la EFSA de noviembre de 2026 a una evaluación defendible de la seguridad de ingredientes alimentarios, tecnologías microbianas y exposiciones químicas

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

Biotecnología y ciencia regulatoria

Resumen

El coloquio científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria previsto para los días 23 y 24 de noviembre de 2026 sitúa al microbioma en una frontera regulatoria compleja. Las comunidades microbianas intestinales pueden modificar la exposición química, responder a aditivos y contaminantes alimentarios y mediar efectos biológicos; sin embargo, medirlas no equivale a demostrar un daño o un beneficio. Este artículo analiza por qué los cambios taxonómicos, las firmas metagenómicas y las variaciones de metabolitos no pueden convertirse automáticamente en criterios de valoración de seguridad; cómo el diseño del estudio, la causalidad, la dosis y el contexto del huésped determinan su interpretación; y qué deberían hacer actualmente los fabricantes de ingredientes funcionales, productos fermentados y tecnologías de procesado alimentario. Distingue el debate científico del derecho exigible y compara las vías de la Unión Europea, España, Gran Bretaña y Estados Unidos. Se propone un programa de investigación que conecta experimentos de perturbación controlada, reconstrucción de la exposición, medidas funcionales microbianas y criterios de decisión pre-registrados. Su finalidad no es comercializar una nueva alegación sobre el microbioma, sino definir cuándo las pruebas microbianas mejoran realmente la evaluación del riesgo sin generar obligaciones regulatorias ficticias ni alegaciones de salud carentes de respaldo.

Palabras clave: microbioma intestinal; toxicología regulatoria; aditivos alimentarios; metagenómica; metabolitos microbianos; inferencia causal; nuevos alimentos; evaluación del riesgo.

1. Una señal científica oportuna, no un nuevo requisito legal

Los días 23 y 24 de noviembre de 2026, la EFSA celebrará en Bruselas su Coloquio Científico 29, «Descifrando el microbioma: de las lagunas de conocimiento a una ciencia regulatoria aplicable». El programa anunciado aborda expresamente las exposiciones químicas, los aditivos alimentarios y para piensos, los contaminantes, los plaguicidas y los productos de comunidades microbianas complejas.

La EFSA reconoce que las orientaciones existentes no fueron desarrolladas tomando como referencia criterios de valoración del microbioma y que siguen faltando métodos y datos consistentes [1]. A fecha de 20 de noviembre, el encuentro es futuro. Ni su anuncio ni los debates previstos constituyen una modificación vinculante de los requisitos de autorización.

La cuestión científica es más importante que la mera presencia de un gráfico del microbioma en un expediente. La evaluación regulatoria del riesgo exige una cadena inferencial desde una exposición definida hasta un resultado adverso, caracterizando la incertidumbre y contrastando explicaciones alternativas. Las comunidades microbianas son simultáneamente modificadoras de la exposición, sistemas biológicos que responden y posibles mediadoras. Por tanto, un cambio de abundancia puede ser consecuencia, causa, respuesta compensatoria o correlación incidental. Considerar adversos todos esos cambios multiplicaría las falsas alarmas; considerarlos irrelevantes pasaría por alto mecanismos plausibles.

2. ¿Cuál es, exactamente, el objeto biológico?

2.1 La composición no es la función

Un microbioma no es un organismo único ni un biomarcador fijo. El perfilado de ARNr 16S en heces describe la composición taxonómica con sesgos asociados a cebadores y bases de datos de referencia; la metagenómica *shotgun* añade potencial genómico, pero no demuestra necesariamente actividad metabólica expresada. La metatranscriptómica, metaproteómica y metabolómica se aproximan más directamente a la función, aunque cada una presenta problemas de muestreo, estabilidad, anotación y efectos de lote. Ninguna de estas mediciones demuestra por sí sola un resultado adverso en el huésped. El aumento de un género determinado puede ocultar diferencias a nivel de cepa en producción de toxinas, utilización de sustratos o interacción inmunitaria.

