SAMe

TRAS EL GIRO EUROPEO DE 2026

Un donador de grupos metilo en la intersección de la nutrición, la neuropsiquiatría, la hepatología y la calidad industrial: lo que realmente respalda la ciencia

MONOGRAFÍA DE INVESTIGACIÓN | 26 DE OCTUBRE DE 2026

José M. López, Director de Investigación

INTABIOTECH

Síntesis crítica • Química y formulación • Evidencia en humanos • Análisis regulatorio europeo

Resumen

El 14 de octubre de 2026, el registro público de consultas sobre nuevos alimentos del artículo 4 de la Comisión Europea identificó el **disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina** como **«No nuevo en complementos alimenticios»** («Not Novel in food supplements»). Esta clasificación siguió a una evaluación anterior, en 2026, que había llegado a la conclusión contraria, y representa un avance importante para el sector europeo de los complementos alimenticios. Sin embargo, no constituye un dictamen favorable sobre eficacia terapéutica, una autorización de comercialización sin restricciones para todas las categorías de alimentos ni un permiso para formular alegaciones relativas a enfermedades. Esta distinción es el punto de partida —no una nota a pie de página— de cualquier evaluación científicamente responsable de la SAMe.

La S-adenosil-L-metionina (SAMe; ademetionina; AdoMet) es un metabolito endógeno central que transfiere grupos metilo al ADN, ARN, proteínas, fosfolípidos y otros aceptores; también conecta el metabolismo de la metionina con la síntesis de poliaminas y la homeostasis redox dependiente del glutatión. Estos mecanismos aportan una plausibilidad biológica especialmente sólida. La evidencia clínica, en cambio, es más heterogénea. Los metaanálisis sugieren un posible efecto antidepresivo en monoterapia, pero difieren en cuanto a la solidez y las conclusiones estadísticas. En la artrosis, los ensayos controlados con placebo no resultan concluyentes. En la hepatopatía crónica, la plausibilidad bioquímica no se ha traducido de manera fiable en mejoras de resultados importantes para los pacientes. La formulación, la integridad estereoquímica, la expresión de la dosis, la absorción, la medicación concomitante y las restricciones regulatorias nacionales condicionan sustancialmente cualquier interpretación práctica.

Este análisis ampliado reconstruye íntegramente la fundamentación regulatoria lituana, integra ensayos individuales positivos y negativos sobre depresión, examina el flujo metabólico del ciclo de la metionina y la calidad estereoquímica, y propone un expediente completo de investigación y desarrollo industrial. Su conclusión principal es que la SAMe merece un interés científico serio y una investigación clínica rigurosa, no un entusiasmo acrítico ni un rechazo indiscriminado. El cambio europeo de clasificación elimina una incertidumbre regulatoria para un ingrediente y uso determinados; no elimina la obligación de demostrar la calidad del producto, su seguridad, la licitud de las alegaciones ni beneficios relevantes para los consumidores.

Palabras clave: *S-adenosil-L-metionina; SAMe; ademetionina; disulfato tosilato; metilación; metabolismo monocarbonado; depresión; artrosis; enfermedad hepática; biodisponibilidad; nuevos alimentos; Reglamento (UE) 2015/2283; declaraciones de propiedades saludables; calidad farmacéutica.*

PARTE I - FUNDAMENTOS, EVIDENCIA Y PRINCIPIOS REGULATORIOS

1. El acontecimiento regulatorio: una rectificación, no un aval terapéutico

El **procedimiento de consulta sobre la condición de nuevo alimento** de la Comisión recoge actualmente el «disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina», con fecha de **14 de octubre de 2026**, como **«No nuevo en complementos alimenticios»**. La redacción de la entrada es importante. No supone declarar indiscriminadamente que todas las formas químicas denominadas SAMe, todos los procesos de fabricación o todos los usos alimentarios previstos sean no nuevos. Tampoco equivale a una autorización obtenida mediante una evaluación de seguridad y posterior inclusión en la lista de la Unión de nuevos alimentos autorizados. Es el resultado publicado de una determinación de estatus al amparo del Reglamento (UE) 2015/2283. [1,2]

El contexto regulatorio resulta especialmente ilustrativo. En mayo de 2026, una consulta con arreglo al artículo 4 había considerado inicialmente novedosa la sal especificada, porque la documentación disponible no acreditaba un consumo significativo de esa sustancia concreta como alimento o complemento alimenticio antes del 15 de mayo de 1997. El expediente administrativo primario de octubre documenta ahora la confirmación emitida por Italia en febrero de 2016, la documentación técnica posterior y el debate del Grupo

de Trabajo celebrado el 17 de septiembre de 2026, que condujeron a reconsiderar aquella valoración. Esta cronología se examina detalladamente en el apartado 15. [23] Sería inexacto presentar la rectificación como nueva evidencia toxicológica o como una conclusión de la EFSA acerca de que la SAMe mejora la salud. La controversia se centró fundamentalmente en el **historial de consumo y la identidad del ingrediente**, no en una nueva demostración de eficacia clínica. [1,3]

Esta distinción también permite corregir un detalle aparentemente menor de la imagen difundida en redes sociales entre los operadores de complementos: la lista pública de consultas de la Comisión indica el **14 de octubre**, mientras que algunas imágenes promocionales señalan el **15 de octubre**. Una publicación editorial debe utilizar la fecha del registro público primario e identificar, cuando proceda, esa discrepancia. [1]

Conforme al artículo 4 del Reglamento (UE) 2015/2283, el operador debe comprobar si el producto que pretende comercializar tiene consideración de nuevo alimento y consultar a un Estado miembro competente cuando exista incertidumbre. La conclusión de «no nuevo» para **complementos alimenticios** no acredita automáticamente un historial anterior a 1997 para bebidas convencionales, alimentos enriquecidos, sustitutivos de comidas u otras matrices alimentarias. La extensión a otras categorías podría requerir un nuevo análisis jurídico y técnico de identidad, proceso, exposición y uso previsto. [2]

Las tres cuestiones que no deben confundirse

Primera cuestión - Condición de nuevo alimento: ¿es novedoso este ingrediente concreto para este uso específico? La entrada de octubre resulta pertinente para la forma disulfato tosilato empleada en complementos alimenticios.

Segunda cuestión - Legalidad del producto y seguridad del consumidor: ¿cumple realmente el complemento las disposiciones aplicables de la UE y del Estado miembro en materia de composición, identidad, contaminantes, fabricación, presentación, notificación e ingesta prevista segura? Una conclusión de «no nuevo» no resuelve todas estas cuestiones. Conforme a la legislación alimentaria general de la UE, el operador de empresa alimentaria sigue siendo responsable de la seguridad. [4,5]

Tercera cuestión - Comunicación comercial lícita: ¿está específicamente autorizada la propiedad alegada conforme al Reglamento (CE) n.º 1924/2006, y evita la presentación las alegaciones medicinales? Los artículos científicos que describen tratamientos de depresión o artrosis no legitiman automáticamente tales afirmaciones para un complemento alimenticio comercializado. [6,7]

Esta separación posee una relevancia comercial considerable. Europa ha aclarado una vía de acceso al mercado para una sustancia; no ha certificado las promesas que se formulan sobre ella.

2. Qué es la SAMe y por qué importa dentro de las células vivas

La SAMe se genera a partir de **L-metionina y trifosfato de adenosina (ATP)** mediante las metionina adenosiltransferasas (MAT). No es simplemente otro aminoácido de la dieta. Es un metabolito químicamente activado que contiene un grupo sulfonio y ocupa una posición central en el **metabolismo monocarbonado**. En términos biológicos, la SAMe es el principal donador de grupos metilo en numerosas reacciones de metilación catalizadas por enzimas. [8,9]

Su importancia descansa en tres funciones bioquímicas interconectadas.

Transmetilación. Las metiltransferasas utilizan SAMe para transferir grupos metilo al ADN, ARN, histonas, otras proteínas, fosfolípidos, compuestos relacionados con los neurotransmisores y moléculas pequeñas. Después de donar el grupo metilo, la SAMe se convierte en **S-adenosilhomocisteína (SAH)**, que inhibe numerosas metiltransferasas. Por tanto, la capacidad celular de metilación no depende únicamente de la concentración de SAMe, sino también de la relación entre SAMe y SAH, la actividad enzimática, la disponibilidad de sustratos y el flujo metabólico específico de cada compartimento. La relación SAMe/SAH, frecuentemente citada, constituye un indicador bioquímico útil; no es una prueba diagnóstica clínica autónoma ni demuestra que el aporte adicional de SAMe beneficie a una persona determinada. [8,9]

Transulfuración y regulación redox. La homocisteína formada a partir de SAH puede incorporarse a la vía de transulfuración, dependiente de la vitamina B6, y aportar cisteína para la síntesis de glutatión. La SAMe

puede modular enzimas de esta red metabólica. Esta secuencia mecanística ayuda a explicar el interés investigador por el estrés oxidativo hepático. Sin embargo, suministrar un precursor no garantiza un incremento sostenido del glutatión clínicamente útil, ni un cambio analítico demuestra modificación del curso de una enfermedad. [8,10]

Síntesis de poliaminas. La SAMe descarboxilada aporta los grupos aminopropilo necesarios para el metabolismo de las poliaminas, relevante para el crecimiento y la diferenciación celulares. Esta constituye otra razón para evitar afirmaciones simplistas según las cuales la SAMe «activa la metilación» o produce universalmente un efecto epigenético favorable. Las vías biológicas de metilación y crecimiento están reguladas, dependen del contexto y pueden generar resultados muy diferentes según el tejido. [8,9]

Por qué resulta atractivo el eje cerebro-hígado-articulaciones, sin que ello valide la hipótesis

El cerebro depende de un metabolismo de neurotransmisores, un recambio de fosfolípidos y unos procesos epigenéticos sujetos a una regulación estricta. El hígado desempeña un papel principal en la homeostasis de la metionina y los grupos metilo y está especialmente expuesto a alteraciones metabólicas y oxidativas. El cartílago y el tejido sinovial albergan redes de señalización inflamatoria y sensibles a la metilación. Esta característica compartida explica que las tres áreas constituyeran históricamente el principal objeto de investigación sobre SAMe. **No demuestra** que una única dosis oral produzca efectos comparables en cada tejido ni que la modificación de una vía compartida mejore necesariamente los síntomas. La plausibilidad mecanística es el comienzo de una hipótesis clínica, no su validación.

3. El complemento alimenticio no es la molécula endógena considerada aisladamente

A efectos industriales, analíticos y clínicos, «SAMe» es una descripción insuficiente del producto. Una empresa alimentaria debe diferenciar la **fracción activa de SAMe**, los **contraiones utilizados para estabilizarla**, las **proporciones relativas de estereoisómeros**, la **cantidad declarada por dosis diaria** y el **sistema de liberación del producto terminado**.