Los datos de abundancia relativa son composicionales: un taxón puede parecer aumentar porque otro disminuye, aunque su número absoluto de células no haya variado. La profundidad de secuenciación, extracción de ADN, contaminación, medicación, edad, geografía, dieta y consistencia de las heces pueden modificar los resultados. Por ello, la cuantificación absoluta, los controles apropiados, el muestreo repetido y los flujos bioinformáticos transparentes son indispensables para interpretar una señal asociada a una intervención [2,3].

2.2 No puede excluirse al huésped del análisis

Los efectos microbianos dependen de la fisiología del huésped. Una señal de ácidos grasos de cadena corta que acompaña una fermentación beneficiosa de fibra en un contexto puede no traducirse en un efecto equivalente en pacientes con tránsito intestinal alterado, enfermedad inflamatoria o dietas basales diferentes. La heterogeneidad interindividual no es mero ruido estadístico: puede reflejar vías de exposición-respuesta biológicamente distintas. Los estudios regulatorios deben especificar la población a la que pretenden aplicar sus conclusiones.

3. El problema de la causalidad en la seguridad de los ingredientes

Una afirmación causal creíble exige algo más que una diferencia estadísticamente significativa de diversidad beta. Debe establecer cronología de exposición, dependencia de dosis cuando sea biológicamente esperable, reproducibilidad analítica, mecanismos plausibles y asociación con criterios de valoración relevantes para el huésped. Los ensayos aleatorizados de alimentación

pueden comprobar los efectos de una intervención, pero ni siquiera la aleatorización demuestra que el microbioma medie un resultado en el huésped. El análisis de mediación requiere supuestos sólidos; los experimentos de transferencia de microbiota pueden apoyar hipótesis mecanísticas, pero introducen limitaciones de extrapolación entre especies.

También debe definirse qué constituye un efecto adverso. Una menor diversidad microbiana no siempre es perjudicial; la diversidad puede aumentar con la presencia de patógenos o durante perturbaciones ecológicas. La ausencia de un intervalo de referencia universal de «microbioma sano» hace inadecuados los umbrales arbitrarios de diversidad como límites de seguridad independientes. Pueden ser criterios más defendibles una pérdida demostrable de resistencia a la colonización, la expansión de patógenos con consecuencias clínicas, la formación de metabolitos tóxicos, la alteración de la transformación de xenobióticos o la inflamación reproducible del huésped, siempre en condiciones especificadas [2,4].

La distinción esencial es entre una observación biológica y un resultado adverso relevante para la decisión. Para un ingrediente alimentario nuevo, un cambio del microbioma puede justificar estudios específicos adicionales sin ser suficiente para prohibir su uso ni para demostrar un beneficio sanitario. A la inversa, no detectar cambios en un estudio pequeño y breve no permite excluir efectos raros, tardíos o específicos de subgrupos.

4. La biotransformación microbiana modifica el cálculo de exposición

La evaluación clásica de la exposición alimentaria suele partir del compuesto original ingerido. El metabolismo microbiano puede modificar su identidad química, persistencia y disponibilidad sistémica, generando metabolitos con propiedades toxicológicas diferentes. A la inversa, los ingredientes pueden alterar la expresión de enzimas microbianas y, con ello, el destino de otras sustancias químicas de la dieta. Surge así una causalidad bidireccional: el ingrediente afecta a la comunidad y la comunidad afecta al ingrediente.

Para los expedientes de seguridad, la pregunta pertinente no es si «el microbioma resulta afectado», sino si cambia de manera material la exposición química de los tejidos del huésped. Un programa robusto combinaría un balance de masas del compuesto original con identificación dirigida de metabolitos, mediciones temporales y concentraciones fisiológicamente pertinentes. La fermentación in vitro permite explorar vías plausibles, pero no reproduce por sí sola la absorción, el metabolismo hepático, las respuestas inmunitarias ni toda la ecología intestinal. La confirmación humana es esencial para las afirmaciones traslacionales relevantes.

Un proveedor de ingredientes debe distinguir la exposición bajo las condiciones previstas de uso de las concentraciones exageradas empleadas para forzar una señal in vitro. Una inhibición microbiana a dosis elevadas puede ser experimentalmente real, pero irrelevante para el consumo normal. Del mismo modo, un efecto medio débil puede ocultar una subpoblación sensible. Por tanto, los protocolos deben justificar concentraciones intestinales realistas, efectos de la matriz alimentaria e ingesta diaria prevista.