La entrada de octubre se refiere específicamente al **disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina**. La Farmacopea de Estados Unidos lo describe como una sal mixta disulfato-tosilato que contiene una mezcla de diastereómeros del ion S-adenosil-L-metionina. Su fórmula molecular nominal es **C22H34N6O16S4** y su masa molecular relativa es de aproximadamente **766,80 g/mol**. El catión SAMe presenta la fórmula **C15H23N6O5S+** y una masa molecular relativa de aproximadamente **399,45 g/mol**. [11]

Esta distinción aparentemente técnica tiene consecuencias inmediatas para el etiquetado. Desde un punto de vista estrictamente estequiométrico, **400 mg de sal disulfato tosilato anhidra y químicamente pura equivalen aproximadamente a 208 mg del catión SAMe**, no a 400 mg de la fracción activa (399,45/766,80 ≈ 52,1 %). A la inversa, aportar 400 mg de catión SAMe exigiría unos 768 mg de esa sal pura, antes de corregir por la riqueza analítica real, la humedad y otros factores específicos del producto. Es un cálculo químico, no una propuesta posológica ni una afirmación aplicable a todas las etiquetas comerciales. Algunos fabricantes declaran expresamente la fracción SAMe en lugar de la masa bruta de la sal. Antes de compararlos deben examinarse sus certificados de análisis y el criterio utilizado para expresar la cantidad. [11]

El problema de estabilidad también es real. La SAMe puede degradarse y epimerizarse, con cinéticas condicionadas por el entorno de formulación, la humedad, la temperatura y el pH. El cofactor fisiológico de configuración (S,S) predomina en las reacciones biológicas catalizadas por metiltransferasas, mientras que durante la manipulación pueden generarse otras configuraciones diastereoméricas. Investigaciones bioquímicas recientes aconsejan no dar por supuesto que todas las formas estereoquímicas alternativas sean universalmente inactivas; aun así, la **composición estereoquímica es un atributo legítimo de calidad** que no puede deducirse únicamente de una determinación de contenido total. [12,13]

Por ello, una especificación rigurosa de materia prima debe abordar la identidad; la valoración cuantitativa y la base en que se expresa; el perfil de estereoisómeros; los productos de degradación pertinentes, incluida la SAH cuando esté justificado; el contenido de agua; los disolventes residuales y las impurezas de proceso; las impurezas elementales; la microbiología; el envasado; el almacenamiento; y la estabilidad en las condiciones reales de transporte y utilización. Los métodos farmacopeicos o procedimientos HPLC/UPLC adecuadamente

validados pueden constituir la base analítica. Un porcentaje de pureza llamativo carece de suficiente valor si no se comprenden el método y la especificación. [11–13]

4. Biodisponibilidad oral: el determinante olvidado de la eficacia práctica

En una molécula de reconocida inestabilidad química, la forma farmacotécnica oral no es un mero detalle comercial. La resistencia gástrica, la disolución al pH intestinal adecuado, la integridad del comprimido, el almacenamiento y el efecto de los alimentos pueden condicionar la exposición sistémica.

Una investigación farmacocinética comparativa de fase I entre una nueva formulación gastrorresistente (MSI-195) y un comparador comercializado halló una **exposición relativa aproximadamente 2,8 veces mayor**, estimada mediante el área bajo la curva de concentración plasmática, para la formulación experimental en la comparación específica estudiada. En ese mismo programa, la ingesta de alimentos retrasó el tiempo hasta la concentración máxima y redujo la exposición al producto experimental hasta aproximadamente el **55 % del valor observado en ayunas**. Son **observaciones farmacocinéticas específicas de la formulación**; no demuestran que todos los productos gastrorresistentes sean 2,8 veces mejores ni que proporcionen un mayor alivio de los síntomas. [14]

Las consecuencias son metodológicas. No cabe considerar intercambiables los ensayos clínicos realizados con SAMe inyectable y los estudios efectuados con comprimidos orales convencionales; tampoco puede sustituirse automáticamente una formulación oral por otra basándose en una equivalencia nominal miligramo por miligramo. Cuando los estudios publicados discrepan, las diferencias en preparación, fracción activa administrada, absorción, estado nutricional basal, población clínica y tratamientos concomitantes pueden ser auténticos modificadores del efecto, no simple ruido estadístico.

Una empresa que proponga un ingrediente SAMe de gama alta debería poder responder a cuatro preguntas: **¿qué se está midiendo? ¿Cuánta fracción activa contiene realmente el producto? ¿Qué estabilidad conserva hasta el final de su vida útil? ¿Qué datos de exposición humana respaldan esta formulación concreta?** Sin estas respuestas, una comparación de dosis puede resultar comercialmente atractiva, pero científicamente inválida.

5. Trastornos del estado de ánimo: la señal clínica más interesante, con límites importantes

Entre las principales indicaciones humanas investigadas, los síntomas depresivos posiblemente ofrecen la señal más convincente para continuar investigando. Esto no equivale a afirmar que un complemento alimenticio sea un tratamiento establecido para el trastorno depresivo mayor.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2024 publicada en *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* incluyó **23 ensayos aleatorizados y 2.183 participantes**. Frente a placebo, la monoterapia con SAMe se asoció a una mejora en las escalas de depresión (diferencia de medias estandarizada [**DME] −0,58**; intervalo de confianza del 95 % [**IC 95 %] de −0,93 a −0,23**; I^2 = 68 %). La heterogeneidad relativamente elevada advierte de que la magnitud no es uniforme entre estudios. Para su utilización como tratamiento complementario de antidepresivos, la misma revisión **no encontró una ventaja estadísticamente significativa** frente al placebo añadido (**DME −0,22; IC 95 % de −0,63 a 0,19**). Tampoco se observó una diferencia significativa frente a los antidepresivos convencionales, pero la ausencia de significación estadística no demuestra equivalencia terapéutica formal. [15]

Otra revisión de 2024, basada en **14 ensayos y 1.522 participantes**, no encontró diferencias estadísticamente significativas en varias de las comparaciones evaluadas y destacó los tamaños muestrales reducidos, la diversidad de dosis (200–3.200 mg/día) y la corta duración de los estudios (habitualmente 2–12 semanas). Las divergencias entre conclusiones ilustran un principio fundamental: el resultado conjunto depende de qué poblaciones, preparados, diseños de ensayo y comparaciones estadísticas se consideren elegibles. No es correcto publicitar la magnitud del efecto favorable omitiendo la heterogeneidad ni descartar todas las señales porque otra síntesis haya sido inconcluyente. [16]

Subsisten al menos cinco interrogantes clínicos. Primero, ¿pueden reproducirse los hallazgos positivos en ensayos actuales, preregistrados y con potencia estadística suficiente? Segundo, ¿existen fenotipos de respuesta identificables -por ejemplo, pacientes con determinados patrones de biomarcadores relacionados con la metilación- o la respuesta es inespecífica? Tercero, ¿cómo influyen la formulación y la exposición efectiva en los resultados clínicos? Cuarto, ¿se mantiene algún efecto más allá de unas pocas semanas? Quinto, ¿puede caracterizarse suficientemente la seguridad en personas tratadas con medicamentos serotoninérgicos o vulnerables a los trastornos del espectro bipolar?

La SAMe interviene en vías relacionadas con la síntesis y el recambio de neurotransmisores, pero la afirmación **«la SAMe aumenta la serotonina y, por tanto, mejora el ánimo»** no explica satisfactoriamente su mecanismo clínico en humanos. La neurotransmisión está regulada por enzimas, receptores, transportadores, circuitos cerebrales y sistemas de retroalimentación; no deben equipararse los cambios periféricos de SAMe con las concentraciones centrales de neurotransmisores. Cualquier alegación de normalización del estado de ánimo en la población general exige fundamentos probatorios y jurídicos independientes.

Valoración clínica: la SAMe es una candidata plausible para investigar los síntomas depresivos y merece ensayos mejor diseñados y dirigidos. No debe desplazar el diagnóstico establecido, la evaluación del riesgo, la psicoterapia ni la farmacoterapia respaldada por las guías clínicas. El lenguaje promocional del «equilibrio de neurotransmisores» es mucho más categórico de lo que permite la evidencia actual. [15–17]

6. Artrosis: señales modestas que no demuestran recuperación articular

La SAMe se ha investigado para el dolor y la función articular, incluidas comparaciones con antiinflamatorios no esteroideos en programas clínicos antiguos. Sin embargo, cuando se centra la atención en las pruebas controladas con placebo, las conclusiones deben ser más prudentes.

Una revisión sistemática Cochrane de **cuatro ensayos con 656 participantes** halló que la reducción estimada del dolor por artrosis frente al placebo era pequeña y estadísticamente incierta (**DME −0,17**; **IC 95 % de −0,34 a 0,01**), equivalente aproximadamente a **0,4 cm en una escala visual analógica del dolor de 10 cm**. No se demostró una mejoría funcional. La revisión consideró cuestionables tanto la calidad de los ensayos como sus informes y no recomendó el uso rutinario de SAMe hasta disponer de mejores pruebas. [18]

Estas observaciones sustentan una propuesta de investigación limitada: podría merecer la pena evaluar el posible beneficio sintomático en poblaciones bien seleccionadas con artrosis de rodilla o cadera. No demuestran regeneración del cartílago, actividad modificadora de la enfermedad, prevención de la degeneración articular ni sustitución de intervenciones basadas en pruebas científicas. Un complemento presentado como favorable para la «salud articular» podría sugerir mucho más de lo que prueban los ensayos sobre dolor; su redacción concreta debe examinarse por separado conforme a la normativa europea de declaraciones de propiedades saludables.

Valoración clínica: potencial sintomático interesante, pero no confirmado; no existe una base sólida para afirmar una reparación estructural de las articulaciones.

7. Hepatología: un elegante fundamento bioquímico frente a una realidad clínica más exigente

El hígado constituye un ámbito especialmente atractivo para investigar la SAMe. El metabolismo hepático de la metionina interviene en la síntesis de fosfatidilcolina, las reacciones de metilación, la regulación redox y las vías relacionadas con el glutatión. Estudios observacionales y experimentales vinculan las alteraciones del metabolismo monocarbonado con distintas hepatopatías crónicas. Nada de ello debe confundirse con una demostración de que los complementos orales de SAMe prevengan la progresión de la cirrosis o de la enfermedad hepática esteatósica. [8,10]

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol asignó a **37 personas** a recibir aproximadamente **1,2 g/día de SAMe oral o placebo durante 24 semanas**; ambos

grupos debían, además, abstenerse del consumo de alcohol. Aunque las variables bioquímicas globales mejoraron durante el estudio, **no se observaron diferencias significativas entre grupos** en los resultados clínicos, bioquímicos o histológicos. La SAMe no mejoró de forma demostrable el beneficio atribuible a la abstinencia. [19]

Una revisión Cochrane de **nueve ensayos con 434 participantes** no halló pruebas fiables de efectos sobre la mortalidad total, la mortalidad de origen hepático, el trasplante o las complicaciones. Posteriormente, la propia revisión experimentó cambios en su historial de publicación; por ello, su conjunto antiguo de ensayos debe interpretarse junto con la evidencia aleatorizada posterior, y no como si constituyera una síntesis actual y exhaustiva. La conclusión esencial permanece: no se han demostrado de manera convincente beneficios hepáticos relevantes para los pacientes. [20]

Los estudios sobre trastornos colestásicos también han producido resultados contradictorios. La colestasis intrahepática del embarazo es un ámbito particularmente inadecuado para extrapolar alegaciones de automedicación: cualquier intervención propuesta debe evaluarse considerando los resultados maternofetales, las vías terapéuticas establecidas y la insuficiencia de datos sobre la seguridad de SAMe durante la gestación. En consonancia con ello, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos califican de inconcluyente la evidencia relativa a las enfermedades hepáticas. [17]

Valoración clínica: el fundamento del mecanismo hepático es sólido pero la afirmación «contribuye a la función hepática» no puede tratarse como un hecho clínico referido a un producto comercial concreto de SAMe sin datos pertinentes en humanos y sin una declaración de propiedades saludables legalmente autorizada. Los ensayos aquí revisados no justifican afirmaciones sobre prevención de fibrosis, reversión del hígado graso o mejora de la supervivencia.

8. Epigenética, envejecimiento saludable y cáncer: cuando la fascinación científica exige prudencia

La participación de la SAMe en la metilación del ADN y las histonas la convierte en un ingrediente particularmente atractivo para los mercados actuales de longevidad y bienestar epigenético. Sin embargo, la metilación no es una escala unidimensional de «salud». La regulación epigenética depende del tejido, el tipo celular, la etapa de desarrollo, la secuencia del ADN, la distribución de enzimas, la inhibición ejercida por SAH, la disponibilidad de cofactores y la biología de la enfermedad. Un incremento general de la disponibilidad de donadores de metilo no implica la corrección de patrones epigenéticos anómalos. [8,9]

Asimismo, la participación en el metabolismo de las poliaminas y en las señales de crecimiento celular exige cautela intelectual en oncología. Los modelos de laboratorio y animales pueden generar hipótesis sobre SAMe y biología tumoral, pero estas observaciones bioquímicas no permiten concluir de manera general que la SAMe prevenga el cáncer, «repare la metilación del ADN», retrase el envejecimiento biológico o sea segura como coadyuvante del tratamiento oncológico. Un programa de investigación válido necesitaría resultados específicos por tejido, variables de valoración propias de cada enfermedad, exposiciones clínicamente relevantes y un marco de seguridad predefinido.