5. Alimentos funcionales, fermentación y la tentación de las alegaciones sin respaldo

Los ingredientes fermentados, sustratos prebióticos, preparados postbióticos y metabolitos de origen microbiano pueden interactuar con la ecología intestinal. No son categorías intercambiables.

Un producto microbiano vivo plantea cuestiones de viabilidad, identidad y posiblemente resistencia a antimicrobianos; un metabolito purificado exige evaluar identidad química y exposición; una biomasa de fermentación compleja requiere caracterización composicional y del proceso de fabricación. Una fibra utilizada selectivamente por microorganismos no mejora automáticamente la salud en cualquier formulación o población.

Deben separarse las alegaciones regulatorias y comerciales. Un aumento reproducible de un metabolito microbiano no demuestra por sí mismo que un alimento final prevenga enfermedades, refuerce la inmunidad o trate la disbiosis. Las alegaciones requieren el nivel de evidencia aplicable a la jurisdicción y a la redacción exacta. En la Unión Europea, el Reglamento (CE) n.º 1924/2006 regula las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables; la seguridad conforme a la normativa sobre nuevos alimentos y la autorización de una declaración saludable son cuestiones distintas [5,6].

Esto importa comercialmente porque el marketing asociado al microbioma puede avanzar más deprisa que la ciencia analítica validada. La mejor estrategia de innovación es identificar un criterio funcional concreto y medible y comprobar después si se traduce en un beneficio significativo para el huésped a una dosis realista. El lenguaje comercial debe seguir a la evidencia, no determinar el diseño experimental.

6. Geografía regulatoria: cuatro entornos de decisión diferentes

6.1 Unión Europea y España

El Reglamento (UE) 2015/2283 establece el marco de nuevos alimentos cuando un ingrediente entra en su ámbito; el Reglamento (CE) n.º 178/2002 proporciona los principios generales de seguridad alimentaria. Los aditivos alimentarios se rigen por el Reglamento (CE) n.º 1333/2008 y sus especificaciones y condiciones de uso aplicables. La EFSA realiza evaluaciones científicas; la Comisión Europea y los Estados miembros ejercen sus respectivas funciones de gestión del riesgo. Un criterio de valoración del microbioma no se convierte, por el coloquio de noviembre, en una prueba obligatoria universal para todos los ingredientes existentes [5–8].

En España, la legislación directamente aplicable de la UE coexiste con los controles oficiales nacionales y autonómicos. Las empresas deben documentar si un material es un ingrediente convencional, un nuevo alimento, un aditivo, un coadyuvante tecnológico u otra categoría jurídica. Los datos del microbioma pueden reforzar un expediente cuando sean biológicamente pertinentes, pero no sustituyen a la identidad, pureza, toxicología, exposición o autorización legalmente exigida. Tampoco debe convertirse una observación de investigación en un respaldo implícito de AESAN.

6.2 Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Gran Bretaña dispone de procedimientos propios de autorización de productos regulados administrados a través de la Food Standards Agency y Food Standards Scotland, con normas internas y orientaciones que deben comprobarse por separado. Los dictámenes científicos de la UE pueden constituir pruebas relevantes sin determinar automáticamente la situación jurídica británica. Irlanda del Norte exige una evaluación conforme a sus disposiciones aplicables, sin considerarla jurídicamente idéntica a Gran Bretaña [9].

6.3 Estados Unidos

En Estados Unidos, las vías de aditivos alimentarios y de reconocimiento general de seguridad (GRAS) de la FDA evalúan la seguridad en las condiciones de uso previstas. La cuestión probatoria es si la información científica disponible respalda una certeza razonable de ausencia de daño, no si el producto genera un perfil atractivo del microbioma. Las alegaciones sobre estructura o función y las relacionadas con enfermedades pueden suscitar cuestiones adicionales de etiquetado o clasificación del producto. Por ello, los estudios del microbioma deben vincularse a la cuestión concreta de seguridad o alegación, en vez de presentarse como sustitutos universales del marco regulatorio correspondiente [10].