La lección fundamental es que un mecanismo puede justificar la realización de un experimento sin permitir predecir **si el consumidor obtendrá algún beneficio**. Convertir la biología de la metilación en alegaciones de longevidad de gama alta sin ensayos de intervención sería prematuro, tanto científica como regulatoriamente.

9. El origen endógeno no garantiza la seguridad

El organismo sintetiza SAMe. Este hecho no convierte en inocua la exposición externa en cantidades del orden de gramos. La producción endógena fisiológica está regulada espacial y temporalmente; una preparación oral modifica los aportes sistémicos bajo condicionantes cinéticos diferentes.

Los efectos indeseables notificados suelen ser gastrointestinales o inespecíficos, pero los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Es necesaria especial atención en personas con **trastorno bipolar o antecedentes de manía o hipomanía**, debido a la posibilidad de activación del estado de ánimo. Las

posibles interacciones con **antidepresivos serotoninérgicos, hipérico, L-triptófano** y otros agentes relacionados con la serotonina requieren supervisión clínica; las advertencias sobre interacciones deben basarse en el riesgo y no transformarse en afirmaciones de beneficios previsibles. La SAMe también puede interferir con el tratamiento con **levodopa**. En embarazo y lactancia se impone la prudencia por la insuficiencia de datos tranquilizadores sobre seguridad. Los NIH señalan, además, una preocupación teórica relacionada con Pneumocystis en personas inmunodeprimidas; sigue siendo una señal teórica, no una complicación clínica frecuente demostrada. [17]

La homocisteína exige un análisis más matizado. La SAMe participa en un ciclo que puede generar homocisteína a partir de SAH, pero su metabolismo celular depende también de las rutas de remetilación y transulfuración, condicionadas por el folato, las vitaminas B12 y B6, la betaína, el estado de los tejidos y factores genéticos o patológicos. Por ello, es incorrecto afirmar tanto que cualquier complemento de SAMe necesariamente eleva la homocisteína plasmática como que no puede hacerlo en ninguna circunstancia. Cuando se investigan clínicamente ingestas elevadas y sostenidas, el protocolo puede incluir justificadamente homocisteína y biomarcadores nutricionales relevantes como medidas exploratorias de seguridad o mecanismo, sin convertirlos en pruebas obligatorias para todos los consumidores. [8,10]

La evaluación noruega de VKM de 2013 subraya que los datos de seguridad eran insuficientes para establecer un nivel máximo tolerable de ingesta general para SAMe y compuestos afines. Esto no equivale a concluir que todas las ingestas habituales sean peligrosas, sino que el regulador **no debería fingir** que existe un límite superior universal basado en pruebas cuando los datos no permiten establecerlo. [21]

10. Por qué no pueden trasladarse directamente las dosis de los ensayos a las etiquetas

Los ensayos publicados han investigado dosis muy superiores a las utilizadas en algunos mercados nacionales de complementos, con frecuencia desde varios cientos de miligramos hasta varios gramos diarios, mediante administración tanto oral como parenteral. Estas cantidades representan exposiciones de investigación, **no recomendaciones para un uso por consumidores sin supervisión**. [15–17]

Un proyecto europeo de desarrollo éticamente sólido debe considerar simultáneamente: la sal concreta de SAMe; la fracción activa declarada, en lugar de la masa bruta de sal; la exposición alcanzable; la población destinataria; las interacciones farmacológicas; los límites o restricciones nacionales pertinentes; y la distinción jurídica entre complemento alimenticio y medicamento. Un ensayo que demuestre un efecto con una preparación de calidad farmacéutica y dosis elevada no puede utilizarse automáticamente para sostener el beneficio de un complemento de dosis reducida y biodisponibilidad desconocida.

Las condiciones específicas de cada país siguen siendo pertinentes porque las sustancias distintas de vitaminas y minerales no están plenamente armonizadas en el ámbito de la UE. La vía adecuada consiste en una revisión documentada del acceso al mercado de cada Estado miembro de destino. Algunas publicaciones sectoriales citan condiciones nacionales de ingesta, pero tales cifras no deben sustituir a la consulta actualizada de las fuentes normativas nacionales y de los criterios de las autoridades competentes antes de finalizar la especificación o etiqueta de un producto. [3–5]

11. Declaraciones de propiedades saludables: donde la ciencia se encuentra con el Derecho exigible

El **Reglamento (CE) n.º 1924/2006**, especialmente sus artículos 3, 5, 6 y 10, exige que las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables empleadas en comunicaciones comerciales cumplan los requisitos sustantivos y las condiciones de autorización correspondientes. Las alegaciones de que un alimento previene, trata o cura una enfermedad humana son, además, incompatibles con la presentación ordinaria de los complementos alimenticios; tales comunicaciones plantean problemas de Derecho alimentario y, potencialmente, de clasificación como medicamento. [6,7]

Debe consultarse el Registro de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de la UE para la sustancia y formulación exactas. Una afirmación general de bioquímica contenida en un artículo científico no constituye necesariamente una declaración autorizada para consumidores. El historial regulatorio resulta

ilustrativo: en 2010 la EFSA emitió un dictamen científico conforme al artículo 13 sobre varias propuestas relativas al mantenimiento de las articulaciones, incluida la alegación con identificador 1973, vinculada a la SAMe en listados históricos. La determinación de estatus de nuevo alimento de 2026 no reabrió ni sustituyó aquella evaluación de declaraciones saludables; los desarrolladores deben averiguar la situación jurídica vigente de cualquier formulación concreta que pretendan utilizar. [22] La entrada de consulta sobre nuevos alimentos de la Comisión no autoriza a escribir «mejora la depresión», «regenera el cartílago», «desintoxica el hígado», «incrementa los neurotransmisores» o «revierte el envejecimiento biológico» en el envase o la web comercial. Incluso expresiones aparentemente más moderadas, como «ayuda al estado de ánimo», «función hepática» o «bienestar articular», pueden constituir declaraciones de propiedades saludables por insinuar una relación entre la sustancia y la salud. [6,7]

De aquí deriva una distinción editorial decisiva. Una revisión científica independiente puede examinar críticamente datos de ensayos terapéuticos y citar sus resultados; la comunicación comercial de un fabricante sobre un complemento alimenticio no puede simplemente incorporar esas descripciones terapéuticas como promesas promocionales. La declaración de intereses comerciales, el contexto, la presencia de marcas y el público destinatario influyen en la evaluación del riesgo. El rigor científico y el cumplimiento regulatorio son complementarios, no intercambiables.

12. Jerarquía de la evidencia disponible

Ámbito	Plausibilidad biológica	Evidencia humana revisada	Conclusión científica defendible
Donación endógena de grupos metilo / metabolismo monocarbonado	Alta	Vías bioquímicas establecidas	La función fisiológica esencial está bien establecida; el beneficio de suplementar es otra cuestión
Síntomas depresivos	Fundamento mecanístico sólido	Ensayos aleatorizados heterogéneos; metaanálisis discordantes de 2024	Posible señal de eficacia en monoterapia; base insuficiente para alegaciones terapéuticas generales o de equivalencia
Tratamiento añadido a antidepresivos	Plausible	Comparaciones agrupadas de 2024 sin significación estadística	Beneficio no confirmado; evaluación de interacciones imprescindible
Artrosis de rodilla/cadera	Plausible, pero indirecta	Cuatro ensayos frente a placebo; 656 pacientes en la revisión Cochrane	Efecto sintomático pequeño e incierto; sin pruebas de reparación del cartílago
Enfermedad hepática relacionada con el alcohol	Fundamento hepático sólido	Ensayos aleatorizados, incluido uno negativo de 24 semanas frente a placebo	Sin beneficio fiable demostrado en supervivencia, progresión o histología
Trastornos colestásicos, incluida la colestasis del embarazo	Mecanísticamente plausible	Evidencia contradictoria y/o limitada	Insuficiente para avalar la automedicación; precauciones especiales durante el embarazo
Rejuvenecimiento epigenético / prevención del cáncer	Hipótesis mecanísticas	Sin demostración clínica adecuada para alegaciones generales	Objeto de investigación, no beneficio validado de un complemento

Esta jerarquía resulta más útil que un veredicto promocional único, porque una misma molécula puede presentar, simultáneamente, una función endógena probada, un mecanismo de intervención plausible y un resultado para el consumidor todavía no demostrado.

13. La evidencia que realmente cambiaría la práctica

La oportunidad creada por la aclaración regulatoria de 2026 no consiste únicamente en lanzar nuevas etiquetas. Consiste en diseñar un **programa creíble que conecte la investigación con el producto**, capaz de transformar hallazgos reproducibles en atributos de calidad defendibles, información clínicamente relevante y, cuando proceda, solicitudes de autorización de declaraciones.

Línea de investigación A - Identidad química y validez analítica. Establecer trazabilidad a patrones de referencia; cuantificar la fracción SAMe y la sal total; caracterizar los perfiles de estereoisómeros; determinar

SAH y otros productos de degradación relevantes; validar la disolución; verificar la protección del envase; realizar estudios de estabilidad acelerada y en tiempo real; y comprobar el cumplimiento del contenido declarado al final de la vida útil. Los productos de comparación no deberían agruparse bajo el término genérico «SAMe» sin estos descriptores.

Línea de investigación B - Exposición y formulación. Realizar comparaciones farmacocinéticas adecuadas, con estado de ayuno o alimentación predefinido, igual dosis de fracción activa, comparador apropiado y medidas de exposición. Aclarar si la formulación produce una exposición humana reproducible antes de acometer costosos ensayos de eficacia. Una mejora del AUC es informativa, pero el beneficio clínico sigue exigiendo medición directa.

Línea de investigación C - Ensayos de depresión clínicamente coherentes. Pre-registrar estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con potencia estadística suficiente en poblaciones cuidadosamente definidas, con resultados primarios validados, supervisión independiente de seguridad, seguimiento más prolongado, evaluación sistemática del viraje maníaco y protocolos farmacológicos transparentes. Considerar los subgrupos definidos por biomarcadores únicamente como hipótesis hasta contar con validación externa. Registrar la composición y exposición reales sin considerar equivalentes todas las preparaciones comerciales.

Línea de investigación D - Resultados articulares. Realizar ensayos de grupos paralelos con potencia suficiente, instrumentos validados de dolor y función, umbrales de respuesta clínicamente importantes y control preespecificado de la multiplicidad. Las alegaciones de beneficio estructural requieren pruebas directas de imagen o variables estructurales validadas, no solo la reducción de molestias subjetivas.

Línea de investigación E - Resultados hepáticos. Diferenciar mecanismos patológicos y grupos de pacientes en lugar de agregar poblaciones heterogéneas bajo la etiqueta «salud hepática». Cuando corresponda, priorizar resultados clínicos sólidos o variables subrogadas bien validadas, en vez de cambios aislados de transaminasas. Hay que asegurar que las intervenciones no desvíen la atención de la abstinencia alcohólica, el control del peso, el tratamiento antiviral u otras medidas asistenciales ordinarias cuando estén indicadas.

Línea de investigación F - Traslación regulatoria y económico-sanitaria. Mantener una matriz jurídica por países, contrastar sistemáticamente las posibles alegaciones con el Registro de la UE y comprobar si pueden obtenerse efectos clínicos creíbles dentro de las condiciones legales aplicables a los complementos. Una formulación solo es comercialmente viable si concurren exposición efectiva, precio, seguridad y comunicación permitida.