7. Consecuencias industriales: una nueva calidad de evidencia, no un ensayo universal nuevo

Para los fabricantes de ingredientes y biotecnología, la prioridad práctica es inventariar la evidencia: uso previsto, población, ingesta realista, historial de producción, posibles interacciones microbianas, toxicología existente y vías de exposición no resueltas. Cuando exista un mecanismo microbiano creíble, los equipos deben decidir de antemano qué resultado modificaría una decisión de seguridad o desarrollo. Así se evita encargar secuenciaciones costosas que solo generan asociaciones difíciles de interpretar.

Los laboratorios analíticos deben especificar las condiciones de recogida, estabilización, métodos de extracción, aproximaciones con controles añadidos o de abundancia absoluta, controles de secuenciación, versiones de bases de datos, cuantificación de metabolitos y evaluación de calidad a ciegas. Los científicos de datos deben comunicar efectos de lote, corrección por comparaciones múltiples, calibración de modelos y validación externa. Los equipos de compras y regulación deben preservar la identidad de los lotes y la comparabilidad de las formulaciones, de modo que los resultados biológicos puedan vincularse al producto comercializado y no a una muestra de investigación obsoleta.

Para los ámbitos amplios de ingredientes funcionales, proteínas y fermentación de INTABIOTECH, la oportunidad creíble es la investigación colaborativa específica sobre las relaciones entre ingrediente, metabolismo microbiano y exposición del huésped. Sería prematuro atribuir beneficios o ventajas de seguridad a un producto concreto sin pruebas controladas. El valor industrial reside en fundamentar mejor las decisiones futuras de desarrollo, no en añadir un relato sobre el microbioma a cada ingrediente.

8. Oportunidad de investigación e innovación

8.1 Una laguna de investigación más delimitada

La secuenciación del microbioma, los modelos de fermentación intestinal, los métodos de inferencia causal y la metabolómica son campos de investigación maduros y existe abundante conocimiento previo. La cuestión más delimitada que aquí se plantea es si un marco de decisión validado de forma independiente puede determinar cuándo una perturbación reproducible del microbioma cambia materialmente una conclusión de seguridad sobre un ingrediente alimentario. Es un problema de validación integradora, no una afirmación de haber inventado la toxicología del microbioma. Antes de reivindicar un método propietario sería necesaria una revisión sistemática de bibliografía, normas, patentes e información pública.

8.2 Hipótesis y arquitectura experimental

Hipótesis (no validada): un modelo escalonado que combine exposición realista al ingrediente, mediciones microbianas absolutas, indicadores funcionales microbianos, productos de biotransformación dirigidos y resultados pertinentes para el huésped definidos previamente clasificará los efectos relevantes para la decisión con mayor fiabilidad que la secuenciación de abundancia relativa por sí sola. La justificación es que la inferencia causal mejora cuando se miden conjuntamente exposición, mecanismo y consecuencia. Se desconoce su rendimiento predictivo.

La primera etapa debe seleccionar clases contrastantes de ingredientes, como sustratos fermentables, metabolitos microbianos definidos y materiales derivados de procesos químicamente caracterizados, y establecer la comparabilidad química y microbiológica basal. La segunda utilizaría sistemas estandarizados de fermentación anaerobia y laboratorios independientes para identificar vías candidatas reproducibles a concentraciones realistas. La tercera contrastaría un conjunto limitado de hipótesis predefinidas en estudios humanos o animales adecuadamente diseñados cuando esté justificado ética y científicamente. La cuarta compararía prospectivamente decisiones ciegas de expertos regulatorios basadas en pruebas convencionales frente al expediente integrado.

Deben fijarse de antemano los criterios de fracaso: tasas elevadas de falsos positivos debidos a artefactos composicionales, omisión de la formación de metabolitos adversos, señales no reproducibles, inestabilidad entre laboratorios o incapacidad para distinguir un cambio comunitario inocuo de un efecto relevante para el huésped. La incertidumbre debe comunicarse explícitamente y publicarse también los resultados negativos. Ningún algoritmo puede conceder una autorización ni sustituir un estudio exigido legalmente; las autoridades competentes determinan si la evidencia es suficiente.

8.3 Posible resultado industrial

Un resultado satisfactorio consistiría en un protocolo transparente de selección de estudios, un conjunto de datos de referencia y un mapa de las circunstancias en las que las pruebas del microbioma son informativas, opcionales o engañosas. Podría reducir tanto las pruebas innecesarias como el riesgo de pasar por alto una biotransformación microbiana significativa. También facilitaría una colaboración mejor definida entre desarrolladores de ingredientes, laboratorios analíticos, investigadores clínicos y científicos regulatorios. La propuesta sigue siendo una agenda de investigación, no una plataforma comercial validada.

9. Agenda práctica de implantación para 2027

Primero, clasificar los expedientes de productos existentes según el posible papel del metabolismo microbiano, el grado de caracterización química y la población consumidora prevista. Segundo, seleccionar solo unos pocos casos de estudio de alto valor en los que un mecanismo microbiano pueda modificar plausiblemente la exposición o la evaluación beneficio-riesgo. Tercero, pre-registrar los planes de medición, los criterios de valoración y las reglas para interpretar resultados positivos y negativos. Cuarto, construir un registro de evidencias con control de versiones que vincule lotes de producto, protocolos, datos de laboratorio y revisiones jurídicas específicas por jurisdicción.

La dirección debe evitar un error conocido: convertir una nueva capacidad científica en una métrica comercial obligatoria antes de demostrar su valor decisorio. El indicador de desempeño apropiado no es el número de perfiles de microbioma generados, sino la proporción de cuestiones relevantes

de desarrollo o seguridad resueltas con pruebas reproducibles. Una ciencia más sólida puede revelar que algunos productos no necesitan pruebas del microbioma.

10. Conclusiones

El coloquio de la EFSA de noviembre de 2026 es importante porque evidencia un desajuste entre la sofisticación biológica de la investigación sobre el microbioma y la disciplina probatoria requerida para regular los alimentos. Una señal del microbioma no equivale a un efecto adverso, un beneficio ni un criterio de valoración jurídicamente exigible. La tarea científica consiste en conectar exposición realista, función microbiana y consecuencia para el huésped mediante pruebas causales reproducibles.

Para la industria, la prioridad es seleccionar los estudios con rigor y comunicar la incertidumbre de forma transparente, no formular alegaciones genéricas sobre el microbioma. Para los reguladores, el reto es desarrollar criterios proporcionados sin incorporar indicadores ecológicos no validados a decisiones vinculantes. Para los investigadores, el avance más valioso podría ser un método validado para saber cuándo la evidencia del microbioma cambia la respuesta y cuándo no.

Referencias y fuentes primarias

[1] EFSA (2026). Scientific Colloquium 29: Decoding the Microbiome: From Knowledge Gaps to Actionable Regulatory Science, 23–24 November 2026. https://www.efsa.europa.eu/en/events/scientific-colloquium-29-decoding-microbiome-knowledge-gaps-actionable-regulatory-science

[2] Knight R et al. (2018). Best practices for analysing microbiomes. Nature Reviews Microbiology 16, 410–422. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9

[3] Gloor GB et al. (2017). Microbiome datasets are compositional: and this is not optional. Frontiers in Microbiology 8, 2224. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02224

[4] Johnson AJ et al. (2019). Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. Cell Host & Microbe 25, 789–802.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.005

[5] Regulation (EU) 2015/2283 on novel foods. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj

[6] Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj

[7] Regulation (EC) No 178/2002 laying down general food law principles. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj

[8] Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj

[9] UK Food Standards Agency. Regulated products authorisation guidance and register. https://www.food.gov.uk/business-guidance/regulated-products

[10] US FDA. Generally Recognized as Safe (GRAS). https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras

[11] EFSA (2026). Food additives: scientific assessment and regulatory context, reviewed 27 October 2026. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives

[12] European Commission (2026). Re-evaluation of food additives, status as of 10 September 2026. https://food.ec.europa.eu/food-safety/food-improvement-agents/additives/re-evaluation_en

Clasificación de las evidencias: el evento de la EFSA y los marcos jurídicos actuales son hechos institucionales documentados; las limitaciones analíticas están respaldadas por bibliografía metodológica establecida; la arquitectura de decisión integrada propuesta constituye interpretación experta y una hipótesis de investigación no validada. Fecha de revisión de fuentes: 20 de noviembre de 2026.

© 2026 José M. López. Todos los derechos reservados.