14. Implicaciones para desarrolladores de ingredientes y fabricantes responsables

La clasificación del 14 de octubre aporta mayor claridad regulatoria a los operadores que valoran utilizar la sal estabilizada especificada en complementos alimenticios, pero también revela una posible deficiencia de mercado: los ingredientes pueden venderse principalmente por su mecanismo más favorable, mientras el comprador recibe documentación insuficiente sobre identidad, contenido real de SAMe, estabilidad y exposición clínicamente pertinente.

Para un fabricante de ingredientes o distribuidor técnico, el activo comercial de mayor valor no es una afirmación espectacular sobre la «metilación» ni el número de aplicaciones supuestas. Es un **expediente auditable** que conecte la materia prima con el producto terminado: forma exacta, pureza validada y caracterización estereoquímica, controles de fabricación, estabilidad, dosis justificada, evidencia pertinente de exposición, seguridad, cumplimiento normativo del mercado de destino y evaluación prudentemente fundamentada de las declaraciones.

Este posicionamiento evita además la confusión entre complementos alimenticios y medicamentos. Una publicación clínica puede proponer razonablemente investigar la SAMe en depresión, artrosis o hepatología sin afirmar que un complemento vendido al público pueda anunciarse como tratamiento de dichas enfermedades. Ambas discusiones pertenecen a marcos probatorios y regulatorios diferentes. La empresa

que respete esa distinción puede proteger tanto su credibilidad científica como su valor comercial a largo plazo.

PARTE II - EVALUACIÓN CIENTÍFICA, CLÍNICA Y REGULATORIA AVANZADA

15. Qué dice realmente el expediente administrativo primario de octubre de 2026

Una lectura jurídicamente rigurosa debe comenzar por el documento que fundamenta la tabla pública de la Comisión, no por una infografía ni por la interpretación de un distribuidor. El **resultado de la consulta del artículo 4 de 14 de octubre de 2026**, emitido con el Instituto de Higiene de Lituania como autoridad competente receptora, identifica el material evaluado como **disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina**, también denominado disulfato p-toluenosulfonato. El documento reconoce expresamente que puede fabricarse comercialmente mediante fermentación o síntesis química, identifica su uso previsto como sustancia nutricional en complementos alimenticios y alcanza la conclusión **«No nuevo en complementos alimenticios»**. No establece una especificación de fabricación, una dosis recomendada, un catálogo de indicaciones terapéuticas ni condiciones armonizadas de comercialización. [1,23]

La fundamentación es extraordinariamente importante. En **febrero de 2016**, Italia había emitido una confirmación según la cual esta sal estabilizada no era nueva en complementos alimenticios y constituía una fuente habitual de SAMe en complementos italianos. En consultas posteriores, los Estados miembros consideraron que las denominaciones alternativas «tosilato disulfato» y «disulfato tosilato» designaban una misma sustancia. Italia aportó después documentación técnica e histórica sobre el desarrollo de las sales estabilizadas y su uso en complementos. Buena parte de la documentación comercial era **posterior al 15 de mayo de 1997**: el documento de octubre reconoce abiertamente que estos elementos no acreditan, por sí solos, un uso significativo anterior a 1997. Sin embargo, considerados junto con la confirmación italiana previa y los debates del Grupo de Trabajo de **17 de septiembre de 2026**, llevaron a Lituania a reconsiderar su evaluación inicial. [23]

Esta narración jurídica difiere materialmente de afirmar que «Europa ha aprobado la SAMe». Lo ocurrido fue una reevaluación administrativa de pruebas documentales y de la identificación de la sustancia a efectos de **verificar el historial de consumo**. La conclusión revisada se limita expresamente a esa sal y a los complementos alimenticios; el documento advierte contra la extrapolación automática a **otras sales de SAMe**. Puesto que la determinación de octubre no es una autorización de nuevo alimento conforme al artículo 10, no debería describirse como un dictamen de seguridad de la EFSA, una autorización de la lista de la Unión o una licencia europea general para formular alegaciones saludables.

El caso demuestra también que la valoración probatoria no es puramente mecánica. Poder vincular una referencia histórica anterior a 1997, formulada con un nombre genérico de ingrediente, a una sal estabilizada definida con posterioridad depende de los documentos contextuales, las prácticas comerciales, la nomenclatura química, las descripciones de fabricación y la credibilidad de las pruebas históricas aportadas por el Estado miembro. Que la documentación subyacente incluya registros posteriores a la fecha límite no demuestra que se trate de un nuevo ingrediente desarrollado después de 1997; a la inversa, cualquier uso moderno del nombre comercial «SAMe» tampoco basta para acreditar todas las formas salinas. Una diligencia debida adecuada conservaría copia de la resolución pública, verificaría la correspondencia de la materia prima propuesta con la identidad analizada, archivaría las especificaciones del proveedor y mantendría una declaración auditable del uso previsto.

Desde la perspectiva procedimental, el artículo 4 del Reglamento (UE) 2015/2283 atribuye al operador la obligación inicial de comprobar el estatus. El Reglamento de Ejecución (UE) 2018/456 de la Comisión establece el procedimiento de consulta y las exigencias de expediente y documentación probatoria. Una modificación de clasificación deriva de un conjunto documental concreto, no de un principio general por el que los metabolitos presentes naturalmente en el organismo humano queden excluidos del control de nuevos

alimentos. El umbral histórico de 1997 continúa aplicándose cuando existan dudas sobre esa condición. [2,24]

Consecuencia jurídica práctica: para la sal identificada y su uso en complementos alimenticios, el resultado público del artículo 4 constituye evidencia sólida y directamente pertinente de su carácter no nuevo. No sustituye a la evaluación de composición y seguridad, al examen del acceso al mercado nacional ni a la comprobación de las declaraciones comerciales. Tampoco elimina la cuestión separada de su posible clasificación como medicamento por presentación o por función en circunstancias específicas.

16. Bioquímica del ciclo de la metionina más allá del eslogan del donador de metilo

16.1 El ciclo es una red metabólica, no una tubería unidireccional

La representación habitual «**metionina + ATP → SAMe → SAH → homocisteína**» resulta útil con fines docentes, pero es incompleta desde el punto de vista mecanístico. Las metionina adenosiltransferasas catalizan una etapa de activación energéticamente exigente en la que se consume ATP y el grupo adenosilo se une al azufre de la metionina. Posteriormente, la SAMe interviene en numerosas reacciones de transferencia dependientes de enzimas. Tras donar un grupo metilo se forma **S-adenosilhomocisteína (SAH)**. La SAH hidrolasa cataliza una reacción reversible que produce adenosina y homocisteína; la dirección de dicha reacción en las células vivas depende de la eliminación de sus productos. Por tanto, no puede interpretarse un aumento de SAMe sin considerar el metabolismo de SAH, adenosina y homocisteína. [8,9,25]

La homocisteína presenta al menos dos destinos metabólicos principales. La **remetilación** regenera metionina mediante metionina sintasa, en una reacción relacionada con la vitamina B12 y el 5-metiltetrahidrofolato, o mediante betaína-homocisteína metiltransferasa en tejidos como el hígado y el riñón. La **transulfuración** conduce el azufre hacia cistationina y cisteína mediante cistationina beta-sintasa y cistationina gamma-liasa; el estado de vitamina B6 es relevante para esta vía. La cisteína puede contribuir después a sintetizar glutatión, en función del aporte de sustratos, la regulación enzimática y la demanda celular. En consecuencia, el sistema contiene múltiples puntos de retroalimentación. [8,25]

La SAMe también interviene en las decisiones reguladoras del ciclo: en determinadas condiciones fisiológicas activa la cistationina beta-sintasa e inhibe la actividad de la metilentetrahidrofolato reductasa, desviando el metabolismo de homocisteína desde la remetilación continuada hacia su eliminación por transulfuración. Son efectos de regulación enzimática dependientes del contexto, no garantías de que un complemento oral reduzca la homocisteína o incremente el glutatión en todas las personas. Las deficiencias de folato, B12, B6 y colina/betaína pueden modificar la respuesta a nuevos aportes de donadores de metilo. La pregunta clínica correcta no es simplemente «¿necesita este individuo más SAMe?», sino «¿cuál es el factor limitante en la red metabólica pertinente y corregirá la SAMe exógena dicho factor?».

16.2 El potencial de metilación no es una puntuación epigenética

La actividad de las metiltransferasas depende de las concentraciones locales y sus propiedades catalíticas, y numerosas enzimas son inhibidas competitivamente por SAH. La **relación SAMe:SAH**, denominada en ocasiones potencial de metilación, puede resultar informativa en sistemas experimentales. No debería comercializarse como una escala numérica universal de salud. La metilación es intrínsecamente específica de cada posición: una marca de lisina en una histona, un sitio CpG de una región reguladora, un nucleótido de ARN, un metabolito de neurotransmisores y la fosfatidiletanolamina no son dianas intercambiables. Además, los estados epigenéticos surgen de una interacción entre enzimas que establecen, eliminan e interpretan marcas, accesibilidad de la cromatina, división celular y señales ambientales. Un mayor aporte de precursor en sangre no demuestra un efecto favorable y selectivo sobre la cromatina de una célula cerebral o hepática determinada. [9]

Una intervención técnicamente solvente mediría más que la SAMe sérica aislada. Según la hipótesis, podría necesitar cuantificar SAMe, SAH, homocisteína total, folato, B12, ácido metilmalónico, metionina, especies pertinentes de glutatión, resultados funcionales específicos de tejido y, en investigación, marcadores de metilación definidos con precisión. Incluso en ese caso, un cambio bioquímico solo demuestra **interacción**

con la diana, no eficacia clínica. Los paneles de biomarcadores propuestos también deben tener en cuenta el momento circadiano, la ingesta, la función renal y los artefactos de procesamiento de las muestras.

16.3 Compartimentación y especificidad hepática

El hígado no es un depósito pasivo de grupos metilo. Los genes de las metionina adenosiltransferasas muestran patrones de expresión relacionados con el tejido y la enfermedad: **MAT1A** se expresa característicamente en hepatocitos diferenciados; **MAT2A** y su regulador **MAT2B** intervienen en otros contextos celulares. Los cambios en estos patrones acompañan a la lesión hepática, la proliferación y la transformación maligna, como describe la literatura mecanística. Esto ayuda a explicar el interés por investigar la patología hepática, pero a la vez evidencia una limitación de la suplementación: aportar sustrato no garantiza restablecer la expresión alterada de isoformas concretas de MAT ni la arquitectura tisular. [25]

De aquí se desprende una implicación conceptual importante. Un metabolito puede ser **esencial para que funcione una vía** sin ser un nutriente con un requerimiento dietético definido. La SAMe humana se sintetiza normalmente de manera endógena. En las fuentes revisadas no se identificó una ingesta de referencia establecida ni un síndrome convencional de deficiencia de SAMe comparable a las carencias de folato o B12. Esto debe moderar los argumentos de que todos los consumidores necesitan «reponer» sus niveles de SAMe y favorecer hipótesis de investigación selectivas antes que planteamientos indiscriminados de mercado masivo.

17. Identidad química, actividad estereoquímica y economía de un miligramo

17.1 Masa de la sal, ion original y comparaciones veraces de dosis

La sal disulfato-tosilato se elige en parte porque la especie original de sulfonio presenta dificultades de manipulación química. Los contraiones no son meras anotaciones tipográficas: contribuyen de forma sustancial a la masa molecular. La monografía preliminar de la USP recoge para esta sal la fórmula **C22H34N6O16S4** y una masa molecular de **766,80 g/mol**, e identifica el catión SAMe como **C15H23N6O5S+**. En consecuencia, la proporción teórica en masa de catión SAMe en la composición anhidra ideal es aproximadamente **399,45/766,80 = 52,1 %**. Este cálculo explica por qué «400 mg de la sal» y «400 mg de SAMe (en forma de su sal)» no significan necesariamente lo mismo. [11,26]

Un supuesto de fabricación ilustra las consecuencias comerciales sin recomendar ninguna ingesta. Si la especificación hipotética exige **400 mg de catión SAMe por unidad**, se necesitan aproximadamente **768 mg de disulfato-tosilato anhidro puro**, antes de ajustar por agua, material no activo, pérdidas de proceso y tolerancia analítica. Si el análisis hipotético de la fracción activa arrojase un 50 % sobre el peso real recibido, serían necesarios **800 mg de materia prima recibida** para aportar 400 mg de catión. Por tanto, un proveedor que ofrezca un material más barato por kilogramo podría resultar más caro por miligramo efectivo de SAMe químicamente verificada. Son cálculos analíticos, no instrucciones de dosificación clínica o etiquetado; las formulaciones deben evaluarse según la normativa nacional aplicable.

17.2 La estereoquímica no es un adorno publicitario

El centro sulfonio de la SAMe es estereogénico. La configuración nativa **(S,S)** ha sido considerada históricamente el principal cofactor funcionalmente activo en las reacciones canónicas mediadas por metiltransferasas, mientras que la forma **(R,S)** puede originarse por epimerización. Un estudio analítico de 2015 desarrolló expresamente una separación por HPLC de ambas formas y destacó la relevancia de la estereoquímica nativa. Sin embargo, una perspectiva bioquímica de 2026 matizó cualquier afirmación absoluta de inactividad, al mostrar que determinados sistemas enzimáticos toleran configuraciones alternativas y que la flexibilidad estereoquímica puede importar en rutas biosintéticas especializadas. Ambas afirmaciones son compatibles: otros diastereómeros pueden tener relevancia bioquímica en ciertos contextos, mientras que una mezcla sigue **sin ser equivalente a una preparación clínica validada** hasta que se demuestren una exposición y eficacia específicas. [12,13,27]

La empresa que evalúe un producto debe preguntar, por tanto, si «pureza» significa sal total, catión SAMe total, SAMe nativa (S,S) o alguna respuesta espectroscópica inespecífica. Un único pico analítico obtenido en

condiciones no validadas puede no separar diastereómeros ni degradantes estructuralmente próximos. Es perfectamente posible que un lote presente una masa bruta o un contenido de nitrógeno aparentemente correctos y, sin embargo, difiera en calidad biológica y farmacotécnica.

17.3 De la vía de producción al expediente de calidad del producto terminado

Tanto la fermentación como la síntesis química pueden proporcionar un material químicamente definido, como señala la consulta lituana; sin embargo, sus perfiles de riesgo industrial son distintos. La fermentación exige controlar la identidad del microorganismo, los medios, los metabolitos derivados del proceso, la purificación y la calidad microbiológica; la síntesis química exige prestar atención a subproductos de reacción, disolventes y resultados estereoquímicos. Ninguna vía debe presumirse superior sin datos de lotes. Una evaluación adecuada del riesgo se basa en el proceso y perfil de impurezas reales, no en una afirmación genérica de «fermentación natural». [23]

Para el ingrediente activo, una especificación técnica defendible incluiría un método de identidad trazable (por ejemplo, evidencia cromatográfica y espectrométrica ortogonal), la expresión de la valoración de la fracción activa, el perfil diastereomérico, la detección validada de degradantes seleccionados, el contenido de agua, los disolventes residuales pertinentes, contaminantes y una especificación microbiológica adecuada. Para el complemento terminado también debe abordar uniformidad, disolución o disgregación según proceda, barrera del envase frente a la humedad, exposición al calor y a la humedad, contenido durante la vida útil y estabilidad tras la apertura. Los métodos indicadores de estabilidad deben demostrar especificidad frente a los mecanismos pertinentes de degradación. Los certificados de proveedor son documentación necesaria, pero conviene efectuar controles independientes y periódicos de los atributos comercialmente críticos.

El concepto de **calidad por diseño** resulta, por tanto, aplicable sin pretender que los complementos alimenticios sean automáticamente productos farmacéuticos: definir el objetivo de calidad, identificar los atributos críticos del material, caracterizar las sensibilidades de formulación, ensayar envases protectores y obtener datos en tiempo real que justifiquen la caducidad. Un posicionamiento comercial «SAMe 400» solo adquiere significado cuando la base matemática del etiquetado y su respaldo analítico son inequívocos.

18. De la ingestión a los tejidos: un marco farmacocinético traslacional completo

La secuencia farmacológica entre ingerir un comprimido y producir un cambio fisiológico en el cerebro o las articulaciones comprende disolución, estabilidad intestinal, absorción, metabolismo presistémico, transporte sistémico, distribución, penetración intracelular, metabolismo y eliminación. Un incremento relativo de SAMe plasmática es solo un elemento de esa secuencia. Cada etapa puede introducir variabilidad y alterar la interpretación de un ensayo clínico. La vía oral presenta especiales dificultades para una molécula polar y reactiva, lo que convierte la formulación y la manipulación en potenciales modificadores importantes del efecto.

En el programa de fase I **MSI-195**, los investigadores realizaron una comparación cruzada entre su comprimido oral gastrorresistente patentado y una formulación comercial estadounidense identificada. Tras normalizar la exposición por los miligramos declarados en ese estudio, el producto experimental alcanzó un **AUC aproximadamente 2,8 veces superior**. La ingestión de alimentos retrasó el **Tmax desde unas 4,5 hasta 13 horas** y redujo el AUC observado durante el intervalo de medición a alrededor del **55 %** del valor en ayunas. Estas cifras ponen de manifiesto cuánto puede depender la liberación de un producto concreto de la formulación y las condiciones de administración. El ensayo fue pequeño y financiado por la industria; su valor reside en demostrar variabilidad farmacocinética, no en validar una alegación general de superioridad ni un resultado beneficioso para la salud. [14,28]

Una sutileza frecuentemente ignorada en la interpretación comercial es la distinción entre **AUC**, **Cmax**, **Tmax** y **beneficio farmacodinámico clínico**. El AUC representa la exposición sistémica integrada a lo largo del tiempo; **Cmax** es la concentración máxima observada; **Tmax** indica el tiempo hasta alcanzarla. Un producto puede aumentar el AUC sin incrementar proporcionalmente la actividad farmacológica si la captación tisular se satura, si la acción principal relevante es intracelular y está estrictamente regulada, o si las concentraciones ya superan las necesarias para una reacción bioquímica determinada. A la inversa, un

incremento plasmático breve podría ser clínicamente importante si afecta a una diana con efectos posteriores duraderos. Estas posibilidades no pueden resolverse comparando etiquetas de complementos.

Prioridades de diseño de los estudios: estandarizar la fracción SAMe realmente administrada en lugar del peso bruto de la sal; medir las concentraciones endógenas antes de la dosis; controlar la ingesta y los horarios circadianos de muestreo; aplicar métodos LC–MS/MS validados; comunicar la exposición absoluta y normalizada por dosis; evaluar la variabilidad intraindividual; analizar el producto al principio y al final de su vida útil; registrar la medicación concomitante relevante; y, cuando sea posible, relacionar las medidas de exposición con un resultado biológico o clínico preespecificado. Este es el fundamento lógico para investigar si una formulación diferente modifica el balance beneficio-riesgo de una intervención.

Las fuentes públicas revisadas no permiten establecer un factor universal de conversión científicamente defendible entre los complementos orales y las pautas intravenosas o intramusculares. Los estudios históricos con distintas vías deben analizarse según vía, expresión de dosis y época, en lugar de agregarse como si fueran la misma intervención. Asimismo, observar que MSI-195 administrado en ayunas se comportó de manera diferente al mismo producto con alimentos no justifica una recomendación general de tomar todas las formas de SAMe sin comida; esas instrucciones requieren pruebas específicas del producto y una evaluación de seguridad.

19. Depresión: reconstrucción de la evidencia ensayo por ensayo

19.1 Por qué existe una señal favorable

Un ensayo de seis semanas, aleatorizado y doble ciego, publicado por **Papakostas y colaboradores en 2010**, investigó SAMe como tratamiento añadido en **73 pacientes** con trastorno depresivo mayor que no habían respondido adecuadamente a inhibidores de la recaptación de serotonina. La pauta oral objetivo fue de **800 mg dos veces al día**, añadidos a un tratamiento antidepresivo estable. Se observó respuesta según la escala HAM-D en el **36,1 %** de quienes recibieron SAMe añadida frente al **17,6 %** con placebo añadido; las tasas de remisión fueron del **25,8 %** y del **11,7 %**, respectivamente. Son diferencias clínicamente interesantes y los autores las describieron apropiadamente como resultados preliminares que precisaban replicación. El estudio no demuestra seguridad de la combinación con antidepresivos fuera de supervisión médica. [29]

¿Por qué resulta atractivo este resultado? Porque investigó una necesidad clínica insatisfecha y bien definida, utilizó un diseño controlado con placebo y comunicó resultados comprensibles para pacientes y profesionales. ¿Por qué es insuficiente? Porque fue un ensayo de tamaño moderado y corta duración, empleó una dosis de intención farmacológica y una población que ya recibía medicamentos con receta, y no pudo establecer adecuadamente los riesgos a largo plazo, incluido el viraje del estado de ánimo. Además, solo representaba un ensayo dentro de una literatura mucho más amplia y heterogénea.

19.2 Qué aporta el ensayo negativo de mayor tamaño

En un estudio de **2014**, doble ciego y con varios grupos, se asignó a **189 pacientes** ambulatorios a recibir SAMe oral (**1.600–3.200 mg/día**), escitalopram (**10–20 mg/día**) o placebo durante **12 semanas**. En los tres grupos se observaron mejoras medias en la escala HAM-D, pero la diferencia global entre tratamientos **no alcanzó significación estadística**. Las tasas de respuesta según el análisis por intención de tratar fueron aproximadamente del **36 %, 34 % y 30 %**, respectivamente. Las pérdidas de seguimiento fueron importantes: solo 97 pacientes completaron el tratamiento. Estos datos no demuestran equivalencia terapéutica entre escitalopram y SAMe; indican que el diseño no consiguió distinguir suficientemente los brazos activos del placebo en esa muestra. El elevado abandono y las expectativas de los participantes dificultan la interpretación, pero no autorizan a desechar un ensayo desfavorable. [30]

Un reanálisis posterior informó de una aparente señal específica por sexo en un subgrupo. Estos análisis post hoc pueden generar hipótesis, pero no prueban una respuesta exclusiva y biológicamente estable en varones, especialmente con tamaños reducidos de subgrupo y comparaciones múltiples. Asimismo, los análisis de dosis mayores en personas no respondedoras deben considerarse exploratorios, no pruebas directas de que aumentar la SAMe sea necesariamente beneficioso. [31,32]

19.3 Ensayo posterior de tratamiento complementario y metaanálisis discordantes

Otro estudio doble ciego de ocho semanas, realizado en **2018** con SAMe añadida, incluyó **107 pacientes** ambulatorios que no habían alcanzado la remisión con antidepresivos. Ambos grupos mejoraron con el tiempo, pero **no existieron diferencias significativas** en la escala de depresión de Montgomery–Åsberg (**p = 0,51**); las tasas de respuesta en la semana ocho fueron del **54,3 % con SAMe y del 50,0 % con placebo**, sin que se establecieran ventajas en los resultados secundarios. Esto modera directamente las inferencias obtenidas del ensayo anterior de 73 personas. [33]

El metaanálisis de **Limveeraprajak** y colaboradores de 2024 agrupó **23 ensayos clínicos aleatorizados y 2.183 participantes**; encontró una señal favorable en **monoterapia** frente a placebo de **DME −0,58**, con **I^2 = 68 %**, pero no un efecto estadísticamente significativo como tratamiento añadido (**DME −0,22**; IC 95 % de −0,63 a 0,19). La comparación con antidepresivos (**DME 0,06**; IC 95 % de −0,06 a 0,18) no debe transformarse en una conclusión de no inferioridad, pues los ensayos no se diseñaron para demostrar equivalencia conforme a un margen previamente establecido. Otra revisión sistemática de 2024 llegó a una interpretación más prudente. [15,16]

Entre las cuestiones metodológicas importantes figuran la ocultación de la asignación en estudios antiguos, la posible influencia de la vía de administración, la heterogeneidad de productos, el tamaño muestral, la gravedad basal de la depresión, la respuesta al placebo, la elección de variables, el sesgo de publicación y la contribución desigual de los ensayos positivos y negativos. Combinar una preparación parenteral de otra época clínica con un complemento oral moderno puede ser útil para una hipótesis farmacológica general, pero insuficiente para predecir lo que logrará un producto de venta al público en Europa. Una revisión científicamente rigurosa debe poder comunicar simultáneamente una estimación puntual moderada y una incertidumbre considerable.

19.4 ¿Qué puede concluirse razonablemente en 2026?

Existe una **señal que merece investigarse**, especialmente con SAMe en monoterapia en poblaciones seleccionadas, pero no una base probatoria consistente que permita desplazar la atención convencional. Para el tratamiento añadido, siguen siendo relevantes los ensayos negativos bien realizados y los resultados conjuntos estadísticamente inconcluyentes. El riesgo de manía o hipomanía y la posible interacción con fármacos serotoninérgicos exigen vigilancia de seguridad dentro de los ensayos. Un estudio de nueva generación utilizaría una sola formulación caracterizada químicamente, pre-registraría resultados clínicos y funcionales, prolongaría el seguimiento para investigar mantenimiento y recaídas, y estratificaría únicamente con arreglo a hipótesis biológicas justificadas, evitando la búsqueda oportunista de subgrupos.

La distinción en salud pública es absoluta: **investigar una molécula en la depresión no autoriza a formular una declaración de ese efecto para un complemento alimenticio**. Las personas con síntomas depresivos persistentes, ideas suicidas o sospecha de trastorno del espectro bipolar necesitan una evaluación clínica adecuada, no publicidad que reformule un donador de metilo comercial como si fuera un antidepresivo.

20. Artrosis y falsa equivalencia entre analgesia y regeneración estructural osteoarticular

Un fundamento para investigar las articulaciones podría implicar inflamación sinovial, recambio de matriz cartilaginosa, estrés oxidativo y metilación celular. Sin embargo, la conexión entre estos procesos y una mejor evolución en una persona con artrosis de rodilla o cadera es indirecta. El dolor artrósico es multifactorial; puede originarse en la membrana sinovial, el hueso subcondral, los tejidos circundantes y el procesamiento central del dolor, además de las alteraciones estructurales. Una intervención podría modificar las molestias sin reconstruir cartílago, y la falta de reparación cartilaginosa tampoco excluiría por sí sola un efecto sintomático modesto.

La referencia conservadora más útil es la síntesis Cochrane de **cuatro ensayos controlados con placebo y 656 pacientes**. Para el dolor, la diferencia de medias estandarizada agrupada fue de **−0,17** (IC 95 % de **−0,34 a 0,01**), equivalente aproximadamente a **0,4 cm en una escala visual analógica de 10 cm**. La dirección favorecía SAMe, pero el intervalo de confianza incluía la ausencia de efecto; no se demostró una

mejora funcional convincente. La revisión criticó la calidad metodológica y desaconsejó su uso rutinario hasta disponer de mejores ensayos. Esta interpretación no debe quedar eclipsada por comparaciones directas más antiguas con antiinflamatorios no esteroideos, frecuentemente carentes de la potencia y el diseño necesarios para demostrar equivalencia. [18]

La evaluación beneficio-riesgo en artrosis debe ser comparativa. Una reducción modesta del dolor podría importar a algunos pacientes si se replica con una tolerabilidad aceptable; sin embargo, el beneficio real debe superar el placebo y el ruido de medición, y también debe considerarse la asequibilidad. Un ensayo moderno apropiado incluiría umbrales de respuesta predefinidos, WOMAC u otro índice validado comparable, registro de analgesia de rescate, análisis por intención de tratar, representación adecuada de edad y comorbilidades, y detección rigurosa de efectos adversos. Las **alegaciones estructurales o modificadoras de la enfermedad** requerirían variables estructurales independientes, estudios longitudinales de imagen y corroboración clínica. Un mecanismo experimental relacionado con azufre, metilación o metabolismo del colágeno no basta para justificar la afirmación «reconstruye el cartílago».

La elección asistencial convencional no es «SAMe o nada». Los programas de ejercicio, el control ponderal cuando corresponda, la fisioterapia, los medicamentos guiados por síntomas y la evaluación clínica forman ya parte de la atención habitual de la artrosis. La valoración científica de un ingrediente debe examinar su eficacia incremental frente al comparador adecuado y no sugerir que puede reemplazar intervenciones efectivas sin pruebas directas.

21. Enfermedad hepática: biología específica de compartimento y resultados clínicamente relevantes

El fundamento hepatológico legítimo para investigar SAMe comienza por la importancia de la actividad hepática de las metionina adenosiltransferasas, del metabolismo de los fosfolípidos de membrana y de las vías relacionadas con el glutatión. Los datos experimentales vinculan una menor disponibilidad hepática de SAMe y la alteración de la expresión de MAT con lesión y desregulación celular. El eslabón débil de la argumentación promocional es suponer que la suplementación oral corrige esos mecanismos lo suficiente para prevenir cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular o muerte. [8,25]

Un **ensayo controlado con placebo de 24 semanas** en hepatopatía relacionada con el alcohol, con **37 participantes**, administró aproximadamente **1.200 mg diarios de SAMe oral** y estudió variables clínicas, bioquímicas e histológicas en el contexto de abstinencia de alcohol. **No se demostró una mejora entre grupos** en los resultados clínicos o histológicos evaluados. Este hallazgo ilustra por qué una intervención puede resultar atractiva desde el punto de vista mecanístico y, sin embargo, no aportar beneficios más allá de las medidas asistenciales esenciales. Los estudios y revisiones antiguos son heterogéneos y la evidencia sigue siendo insuficiente respecto de resultados importantes para los pacientes, como supervivencia, trasplante, descompensación y calidad de vida. [10,19,20]

Resulta esencial distinguir entre **colestasis, enfermedad relacionada con el alcohol, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, hepatitis vírica y cirrosis descompensada**. Una respuesta observada en un marcador analítico de disfunción biliar no puede extrapolarse automáticamente a una reversión de fibrosis en hepatopatía metabólica. De igual forma, las reducciones a corto plazo de aminotransferasas pueden reflejar actividad biológica o el manejo clínico concomitante; sin una relación validada para esa enfermedad, no demuestran prevención de resultados hepáticos graves. Los ensayos deben definir de antemano si buscan aliviar un síntoma, mejorar una variable subrogada aceptada o reducir acontecimientos clínicos relevantes.

La **colestasis intrahepática del embarazo** exige criterios particularmente estrictos. La revisión Cochrane de tratamientos concluyó que la evidencia era insuficiente para establecer que SAMe, sola o combinada con otras intervenciones estudiadas, trate eficazmente este trastorno. El balance debe considerar tanto los síntomas maternos como los resultados fetales. Sería inseguro citar investigaciones antiguas durante el embarazo como prueba de que el uso de complementos en gestantes es generalmente seguro. [34]

Desde una perspectiva traslacional, un estudio hepático adecuado diferenciaría función hepática basal, grado de fibrosis, etiología, tratamiento habitual concomitante, consumo de alcohol, factores de riesgo metabólico e interacciones farmacológicas pertinentes. Cuando se exploren biomarcadores hepáticos, los investigadores deben decidir previamente cuáles describen mecanismos de acción y cuáles constituyen variables clínicas validadas. Una medición favorable de glutatión en un ensayo pequeño respaldaría la interacción con la diana biológica; no permitiría afirmar que el complemento «desintoxica el hígado», expresión demasiado imprecisa para poseer significado científico y a menudo problemática con arreglo a la normativa sobre alegaciones alimentarias.

22. Metilación, psiquiatría y envejecimiento: evaluación de hipótesis seductoras

Los relatos comerciales suelen mezclar **metilación**, **rejuvenecimiento epigenético**, **ánimo**, **desintoxicación** y **envejecimiento saludable** como si fueran resultados de un único interruptor bioquímico. No lo son. La SAMe participa en la transferencia de grupos metilo, pero las dianas metiladas, los compartimentos relevantes y los mecanismos de retroalimentación reguladora varían según el tejido, la edad, el contexto genético y la enfermedad. Una mayor disponibilidad de donadores de metilo podría aumentar el flujo de algunas vías, no afectar a otras o modificar proporciones mediante acumulación de SAH. Un cambio biológico debe demostrarse, no inferirse de la ingestión de una cápsula.

En la traslación neuropsiquiátrica, la relación de SAMe con la metilación de fosfolípidos y la bioquímica asociada a monoaminas ofrece un marco mecanístico interesante. Sin embargo, la fisiología del sistema nervioso central incluye transporte a través de la barrera hematoencefálica, intercambio metabólico entre neuronas y glía, señalización receptorial, plasticidad sináptica y adaptación de redes neuronales. Aunque la SAMe plasmática aumentase tras suplementación, sigue siendo una cuestión empírica determinar hasta qué punto modifica la metilación central en dianas relevantes de pacientes con depresión. Por tanto, el concepto de «normalización de neurotransmisores» es una simplificación atractiva, pero científicamente no demostrada.

En **envejecimiento epigenético**, los relojes de metilación del ADN pueden ser herramientas potentes de investigación predictiva o descriptiva, pero los cambios en sus valores no constituyen automáticamente variables subrogadas válidas de longevidad o menor incidencia de enfermedad. Una intervención que modifique la metilación en sangre periférica sin pruebas causales específicas por tejido puede desplazar un biomarcador sin cambiar la evolución de salud de la persona. En oncología, esta prudencia es aún más necesaria: la formación tumoral comprende hipermetilación e hipometilación anómalas, reprogramación metabólica y cambios en las isoformas MAT. No puede presumirse que la dirección deseable de una intervención sea «más metilación». [9,25]

Las afirmaciones sobre **rendimiento físico o cognitivo, fertilidad, inmunidad, crecimiento muscular, depuración hepática y reducción universal de la fatiga** exigirían pruebas independientes. Que la SAMe participe en vías de crecimiento y diferenciación celular no demuestra que el aporte exógeno produzca un efecto anabólico o cognitivo favorable. Tampoco puede generalizarse automáticamente a adultos sanos que buscan bienestar la evidencia de un efecto farmacológico en pacientes con depresión.

Un programa fructífero podría investigar, en cambio, una **hipótesis mecanística limitada**: definir el tejido, el fenotipo basal y la diana; verificar que una formulación determinada produce exposición relevante; demostrar una respuesta preespecificada del biomarcador; e investigar después un resultado clínicamente importante en un ensayo controlado. La meta debería ser una cadena causal reproducible, no un catálogo de ventajas biológicamente plausibles.

23. Ciencia de la seguridad: lo que la tolerabilidad a corto plazo no nos dice

23.1 Estratificación de los riesgos previsibles

Los ensayos clínicos agrupados suelen sugerir una tolerabilidad razonable de la SAMe durante periodos breves, entre cuyos efectos notificados figuran molestias gastrointestinales, náuseas, alteraciones del sueño o síntomas de activación. Tales observaciones no permiten establecer la seguridad durante **años de**

exposición ni para todas las poblaciones. La mayoría de los ensayos son demasiado breves o pequeños para excluir efectos adversos infrecuentes y los acontecimientos graves no se registraron uniformemente en los estudios antiguos. A falta de una evaluación convincente del límite superior de ingesta, los operadores alimentarios deben evitar presentar una dosis comercial arbitraria como umbral universal de seguridad. [17,21]

La precaución clínicamente más relevante concierne a la **vulnerabilidad al espectro bipolar**. Si una sustancia puede modificar el estado de ánimo de determinadas personas, el viraje maníaco o hipomaníaco merece vigilancia proactiva. Describir el producto como endógeno o natural no elimina ese riesgo. Las personas con trastorno bipolar diagnosticado o antecedentes de manía/hipomanía no deberían automedicarse los síntomas del estado de ánimo con SAMe. Las recomendaciones publicadas e institucionales también advierten de posibles interacciones con medicamentos y complementos que potencian la serotonina; los resultados de ensayos de tratamiento añadido bajo supervisión facultativa no acreditan la seguridad de combinaciones sin control médico. [17,35]

Otros contextos exigen evaluación: uso con **levodopa** en la enfermedad de Parkinson; embarazo y lactancia, donde siguen faltando datos sólidos de exposición y seguridad; infancia y adolescencia; enfermedad renal o hepática avanzada; y polimedicación compleja. Los NIH comentan una preocupación **teórica** por el crecimiento de Pneumocystis en poblaciones inmunodeprimidas; debe presentarse expresamente como hipótesis de riesgo, no como efecto adverso común demostrado. Las fuentes sobre lactancia distinguen entre la exposición infantil esperada y la evidencia directa de resultados clínicos; no deben reinterpretarse como prueba general de seguridad para mujeres embarazadas. [17,36]

23.2 Homocisteína y peligro de los relatos unidireccionales

Como la SAMe se encuentra metabólicamente antes que la SAH y la homocisteína, un investigador podría plantear un aumento de homocisteína en determinadas condiciones. Al mismo tiempo, la interacción reguladora con las vías de remetilación y transulfuración impide suponer que todas las personas experimenten ese incremento. Un pequeño subestudio bioquímico incluido en un ensayo sobre depresión midió SAMe, SAH, homocisteína, metionina y parámetros relacionados con el folato plasmáticos, ilustrando cómo esta cuestión puede estudiarse empíricamente en vez de dirimirse por argumentación teórica. Su tamaño no permitía establecer seguridad cardiovascular a largo plazo. [37]

Un plan de seguridad de investigación debería, cuando esté biológicamente justificado, registrar el estado nutricional basal, la función renal, la homocisteína total y la medicación; recoger sistemáticamente activación del ánimo, trastornos del sueño, acontecimientos adversos graves y abandonos; y seguir a los participantes tras el tratamiento cuando sean relevantes la recaída o la retirada. El fabricante debe evaluar separadamente las impurezas toxicológicas y la exposición a contraiones. El perfil de efectos adversos clínicos de SAMe no sustituye a la **evaluación específica de seguridad química del ingrediente** exigible para la preparación comercial real.

23.3 Las afirmaciones de seguridad deben referirse a una población y exposición determinadas

«Seguro» nunca es una propiedad del nombre de la molécula considerado aisladamente. Depende de la **dosis, vía, duración, identidad, formulación, poblaciones vulnerables, interacciones y periodo de observación**. Del mismo modo, «no se observaron acontecimientos adversos graves» en 30 o 70 participantes no implica que la probabilidad de un acontecimiento grave poco frecuente sea cero. Quien desee describir la seguridad con precisión debe identificar la población del estudio y aquello que su tamaño permite -y no permite- detectar.

24. Un complemento alimenticio, un medicamento y una alegación: cuatro cuestiones regulatorias distintas

La decisión de 2026 se refiere a la condición de nuevo alimento; el desarrollo lícito exige al menos otras cuatro comprobaciones. Primera, verificar la identidad y el alcance exacto del ingrediente: **esta sal disulfato-tosilato específica utilizada en complementos alimenticios**, no cualquier preparación de ademetionina. Segunda, evaluar la composición prevista y la exposición diaria desde la perspectiva de la seguridad

alimentaria conforme al Reglamento (CE) n.º 178/2002 y al marco de complementos de la Directiva 2002/46/CE. Tercera, analizar las normas nacionales que regulan sustancias distintas de las vitaminas y minerales armonizados, incluidas sustancias notificadas o prohibidas, niveles máximos u orientativos, obligaciones de notificación y práctica administrativa. Cuarta, revisar cada web, etiqueta, folleto y comunicación dirigida a profesionales para determinar su probable naturaleza regulatoria. [2,4–7,23,38]

La **condición de nuevo alimento** y la **autorización de declaraciones de propiedades saludables** siguen vías diferentes. El Reglamento (CE) n.º 1924/2006 regula las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables; un efecto científicamente plausible o incluso observado clínicamente no genera por sí solo una declaración autorizada. Deben comprobarse en el Registro de la UE y en los actos jurídicos que la regulan la redacción exacta, la sustancia, las condiciones de uso y el estatus regulatorio. Las alegaciones de tratar la depresión mayor, reparar cartílago, prevenir fibrosis o revertir el envejecimiento no se justifican invocando la declaración del artículo 4 de octubre de 2026.

La **clasificación del producto** plantea otra cuestión. Conforme a la Directiva 2001/83/CE, un producto puede quedar sometido al régimen de medicamentos por su presentación o por su función cuando se cumplan los requisitos jurídicos pertinentes. Importa su posicionamiento concreto: el formato en cápsulas no resuelve por sí solo la clasificación, pero anunciarlo como antidepresivo, tratamiento antiinflamatorio o medicamento hepático plantea riesgos evidentes de consideración como medicamento. Ningún autor científico debería confundir la posibilidad de debatir investigaciones clínicas con un permiso para comercializar una alegación terapéutica como si fuera alimentaria. [39]

En España, las orientaciones de la autoridad competente **AESAN** recuerdan que los complementos alimenticios son fuentes concentradas de nutrientes u otras sustancias que se comercializan en forma dosificada y no medicamentos destinados a prevenir o tratar enfermedades. Un expediente regulatorio dirigido al mercado español debe examinar el Real Decreto 1487/2009 y sus modificaciones posteriores, cuando proceda, la interpretación vigente de AESAN, las obligaciones de comunicación de puesta en el mercado y la identidad del operador responsable; no debe inventarse una ingesta universal permitida de SAMe en España sin una base actual y autorizada. Otros Estados miembros de la UE pueden aplicar condiciones lícitas diferentes a sustancias ajenas a las listas armonizadas. [40]

Regla de decisión sugerida para el lanzamiento: no preparar mensajes promocionales antes de demostrar la identidad técnica y la estabilidad, verificar por países las condiciones de seguridad y acceso al mercado, y relacionar cada alegación sustantiva con su fundamento jurídico. «No nuevo» es un primer paso importante, no la firma final de una etiqueta.

25. Diseño de un expediente que diferencie una verdadera plataforma de ingredientes de una tendencia oportunista

Un desarrollador científico independiente puede aprovechar la apertura regulatoria para elevar, en lugar de rebajar, el nivel de prueba exigido por el mercado. Un **expediente de calidad investigadora** debe comenzar por una pregunta clara y una jerarquía de evidencias. Debe conectar la identidad verificada del ingrediente con una exposición clínicamente significativa y, posteriormente, con un resultado medido en una población definida. Sus documentos deben ser suficientemente completos para que otro laboratorio cualificado pueda analizar el mismo material y otro investigador reproducir la pauta estudiada.

Etapa 1 - Identidad molecular y de fabricación. Registrar el CAS y una nomenclatura inequívoca, estequiometría de la sal, vía de fabricación, origen de la materia prima, métodos de ensayo, perfil de impurezas, proporción de diastereómero nativo, controles microbiológicos y riesgos específicos de proceso. No presentar como idénticos dos ingredientes solo porque compartan la sigla SAMe de su molécula de partida. [11,12,23]

Etapa 2 - Estabilidad y veracidad de dosis. Desarrollar un método indicador de estabilidad; especificar la relación entre el peso bruto de la sal y la fracción activa declarada; validar la uniformidad de las unidades de dosis; medir los efectos del almacenamiento y transporte; y garantizar que la cantidad respaldada por la

etiqueta se mantiene hasta el final de la vida útil. Una potencia atractiva en el momento de liberar el lote no basta si la molécula se degrada antes del consumo.

Etapa 3 - Comparabilidad de exposición humana. Cuando las alegaciones de mayor biodisponibilidad tengan relevancia comercial, realizar una comparación directa adecuada en humanos utilizando cantidades equimolares de SAMe activa, preferiblemente con diseño cruzado y muestreo preespecificado. Considerar ayuno y alimentación, así como los niveles endógenos basales. Indicar expresamente si los resultados describen biodisponibilidad relativa o absoluta y si pueden extrapolarse más allá del comparador y la población concretos investigados. [14]

Etapa 4 - Eficacia clínica y seguridad. Elegir una indicación realista y una población con necesidad insatisfecha demostrable; utilizar un diseño controlado con placebo cuando resulte éticamente apropiado; seleccionar una variable aceptada e importante para el paciente; definir prospectivamente la magnitud clínicamente significativa del efecto y las hipótesis de tamaño muestral; preregistrar el análisis estadístico y tratar transparentemente los datos faltantes. Vigilar acontecimientos adversos e interacciones durante un periodo suficiente para respaldar la exposición propuesta. Los resultados bioquímicos positivos, por sí solos, no deben reconvertirse en pruebas de beneficio clínico.

Etapa 5 - Economía de la salud y viabilidad comercial. El coste por kilogramo resulta un indicador deficiente cuando varía el contenido activo efectivo. Modelizar el coste por miligramo confirmado analíticamente, las pérdidas por inestabilidad, el envasado, los controles de calidad, la ingesta diaria realista cuando esté legalmente permitida, las restricciones de los mercados objetivo y los márgenes de distribución. Cuando se necesiten ensayos clínicos para sustentar una declaración autorizada comercialmente útil, sus costes esperados y el umbral probatorio deben formar parte del plan de negocio, y no tratarse como una tarea publicitaria posterior.

Etapa 6 - Traslación jurídica y vigilancia poscomercialización. Crear una matriz documentada de alegaciones; implantar procedimientos de notificación y trazabilidad cuando correspondan; recibir y evaluar reclamaciones y sospechas de efectos adversos; mantener la trazabilidad de lotes; vigilar las novedades científicas y regulatorias; y actualizar los materiales de comunicación conforme evolucione la evidencia. El objetivo no es convertir por mera retórica a una empresa de complementos en fabricante de medicamentos. Se trata de aplicar controles proporcionados y auditables a un ingrediente de química compleja y con usos sugeridos clínicamente sensibles.

26. Lista de comprobación crítica: preguntas que debe contestar el próximo artículo o proveedor de SAMe

Una revisión editorial o industrial rigurosa puede organizarse mediante doce preguntas. **Identidad:** ¿se especificó la sal o se llamó simplemente SAMe al material? **Dosis:** ¿los miligramos se referían a la sal, al catión SAMe o a una mezcla patentada no especificada? **Calidad:** ¿se conocían la estereoquímica nativa, los productos de degradación y la potencia al vencimiento? **Vía:** ¿oral, intravenosa o intramuscular, y resulta comparable la exposición? **Población:** ¿adultos sanos, personas con enfermedad diagnosticada, pacientes medicados o grupos vulnerables? **Comparador:** ¿placebo, fármaco activo o control histórico? **Duración:** ¿suficiente para detectar un efecto plausible y los daños relevantes? **Resultado:** ¿variable subrogada biológica, puntuación de cuestionario, función, recaída o acontecimiento clínico importante? **Estadística:** ¿variable primaria preespecificada, multiplicidad y tratamiento sólido de los abandonos? **Transparencia:** ¿cálculo del tamaño muestral, registro previo, conflictos de interés e información completa? **Generalización:** ¿alcanzaría la formulación comercial real exposiciones comparables? **Traslación regulatoria:** ¿está autorizada la alegación sugerida y permite el país de destino el producto tal como se ha configurado?

Esta lista evita cuatro errores recurrentes. El primero es la **falacia bioquímica**: como una molécula desempeña una función fisiológica normal, consumir más mejora esa función. El segundo es la **falacia farmacocinética**: una mejor absorción demuestra un mejor resultado clínico. El tercero es la **falacia metaanalítica**: una estimación agrupada favorable resuelve las discrepancias entre estudios heterogéneos y a menudo pequeños. El cuarto es la **falacia regulatoria**: una clasificación favorable en un ámbito jurídico equivale a permitir un catálogo completo de declaraciones de salud o enfermedad.

La misma lista ofrece una orientación constructiva. Un fabricante capaz de responder bien a estas preguntas puede diferenciar legítimamente su producto, proponer estudios reproducibles y facilitar mejor información a los profesionales. Es posible entusiasmarse con la investigación traslacional y mantener al mismo tiempo el máximo rigor respecto de lo demostrado. Esta posición científica es más sólida que el escepticismo reflejo o la certidumbre promocional.

27. Conclusión final: una oportunidad que exige todavía más rigor

Lo más importante del acontecimiento de octubre de 2026 no es que la SAMe se haya convertido súbitamente en un nuevo descubrimiento bioquímico. No es así. Tampoco Europa ha declarado su eficacia terapéutica. Lo que ha cambiado es la determinación del estatus de una **forma química estabilizada específica en una categoría alimentaria determinada**, tras una evaluación controvertida de su utilización histórica. [1–3]

La SAMe sigue siendo verdaderamente notable: un metabolito endógeno que conecta transferencia de grupos metilo, bioquímica de membranas, regulación redox y adaptación celular. Este hecho justifica el entusiasmo investigador. No elimina las exigencias ordinarias del análisis farmacéutico, la epidemiología clínica ni el Derecho alimentario. La evidencia de efectos antidepresivos es prometedora, pero heterogénea; la señal en artrosis es limitada; no se han demostrado beneficios relevantes en hepatopatías crónicas; y no cabe presumir la seguridad del uso indiscriminado o prolongado. [15–21]

Por tanto, el futuro de SAMe en Europa debería depender menos del lenguaje de la moda nutricional y más de seis preguntas: **¿qué forma molecular? ¿Qué dosis activa? ¿Qué formulación y exposición? ¿Qué población? ¿Qué resultado clínicamente relevante? ¿Qué alegación jurídicamente permitida?**

Si estas preguntas se responden mediante pruebas mensurables, la SAMe podrá evolucionar desde un fascinante cofactor metabólico y un ingrediente de complementos controvertido hasta una plataforma caracterizada con precisión para intervenciones dirigidas. Si no se hace, existe el riesgo de confundir la rectificación regulatoria de 2026 con una validación científica que nunca fue.

La conclusión acertada no es «molécula milagrosa» ni «ilusión publicitaria». Es una candidata bioquímica seria cuyo valor real depende de la calidad de la evidencia que la acompañe.

Referencias y fuentes primarias

[1] Comisión Europea, DG SANTE. Procedimiento de consulta sobre la condición de nuevo alimento. Entrada pública: «Disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina», 14 de octubre de 2026, «No nuevo en complementos alimenticios». https://food.ec.europa.eu/food-safety/novel-food/consultation-process-novel-food-status_en

[2] Reglamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de noviembre de 2015, relativo a los nuevos alimentos, especialmente artículos 3 a 6. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj/eng

[3] Haslam O. EU reverses novel food decision on healthy aging ingredient SAMe. NutraIngredients, 20 de octubre de 2026. Crónica secundaria de la cronología de las consultas de 2026. https://www.nutraingredients.com/Article/2026/10/20/eu-reclassifies-same-ingredient-as-non-novel/

[4] Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Complementos alimenticios: marco de la Unión Europea. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements

[5] Directiva 2002/46/CE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios; y Reglamento (CE) n.º 178/2002 (legislación alimentaria general). https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/eng ; https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj/eng

[6] Reglamento (CE) n.º 1924/2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, especialmente artículos 3, 5, 6 y 10. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32006R1924

[7] Comisión Europea, DG SANTE. Registro de la UE de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables y orientaciones sobre dichas declaraciones. https://food.ec.europa.eu/food-safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/eu-register-health-claims_en

[8] *One-Carbon Metabolism and S-Adenosylmethionine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis and Subtypes.* Review. PubMed PMID: 37123053. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37123053/

[9] *Subcellular one carbon metabolism in cancer, aging and epigenetics.* Review, 2024. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11375787/

[10] Medici V et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded randomised placebo-controlled trial; biochemical pathway discussion. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011. PMID: 22044287. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044287/

[11] United States Pharmacopeia. *S-Adenosyl-L-methionine Disulfate Tosylate*, USP–NF monograph preview. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M704_04_01.html

[12] *HPLC Separation of the (S,S)- and (R,S)-forms of S-Adenosyl-L-methionine.* https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4398633/

[13] Bartels A, Germer P, Andexer JN. *SAM is not the SAM(e): diastereomers of an important cofactor. Natural Product Reports*, 2026. PMID: 42454449. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42454449/

[14] Cameron BR, Ferreira L, MacDonald ID. Pharmacokinetic study of a novel oral formulation of S-adenosylmethionine (MSI-195) in healthy subjects. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020;21:88. doi:10.1186/s40360-020-00466-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317621/

[15] Limveeraprajak N et al. Efficacy and acceptability of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) for depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024;132:110985. doi:10.1016/j.pnpbp.2024.110985. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38423354/

[16] Peng T-R, Cheng H-Y, Wu T-W. S-adenosylmethionine as an adjuvant therapy for patients with depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2024;86:118–126. doi:10.1016/j.genhosppsych.2024.01.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38199136/

[17] Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., NCCIH. S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe): In Depth. https://www.nccih.nih.gov/health/sadenosyllmethionine-same-in-depth

[18] Rutjes AWS, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P. S-adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;4:CD007321. doi:10.1002/14651858.CD007321.pub2. https://www.cochrane.org/evidence/CD007321_s-adenosylmethionine-same-osteoarthritis

[19] Medici V et al. Randomised 24-week trial in alcohol-related liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044287/

[20] Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD002235 (historical review; consult subsequent review history). doi:10.1002/14651858.CD002235.pub2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625556/

[21] Comité Científico Noruego de Seguridad Alimentaria (VKM). Risk assessment of histidine, methionine, S-adenosylmethionine and tryptophan. Informe 2013:10. https://vkm.no/english/riskassessments/allpublications/riskassessmentofhistidinemethioninesadenosylmethionineandtryptophan.4.27ef9ca915e07938c3b2c02a.html

[22] EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on substantiation of claims concerning maintenance of joints (including ID 1973), bone and muscles. *EFSA Journal*, 2010;8(2):1493. doi:10.2903/j.efsa.2010.1493. https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1493

[23] Lituania, Instituto de Higiene; publicación de la Comisión Europea. Consulta del artículo 4: disulfato tosilato de S-adenosil-L-metionina, de 14 de octubre de 2026. Expediente administrativo primario de dos páginas (reevaluación lituana, confirmación italiana de 2016 y Grupo de Trabajo de 17 de septiembre de 2026). https://food.ec.europa.eu/document/download/aecca872-9446-4f5b-a522-59530dc19a88_en?filename=novel-food_consult-status_same.pdf

[24] Reglamento de Ejecución (UE) 2018/456 de la Comisión, de 19 de marzo de 2018, sobre las fases procedimentales del proceso de consulta para determinar la condición de nuevo alimento. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2018/456/oj/eng

[25] Ramani K, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in liver health and diseases. *Liver Research*, 2017;1(2):103–111. doi:10.1016/j.livres.2017.07.002. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170720/

[26] PubChem. S-Adenosyl-L-methionine (disulfate tosylate), CID 9875462; identificación de la masa y los componentes. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9875462

[27] Bartels A, Germer P, Andexer JN. SAM is not the SAM(e): diastereomers of an important cofactor. *Natural Product Reports*, published 15 July 2026. doi:10.1039/D6NP00059B. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42454449/

[28] Cameron BR, Ferreira L, MacDonald ID. Pharmacokinetic study of a novel oral formulation of S-adenosylmethionine (MSI-195) in healthy subjects: dose escalation, food effect and comparison to a commercial nutritional supplement product. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2020;21:88. doi:10.1186/s40360-020-00466-7. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7734772/

[29] Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*, 2010;167:942–948. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09081198. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595412/

[30] Mischoulon D et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine versus escitalopram in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014;75:370–376. doi:10.4088/JCP.13m08591. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5360105/

[31] Sarris J et al. Is S-adenosyl methionine (SAMe) for depression only effective in males? A re-analysis of data from a randomized clinical trial. 2015. PMID:26011569. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011569/

[32] Mischoulon D et al. Dose increase of S-adenosyl-methionine and escitalopram in a randomized clinical trial for major depressive disorder. Secondary analysis of 2014 RCT. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6917851/

[33] Sarris J et al. Adjunctive S-adenosylmethionine (SAMe) in treating non-remittent major depressive disorder: an 8-week double-blind, randomized, controlled trial. 2018. PMID:30115553. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115553/

[34] Cochrane Pregnancy and Childbirth. Interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Revisión de la evidencia, incluida SAMe, con búsquedas hasta diciembre de 2019. https://www.cochrane.org/evidence/CD000493_interventions-treating-intrahepatic-cholestasis-pregnancy-icp

[35] Mayo Clinic. S-adenosylmethionine (SAMe): Safety and interactions. Resumen divulgativo experto; consultado en octubre de 2026. https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-same/art-20364924

[36] Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. SAM-e. Drugs and Lactation Database (LactMed); actualizado el 15 de febrero de 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501870/

[37] Mischoulon D et al. Bioavailability of S-adenosyl methionine and impact on response in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2012;73:843–848. doi:10.4088/JCP.11m07139. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22687580/

[38] Reglamento (UE) n.º 1169/2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor (consultar su texto consolidado para la aplicación). https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/eng

[39] Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano; consultar la versión consolidada vigente del artículo 1.2. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20250101

[40] AESAN. Complementos alimenticios: requisitos legales y orientaciones sobre la comunicación de puesta en el mercado; véase también el Real Decreto 1487/2009 de España, con sus modificaciones. https://aesan.gob.es/seguridad-alimentaria/alimentos-especificos/complementos-alimenticios ; https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/09/26/1487/con

Nota editorial y metodológica

Esta monografía de investigación constituye una síntesis narrativa crítica, no una nueva revisión sistemática, una evaluación de medicamento ni una guía de práctica clínica. Las búsquedas y comprobaciones regulatorias se realizaron en fuentes públicas accesibles el 26 de octubre de 2026. Se priorizaron la legislación primaria de la UE, la tabla pública de consultas de la Comisión, los materiales reconocidos dentro de la farmacopea existente, los estudios clínicos publicados y las orientaciones de salud pública. Se revisó directamente el documento íntegro de dos páginas de la reevaluación lituana conforme al artículo 4, publicado por la Comisión el 14 de octubre de 2026; las referencias a la conclusión anterior de mayo de 2026 están apoyadas, además, en el registro público disponible y en noticias publicadas en aquel momento. El documento primario de octubre prevalece sobre las crónicas secundarias al describir los fundamentos de la reconsideración. No se infiere en ningún momento que el resultado sobre condición de nuevo alimento del artículo 4 equivalga a una evaluación positiva de seguridad o a una aprobación de eficacia clínica. El análisis se destina al debate científico, regulatorio e industrial y no constituye consejo médico individual.

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

Quedan prohibidas la reproducción, redistribución o adaptación comercial sin el previo consentimiento escrito del titular de los derechos, salvo en los supuestos permitidos por la legislación aplicable.